

PARKİNSONLULARDA RUHSAL BOZUKLUKLARIN ARAŞTIRILMASI VE ÇEŞİTLİ ANTİPARKİNSONİEN İLAÇLARLA TEDAVİYE YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan AKSOY (*) Dr. Mesut ÇETİN (**) Dr. M. Emin CEYLAN (***) Dr. Hüseyin ÖZÖĞRETMEN (****)
Nevzat TARHAN (***)

ÖZET

GATA Nöroloji ABD Parkinson Polikliniğince ayaktan takip edilen gönüllü 34 erkek ve 21 bayan, demans gelişmemiş idiyotik parkinsonlu hasta, parkinson hastalarında sık görülen ruhsal bozuklukların belirlenmesi amacıyla araştırma grubuna oluşturuldu; Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD Polikliniğince ayaktan takip edilen ve dejeneratif artroz yakınmalan dışında hastalıkları olmayan, gönüllü 20 erkek ve 20 bayan hasta kontrol grubunu teşkil etti. Her iki grup hastalara da Symptom-distress Çeklist-90-R (=SCL-90-R), Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve Anlık-Süreklilik Kaygı Envanteri (=State-Trait Anxiety Inventory=STAI) ve sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yönelik sorgulama formatı verildi. Bu hastalardan hastalık süreleri ortalama 7.6 yıl (3-22 yıl) olan 8 kadın, 17'si erkek 25 parkinsonlu gönüllü hasta alınmış, Simpson ve Angus Skalasına göre değerlendirilmiştir, ve 12,5 ay takip, tedavi edilmişlerdir. Çalışmamıza aldığımız 25 hastanın 14'ünde (%56) antiparkinsonien tedavi ile düzelmeye görülmüştür. Özellikle bu 14 hastanın 13'ü kombine ilaç tedavisi görmüştür. Tek başına L-Dopa kullanan 4 hastanın yalnız 1'inde (yillik parkinson hastası) önemli düzelmeye olmuş, diğer 3'ünde (ortalama 8 yıllık parkinson hastası) alevleşme görülmüştür. L-Dopa + Biperiden kombinasyonu kullanan 4 hastanın (ortalama 14 yıllık parkinson hastası) 3'ünde skalada belirgin düzelmeye olma parkinsonun erken evrelerinde L-Dopa + Biperiden kombinasyonunun faydalı olabileceğini göstermiştir. L-Dopa + Bromokriptin kullanan 11 hasta ortalama 17.91 mg/gün bromokriptin + 539.77 mg/gün L-Dopa kullanmışlardır. Bunlar ortalama 9,5 yıllık parkinson hastasıdır. Bu tedavinin uygulandığı hastaların 8'inde belirgin düzelmeye olmuş, 2'si stabil kalmış 1'inde belirtilerde artış görülmüştür. Rijiditede % 72.7, tremorda % 63.60, postürde %72.7, yürüyüşte % 72.7 oranında düzelmeye olmuştur.

Tedavi süresince hastalarda pek fazla yan etkiye rastlanmamış ve ilaçların kesilmesini gerektirmemiştir. Sonuç olarak diyebiliriz ki, Parkinsonun erken evrelerinde hem L-Dopa hem de bromokriptin yalnız başına etkilidir. Fakat L-Dopa kullananlarda yan etkiler daha fazla olmaktadır. Kombine tedavilerde L-Dopa + Bromokriptin hem erken devrede hemde geç devrede etkili olmakta, ayrıca daha düşük doz gerektirmekte ve yan etkiler daha az olmaktadır.

Araştırma grubu hastalarında kontrol grubuna göre SCL-90-R skorları depresyon ve anksiyete anlamı olarak ($P < 0.05$) yüksek bulundu. Bu durum özellikle daha yaşlılarda, hastalık süresi uzun olanlarda, sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük olanlarda, işsizlerde anlamlı olarak ($P < 0.05$) daha belirgindi.

Anahtar Kelimeler: Parkinsonizm (Parkinson Hastalığı), Antiparkinsonien İlaçlar, Konsültasyon-Liyasyon Psikiyatrisi.

Klin. Psikofarmakol.Bül., I:(2), (23-33)1991

SUMMARY

Research of Psychiatric Disorders and Comparison of Treatment Response of Various Antiparkinsonien Drugs in Parkinsonism.

While voluntary 34 male and 21 female demans undeveloped idiopathic parkinson outpatient being observed by Polyclinic of Neurology

of Gülhane Military Medical Academy (GATA) were making the experiment group out, Voluntary 20 male and female patients having no disorders except degenerative arthrosis symptoms and also being observed by the Polyclinic of Physical Treatment and Rehabilitation were considered by a control group.

Each patient group was given Symptom-distress Check List-90-R (SCL-90-R), Beck Depression Inventory (BDI), State Trait Anxiety Inventory (=STAI) and questionnaire format which contains to define sociodemographic traits. Obtained data were compared with t-test and chi-square test.

Voluntary 25 patients (8 women 17 men) whose age 52 and 79 (mean age 67) and illness durations were between 3 and 22 years (mean duration 7.6 years) with Parkinson's disease were included in the study.

The patients were treated and followed averagely for 12,5 months. In 14 (% 56) of the 25 patients treated with antiparkinsonien drug therapy, an improvement was seen. 13 of those 14 patients were using combