

Parkinson Hastalığı'nda Depresyon için Sertralin ve Venlafaksin Tedavisinin Karşılaştırılması

Comparison of Sertraline and Venlafaxine Treatments for Depression in Parkinson's Disease

Alp AKÇA, Mehmet AK*, Levent SÜTÇÜGİL*, Aytekin ÖZŞAHİN*, Yaşar KÜTÜKÇÜ**

Erzincan Asker Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Erzincan, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Parkinson Hastalığı'nda depresyon saptanan hastaların klinik özelliklerini incelemek, aynı zamanda farklı etki mekanizmaları olan antidepresan tedavi seçenekleri kullanarak bunların tedavi etkinliği, yan etkileri ile bilişsel fonksiyonlar ve Parkinsona hastalığına özgü motor bulgular üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntemler: Örneklem grubu; 2006-2008 tarihleri arasında Nöroloji ve Psikiyatri A.D. poliklinikleri tarafından ayaktan izlenen Parkinson hastalarından oluşturulmuştur. DSM- IV tanı kriterlerine göre depresif bozukluk tanısı alan olgular çalışmaya alınmıştır. Hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Standardize Mini Mental Test (SMMT), UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ve Yapılandırılmış Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) testleri uygulanmıştır. Rastgele yöntemle seçilen olgulara sertralin ve venlafaksin başlanmıştır. 3, 6, 9 haftalarda testler yinelenerek sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yüz bir Parkinson hastası ile görüşülmüş, 35'inde (%34.6) depresyon saptanmıştır. Dokuzuncu haftada yapılan değerlendirmede sertralin tedavisi verilen 16 olgudan 14'ü (%87), venlafaksin tedavisi verilen 16 olgudan 12'si (%75) tedaviye cevap vermiştir. Arada anlamlı fark yoktur. SMMT skorları değerlendirildiğinde, sertralinin yönelim, dikkat, hafıza üzerine anlamlı olumlu etkisi görülürken, venlafaksinde görülmemiştir. Her iki ilaçta belirtilerde kötüleşme yapmamış ve antiparkinson tedavi üzerinde olumsuz etki oluşturmamıştır.

Sonuç: Parkinson hastalığında depresyon tedavisinde sertralin ve venlafaksin etkin olduğu ve antiparkinson tedaviyi olumsuz etkilemediği görülmüştür. Tedaviye cevap açısından iki molekül arasında fark bulunmazken bilişsel fonksiyonlar üzerine sertralinin olumlu etkisinin daha belirgin ve yan etkilerin de daha az olduğu belirlenmiştir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48: 201-6*)

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, depresyon, sertralin, venlafaksin

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical features of Parkinson's disease (PD) patients with depression, and consequently, by using anti-depressant agents with different mechanism of action, to evaluate their adverse effects and the effects on Parkinson-specific motor findings as well as cognitive functions.

Methods: The study group comprised patients with established PD diagnosis and followed up by Neurology and Psychiatry outpatient clinic between 2006 and 2008. The patients diagnosed with depressive disorder according to criteria specified in the DSM-IV were enrolled into the study. The Hamilton Depression Scale, Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE), UKU Side Effect Rating Scale and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) were applied. The patients were randomly assigned to treatment with sertraline or venlafaxine. All tests were repeated at 3, 6 and 9 weeks.

Results: A total of 101 patients with PD were evaluated, and depression was detected in 35 (34.6%) of them. 14 out of 16 patients (87%) receiving sertraline and 12 out of 16 patients (75%) receiving venlafaxine responded to the treatment and no statistically significant difference was observed between the treatment groups. According to the SMMSE scores, there were significant favorable effects on orientation, attention and memory with sertraline, in contrast with venlafaxine. Both drugs did not show negative effect on anti-Parkinson treatment.

Conclusion: Sertraline and venlafaxine were found to be effective in the treatment of depression in patients with PD and they do not negatively affect the anti-Parkinson treatment. Furthermore, there was no difference between the two agents with respect to the treatment response, however, sertraline was found to have more pronounced positive effects on cognitive functions and less adverse effects than venlafaxine. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48: 201-6*)

Key words: Parkinson's disease, depression, sertraline, venlafaxine

Giriş

Parkinson hastalığı ile depresyon arasındaki birliktelik uzun süredir klinisyenlerin ilgisini çekmiştir. Parkinson hastalığı belirtilerinin en azından bir bölümü depresif belirtileri andırıp bun-

larla iç içe geçmektedir. Bu klinik örtüşmeyi sergileyen hastaların tanınması ve tedavilerinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Parkinson hastalığında depresyon için öne sürülen nöroanatomi hipotezler ve nörotransmitter teorileri incelendiğinde farklı görüşlerin olduğu görülmektedir (1,2).

Parkinson hastalığındaki depresyonun psikososyal stres faktörlerine karşı gelişen bir reaksiyondan ziyade, hastalığın temelinde var olan nöroanatomik dejenerasyona sekonder geliştiği varsayılmaktadır (3). Ancak Parkinson hastaları, iş kaybı, ailesel sorunlar, fiziki yetersizlikten kaynaklanan sosyal izolasyon gibi sonuçları olan kronik bir hastalıkla mücadele etmek zorundadır. Hastalığın tam olarak tedavisinin olmaması ve palyatif yaklaşımın tedavinin en önemli parçası olduğu gerçeği, hastalık başlangıcında depresif semptomların ortaya çıkmasına sebep olabilir (4). Genel popülasyondaki risk faktörleri arasında görülen ileri yaş, bireyin daha önceden depresyon geçirmesi ve ailede depresyon öyküsünün varlığı Parkinson'lu hastalarında gelişen depresyon için de en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Cinsiyetle ilgili farklı görüşler olmakla birlikte kadın cinsiyetin Parkinson hastalarında depresyon geliştirmeye ilgili risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (5-7).

Parkinson hastalarındaki depresyon görülme oranları oldukça geniş bir spektrum göstermektedir (%2-70). Bu farklı oranlar, çalışmalarda hasta örneklemelerinin yetersizliği, tanı aşamasında kullanılan bilgi toplama ve değerlendirme araçlarının farklılığı ve metodolojik sorunların varlığıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (8-12).

Parkinson hastalarında gelişen depresyonda tedavi seçenekleri; psikoterapi, farmakoteröpatik yaklaşımlar (dopamin agonistleri, antidepresanlar) ve elektrokonvülfiz terapi'dir (1,13,14). Araştırmacılar depresif Parkinson hastalarında serotoninin geri alım inhibitörleri ile etkin tedavi sonuçları aldıklarını rapor etmişlerdir (12,15,16). Serotonin geri alım inhibitörlerinin, raphe nükleusu üzerinde inhibisyonu kaldırıp serotonin salgılanmasını artırıp nigrostriatal yoldan dopamin salınımını azaltarak ekstrapiramidal semptomları kötüleştirebileceği öne sürülmektedir (15). Bir çalışmada serotonin geri alım inhibitörleri kullanan hekimlerin %37'sinin, en az bir hasta da motor kötüleşme gözlemlediği rapor edilmiştir (13). Venlafaksin, norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe eden depresyon tedavisinde etkinliği çalışmalarla ortaya konmuş ancak Parkinson hastalarında depresyon tedavisinde yeterince çalışılmamış bir moleküldür (17-19).

Bu çalışmada, Parkinson hastalarında depresyon yaygınlığı ile Parkinson hastalığında depresyon saptanan hastaların klinik özelliklerini incelemek, aynı zamanda farklı etki mekanizmaları olan antidepresan tedavi seçenekleri kullanarak bunların tedavi etkinliği, yan etkileri ile bilişsel fonksiyonlar ve Parkinson hastalığına özgü motor bulgular üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntemler

Denekler

Örneklem grubu; Nisan 2006 – Şubat 2008 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji ve Psikiyatri A.D. poliklinikleri tarafından ayaktan izlenen Parkinson olgularından oluşturulmuştur. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Olgular çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Çalışmaya kabul edilme ölçütleri; DSM-IV tanı kriterlerine göre depresif bozukluk tanısı almak ve 40 yaşından büyük olmak olarak belirlenmiştir. Parkinson dışı bilinen başka bir nörolojik ya da kronik hastalığı olanlar dışlanmıştır.

Toplam 101 Parkinson hastası ile görüşülmüştür. 35 olgu depresif bozukluk kriterlerini karşılayarak çalışmaya alınmıştır. Femur kırığı, genel durum kötüleşmesi ve aktif psikotik bulguların varlığının ortaya çıkması nedeniyle 3 olgu çalışmayı tamamlayamamıştır.

Bilgi Toplama Araçları ve Uygulama

Araştırmacı, çalışma öncesi uygulayacağı ölçeklerle ilgili eğitim almıştır. Çalışmada Türkçe çevirilerinin geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan; DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Eğitimsizler için Mini Mental Test ve Standardize Mini Mental Test, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU), Yapılandırılmış Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (UPDRS) ve Hoehn-Yahr Skalası kullanılmıştır (20-25).

Olgularla iki görüşme yapılmış olup, ilk görüşme SCID-I ile gerçekleştirilmiştir. Sonrasında sosyodemografik veri toplama formu, HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS ölçekleri uygulanmıştır. Rastgele olarak olgulara sertralin, venlafaksin tedavileri seçeneklerinden birisi başlanmıştır. İlaç seçimi ile takip değerlendirmeleri iki farklı doktor tarafından kör olarak yapılmıştır. Bu sonuçların objektif değerlendirilmesini sağlamıştır. Tedaviye başlamadan önce hastalık, tedavi süreci, tedavide kullanılan ilaç seçenekleri hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Sertralin birinci hafta 25 mg/gün, sonrasında 50 mg/güne; venlafaksin birinci hafta 37.5 mg/gün, sonrasında 75 mg/güne çıkarılmıştır. Görüşmeler üçüncü, altıncı ve dokuzuncu haftalarda HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS ölçekleri uygulanarak tekrarlanmıştır. HAM-D skorlarında %50 oranında azalma tedaviye cevap olarak kabul edilmiştir.

Veri toplama sürecinden sonra tüm hastalarda depresyonun klinik görünümü ve Parkinson hastalığı ile ilişkili risk faktörleri değerlendirmeye alınmıştır. Sertralin ve venlafaksin, antidepresan etkinlik, yan etki, bilişsel fonksiyonlara ve Parkinson hastalığının motor bulgularına olan etkileri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için frekans dağılımları (sayı, yüzde), sürekli değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik veriler arası değerlendirmeler ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Grup içi değerlendirmelerde Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik analizleri yapıldıktan sonra, normal dağılıma uymadığı tespit edilen verilerin tekrarlı ölçümleri Friedman testi ile analiz edilmiştir. Çoklu bağımlı grupların ikili değerlendirmeleri Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bağımsız gruplar arası değerlendirmeler t-testi ile yapılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçilmiş ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için "istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu" yorumu yapılmıştır.

Bulgular

Nisan 2006-Şubat 2008 tarihleri arasında Nöroloji ve Psikiyatri A.D. poliklinikleri tarafından ayaktan izlenen 101 Parkinson hastasının 35'inde (%34.6) depresif bozukluk saptanmış olup, 32 depresif Parkinson olgusuyla çalışma tamamlanmıştır. Rastgele-

le yöntemle seçilen olguların 16'sına (%50) sertralin, 16'sına (%50) venlafaksin verilmiştir. Tablo 1. de çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri verilmiştir.

Sertralin ve venlafaksin alan olguların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; sertralin grubunun 54-82, venlafaksin grubunun 52-79 yaş aralığında yer aldığı, sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %56.3'ünün kadın cinsiyet olduğu, her iki grup için okula gitmeme oranının %37.5 saptandığı ve sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %43.8'inin evli olduğu görülmüştür. Bu özellikler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 2'de çalışma grubunun Parkinson hastalığına özgü klinik özellikleri verilmiştir. Sertralin ve venlafaksin alan olguların Parkinson hastalığına özgü klinik özellikleri incelendiğinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

Tedavi öncesi ve sonrası çalışma grubu ortalama HAM-D, SMMT ve UPDRS skorlarındaki değişim Tablo 3'te sunulmuştur. Tablo 3. incelendiğinde çalışma grubunda HAM-D ve UPDRS değerlerinde antidepresan tedavi öncesi ile tedavi sonrasında ortaya çıkan değişim istatistiksel açıdan anlamlı iken, SMMT değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 4'de HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve tedavi yanıt olarak tanımlanan olguların dağılımı verilmiştir (Tablo 4).

Tablo 5'de tedavi süresince sertralinin Mini Mental Test üzerine etkisi verilmiştir. Sertralin tedavisi ile Mini Mental Testin yönelim, dikkat ve hafıza bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu anlamlılık altıncı ve dokuzuncu haftada en yüksek seviyede bulunmuştur. Kayıt ve lisan bölümlerinde ise sertralin tedavisi ile meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 6'da tedavi süresince venlafaksin Mini Mental Test üzerine etkisi verilmiştir. Venlafaksin tedavisi ile Mini Mental Testin sadece dikkat bölümünde, başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu anlamlılık üçüncü haftada en yüksek seviyede bulunmuştur. Yönelim, kayıt, hafıza ve dikkat bölümlerinde ise venlafaksin tedavisi ile meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 1. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Örneklem	
	(n=32)	(%)
Cinsiyet	Kadın	20 62.5
	Erkek	12 37.5
Yaş	Aralığı	52-82
	Ortalaması	69.16
Eğitim düzeyi	Yok	12 37.5
	İlkokul	7 21.8
	Ortaokul	7 21.8
	Lise	4 12.5
	Üniversite	2 6.25
Medeni durum	Evli	18 56.25
	Bekâr	2 6.25
	Ayrılmış/ Dul	12 37.5

UKU yan etki ölçüğü dikkate alınarak yapılan değerlendirilmede; sertralin kullanan 16 olgunun 3'ünde (%18.7); baş dönmesi, iştah artışı ve paradoks ajitasyon gelişmiştir. Baş dönmesi üçüncü haftaya kadar devam edip, altıncı haftaya doğru azalarak kaybolmuştur. Paradoks ajitasyon tedavinin üçüncü gününde başlayıp, üçüncü haftanın sonlarına doğru hidrokizin 12.5 mg/gün başlanmasıyla birlikte azalarak kaybolmuştur. İştah artışı ise tedavinin üçüncü haftasında başlamış ve dokuzuncu haftasında da devam etmiştir. Olgunun kilo takibi yapılmış ve tedavi gerektiren bir artış gelişmemiştir.

Venlafaksin kullanan 16 olgunun 5'inde (%31.2) yan etkiler gözlemlenmiştir. Birinci olguda sedasyon gelişmiştir. Bu yan etki üçüncü hafta civarında başlayıp, dokuzuncu haftaya kadar devam etmiştir. İkinci olguda ağız kuruluğu, bulantı ve sedasyon gelişmiştir. Bulantı hissi üçüncü haftaya kadar devam etmiş, ağız kuruluğu ve sedasyon ise dokuzuncu haftada azalmakla birlikte devam etmiştir. Üçüncü olguda baş dönmesi ve bulantı hissi gelişmiştir. Bu etkiler ikinci haftanın sonlarına doğru azalarak kaybolmuştur. Dördüncü olguda baş ağrısı, hipertansiyon ve sedasyon ortaya çıkmıştır. Hipertansiyon birinci haftada başlamış ve dördüncü haftaya kadar sürmüş ve kendiliğinden normale dönmüştür. Beşinci olguda da sedasyon ve hi-

Tablo 2. Çalışma grubunun Parkinson Hastalığı'na özgü klinik özellikler

Parkinson hastalığına özgü klinik özellikler	Örneklem	
	(n=32)	(%)
Başlangıç yaşı	45-55 yaş	6 18.75
	55 yaş üzeri	26 81.25
Süresi	1-5 yıl	12 37.5
	5-10 yıl	20 62.5
	1. derece	10 31.25
Şiddeti* (Hoern-Yarh)	2. derece	15 46.8
	3. derece	5 15.62
	4. derece	2 6.25
Başlangıç bulgusu	Tremor	12 37.5
	Rijidite-Bradikinezi	20 62.5
	On-off varlığı	Var 4 12.5
	Yok 28 87.5	
Psikiyatrik hastalık öyküsü	Var 20 62.5	
	Yok 12 37.5	
Ailede Parkinson öyküsü	Var 2 6.25	
	Yok 30 93.75	

* 5. dereceyi karşılayan olgu bulunmamaktadır

Tablo 3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama HAM-D, SMMT ve UPDRS skorlarındaki değişim

Ortalama puan	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
HAM-D*	21.15	9.87
SMMT	21.12	22.71
UPDRS*	37.81	31.34

* Friedman testi, p<0.05

pertansiyon gelişmiştir. Primer hipertansiyon olarak değerlendirilen durum, birinci haftada başlamış, üçüncü haftaya kadar devam etmiş ve tedavisiz düzelmiştir. Dört ve beşinci olgularda öncesinde hipertansiyon öyküsü yokmuş. Venlafaksin grubunda gelişen yan etkiler için ek tedavi verilmemiştir. Bu grupta hipertansiyon gelişen iki olgu (%12.5) dışında kalan 14 olgunun 5'i önceki hipertansiyon hastalığı nedeniyle takip altındaymış. Venlafaksin tedavisi süresince bu olguların tansiyon değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tartışma

Örneklem grubunda Parkinson hastalarında depresyon görülme oranının %34.6 olduğu ve benzer çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür (13,26,27).

Çalışma grubunun %62.5'inin kadın cinsiyet olduğu, yaş aralığının 52 ile 82 arasında olup yaş ortalamasının 69 olarak bulunduğu, %37.5'lik kısmının okula gitmediği, %56.2'lik bölümünün

Tablo 4. Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve tedaviye yanıt olarak tanımlanan olguların dağılımı

Tedavi cevabı	Sertralin		Venlafaksin	
	(n=16)	(%)	(n=16)	(%)
Var	14	87.5	12	75
Yok	2	12.5	4	25

*Ki-Kare testi $\chi^2=0.821$, $p>0.05$

Tablo 5. Sertralin'in SMMT üzerine etkisi

Mini Mental Test Ortalama Puanları	Başlangıç	3. hafta	6. hafta	9. hafta
Yönelim*	7.81	8.19	8.44**	8.56**
Mini Kayıt	2.56	2.56	2.63	2.81
Mental Dikkat*	1.88	2.50	2.69**	2.88**
Test Hafıza*	1.50	1.69	1.94**	2.06**
Lisan	6.63	6.25	6.06	6.25
Toplam*	20.37	21.18	21.75	22.56

* Friedman testi, **Wilcoxon T testi, $p<0.05$

Tablo 6. Venlafaksin'in SMMT üzerine etkisi

Mini Mental Test Ortalama Puanları	Başlangıç	3. hafta	6. hafta	9. hafta
Yönelim	7.81	8.00	8.00	8.13
Mini Kayıt	2.94	3.00	2.94	3.00
Mental Dikkat*	2.44**	2.69	2.63	2.69
Test Hafıza	2.13	2.13	2.13	2.44
Lisan	6.31	6.19	6.25	6.63
Toplam	21.87	21.75	21.93	22.87

* Friedman testi, **Wilcoxon T testi, $p<0.05$

evli olduğu görülmektedir (Tablo 1). Genel anlamda her iki grupta kadın cinsiyetin daha yüksek oranda görülmesi (sertralin grubunun %68.8'i, venlafaksin grubunun %56.3'ü), cinsiyetin depresyon için bir risk faktörü olduğu ve Parkinson hastalığındaki depresyon için de bu riskin geçerli olduğunu bildiren araştırma sonuçları ile uyumludur (28,29). Bazı çalışmalarda ise cinsiyetin risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (5).

Parkinson hastalığının şiddeti değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %78'inin Hoehn Yahr skalasına göre bir ve ikinci evrede toplandığı saptanmıştır. Bu durum, Huber ve arkadaşlarının Parkinson hastalığına eşlik eden depresyon olan olgularda daha fazla engellilik oranları tespit edildiği sonucu ile örtüşmemekte (30), Starkstein (31) ve Brown'un (32) çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da çelişmektedir. Çalışmada depresif olguların bir ve ikinci evrede toplanması, depresyonun fiziksel engelliliğe karşı oluşan cevaptan ziyade patofizyolojik bir sürece bağlı geliştiği verisi ile örtüşmektedir (1).

Tedavi öncesi çalışma grubu olgularının HAM-D ortalama puanı 21.15'tir. Sertralin ve venlafaksin tedavileri ile HAM-D skorlarındaki değişim değerlendirildiğinde; her iki grupta başlangıç ve dokuzuncu haftalar arasında HAM-D skorlarındaki değişikliğin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Bu anlamlılık üçüncü haftadan itibaren başlayıp, dokuzuncu haftada da devam etmiştir. Sertralin ve venlafaksin tedavi gruplarında tedaviye yanıt veren olguların dağılımı incelendiğinde; sertralin alan olgularda bu oran %87.5 iken, venlafaksin alan olgularda %75 olarak saptanmıştır. Tedaviye cevap açısından iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Depresyonda etkinlik açısından sertralin ve venlafaksin benzer olduğunu bildiren çalışma sonuçları (33,34) ile uyumlu olan bu sonuç Parkinson hastalığında depresyonda etkinlik açısından bu iki ilacı karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Sertralin tedavisinin depresif Parkinson hastalarındaki bilişsel fonksiyonlara etkisi değerlendirildiğinde; Mini Mental Test'in yönelim, dikkat ve hafıza bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır. Bu anlamlılık altıncı ve dokuzuncu haftada en yüksek seviyede bulunmuştur. Kayıt ve lisan bölümlerinde ise istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. Sertralin kısmi dopamin geri alım aktivitesi olan, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluklarda yaygın kullanılan bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Dopamin geri alım inhibisyonunu da içeren farmakolojik profili ve psikomotor aktivasyonu sağlayan klinik profili nedeniyle Parkinson hastalığındaki depresyonda aktive edici bir antidepresan olarak kabul edilir (35-37). Ayrıca sertralin, antikolinerjik ve sedasyon yan etkisinin az olması nedeniyle bilişsel fonksiyonlarda kötüleşmeye sebep olmaz (38). Tüm bu özelliklerin sonuçları açıkladığı düşünülmüştür.

Venlafaksin tedavisinin depresif Parkinson hastalarındaki bilişsel fonksiyonlara etkisi değerlendirildiğinde; Mini Mental Test'in sadece dikkat bölümünde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu anlamlılık üçüncü haftada en yüksek seviyede bulunmuştur. Yönelim, kayıt, hafıza ve lisan bölümlerindeki değişiklik ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Düşük derecede de olsa venlafaksinın majör metabo-

litinin muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere afinitesinin bulunması zaman zaman bulantı hissi, sedasyon ve bilişsel kötüleşmeyi gündeme getirmektedir (39). Üçüncü haftada sadece dikkat alanında hafif bir düzelme görülmesi, venlafaksinın noradrenerjik geri alım inhibitörü etkisinin bir sonucu olabilir ancak bu düzelme altıncı ve dokuzuncu haftalarda görülmemiştir. Bu haftalarda muskarinik ve kolinerjik reseptörlere afinitesinin artması nedeniyle yan etkilerin gelişmiş ve bilişsel fonksiyonların bozulmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür (20,39).

Parkinson hastalığında depresyon tedavisinde, Gony ve arkadaşları farklı serotonin geri alım inhibitörleri kullanarak ekstrapiramidal semptomların görülme sıklığının değişmediğini ortaya koymuştur (40). Delagnello ve arkadaşları da dört farklı serotonin geri alım inhibitörü (sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin) tercih ederek 6 ay izledikleri hastaların Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor skalalarında anlamlı değişiklik saptamadıklarını, bunun yanı sıra Beck depresyon skalasında anlamlı düşüşler gözlediklerini belirtmişlerdir (41). Sertralin ve venlafaksinin tedavi süresince Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği üzerine etkisi değerlendirildiğinde; her iki tedavi Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeğinin mental durum, günlük yaşam aktivitesi ve motor durum skorlarında düşmeye sebep olmuştur. Bu düşüş anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu anlamlılık, olgulara uygulanan antiparkinson tedavinin Parkinson hastalığı bulgularına olan olumlu etkisinin, sertralin ve venlafaksin tarafından azaltılmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Bu sonuç Gony ve arkadaşlarının ile Delagnello ve arkadaşlarının sonucu ile örtüşmektedir. Parkinson hastalığına özgü motor bulguları kötüleştirmemeleri, bu iki ilacın Parkinson hastalığının patofizyolojisinde önemli yeri olan dopaminerjik yolak üzerindeki sınırlı (minimal) etkisi ile açıklanabilir (39-41).

Her iki antidepresan tedavinin UKU yan etki ölçeği dikkate alınarak yan etki profilleri değerlendirildiğinde; sertralin kullanılan 16 olgunun 3'ünde (%18.7) baş dönmesi, iştah artışı ve paradoks ajitasyon; venlafaksin kullanan 16 olgunun 5'inde (%31.2) sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı hissi, baş dönmesi ve hipertansiyon gelişmiştir. Sertralinin yan etki profilinin venlafaksine oranla daha az olması, serotonin geri alım inhibitörlerinin yan etki bakımından daha iyi tolere edilmesi bilgisiyle örtüşmektedir (33). Diğer antidepresanlara oranla sitokrom p450 enzimleri üzerinde inhibitör etkisinin göreceli olarak daha düşük olması da tolere edilebilirliği arttıran bir durumdur. Venlafaksinin düşük seviyede de olsa, majör metabolitinin muskarinik, kolinerjik, histaminerjik ve alfa adrenerjik reseptörlere afinitesinin bulunması sedasyon, bulantı gibi yan etkileri gündeme getirmektedir. Kan basıncında doza bağlı bir yükselmeye sebep olması, çalışmada venlafaksin kullanan olguların ikisinde (%12.5) gözlenmiştir. Bu oran venlafaksinın %3 gibi az bir oranda hipertansiyona neden olduğu bilgisiyle kısmen örtüşmemektedir (20). Bu olguların daha önce hipertansiyon öykülerinin bulunmaması, ilaçla birlikte birinci derecede hipertansiyonlarının ortaya çıkması ilaca bağlı bir yan etkinin ortaya çıktığının kanıtıdır. İlaç yan etki spektrumu bakımından venlafaksinde daha sık yan etkiler görülmesi, venlafaksinın sertraline oranla daha yüksek oranda muskarinik, kolinerjik ve histaminerjik reseptör afinitesinin bulunması ile açıklanabilir (40-42).

Sonuç olarak; Parkinson hastalığında depresyon tedavisinde sertralin ve venlafaksin etkin bulunmuştur. Tedaviye cevap açısından iki molekül arasında fark bulunmazken, bilişsel fonksiyonların değerlendirildiği Mini Mental Test skorlarında meydana gelen olumlu değişim sadece sertralin kullanan olgularda anlamlı bulunmuştur. Her ne kadar bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunsun da iki antidepresanın SMMT skorlarında yaptığı değişim sertralin de 2,19 puan, venlafaksin de 1 puan olmuştur ve aradaki fark küçüktür. Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) üzerine etkisi değerlendirildiğinde her iki ilaçta semptomlarda kötüleşme yapmamış ve antiparkinson tedavi üzerinde olumsuz etki oluşturmamıştır. Yan etki açısından karşılaştırıldığında hastaların tedaviye uyumunu bozabilecek yan etkiler sertralinde venlafaksine göre daha az görülmüştür.

Olgu sayısının azlığı çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biridir. Sertralin ve venlafaksin dozunda tedaviye cevaba göre esnek davranılmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında söylenebilir. Ancak hastaların yaşları dikkate alındığında ve benzer doz aralığında etki ve yan etki karşılaştırılmak istendiğinden sertralinin 50 mg/gün ve venlafaksin 75 mg/gün dozunda kullanılması kabul edilebilir. Farklı etki mekanizmasına sahip bu iki ilacın yüksek dozlarda etkinlik açısından farklı sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalar ve klinik gözlemlerimiz, dozun artırılması sonucunda yan etkilerin şiddetlenip (venlafaksinde daha belirgin olmak üzere) tedaviye uyumu bozabileceğini düşündürmüştür (39-43).

Kaynaklar

1. Beucke JC, Uhl I, Plotkin M et al. Serotonergic neurotransmission in early Parkinson's disease: A pilot study to assess implications for depression in this disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:781-7.
2. Warburton JW. Depressive symptoms in Parkinson's patients referred for thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30:368-70.
3. Goetz CG. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(Suppl 1):104-9.
4. Menza MA, Mark MH. Parkinson disease and depression: the relationship to disability and personality. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6:165-9.
5. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53:175-9.
6. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:196-201.
7. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:216-23.
8. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:2175-86.
9. Schneider F, Althaus A, Backes V et al. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl 5):55-9.
10. Kamrowska A. Depression in Parkinson's disease. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27:170-2.
11. Kızkın S, Atay T, Özer F ve ark. Parkinson hastalığında uyku: Bir ön çalışma. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2000; 37:151-7.
12. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease, a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:1-8.
13. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:187-96.
14. Corrigan M, Denahan AQ, Wright CE, et al. Comparison of pramipexole, fluoksetin and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11:58-65.

15. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni, A ve ark. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000; 55:1216-8.
16. Zesiewicz TA, Hauser RA. Depression in Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4:69-73.
17. Yazıcı O. Star-D sonrası: sağaltıma direnen depresyon (SDD). *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46:61-9.
18. Onur E, Yemez B, Cengizçetin N ve ark. Parkinson hastalığı'nda depresyon sıklığı ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007; 44:49-53.
19. Flint AJ. Pharmacologic treatment of depression in late life. *CMAJ* 1997; 157:1061-7.
20. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV eksen 1 ruhsal bozukluklarına göre Türkçe yapılandırılmış klinik değerlendirmenin güvenilirliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:33-6.
21. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (hddö)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-9.
22. Gügen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13:273-81.
23. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100.
24. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editörler. *Recent developments in Parkinsons disease, vol 2*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987; 153-63.
25. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-42.
26. Brooks DJ, Doder M. Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:465-70.
27. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:445-54.
28. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:196-201.
29. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:216-23.
30. Huber SJ, Paulson GW, Shuutleworth EC. Depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1988; 1:47-51.
31. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, et al. Depression in Parkinson's disease. *J Nevrl Ment Dis* 1990; 178:27-31.
32. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65:61-84.
33. Eker SS, Kirli S, Akkaya C, et al. Are there differences between serotonergic, noradrenergic and dual acting antidepressants in the treatment of depressed women? *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:400-8.
34. Gaillard R. Comparative efficacy and acceptability of new-generation antidepressants. *Synthesis meta-analysis Cipriani. Encephale* 2009; 35:499-504.
35. Marino S, Sessa E, Di Lorenzo G, et al. Sertraline in the treatment of depressive disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008; 29:391-5.
36. Devanand DP, Pelton GH, Marston K, et al. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:123-30.
37. Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, et al. Long-term efficacy and therapeutic drug monitoring of sertraline in major depression. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18:385-88.
38. Antonini A, Tesse S, Zecchinelli A, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006; 21:1119-22.
39. Feighner JP. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Suppl A):62-8.
40. Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with parkinson's disease receiving antidepressant drug: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:142-5.
41. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24:221-7.
42. Bolukbasi O, Akyol A. Spontaneous erections and libido increase associated with venlafaxine. *Eur J Neurol* 1999; 6:527-8.
43. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 2009; 31:945-61.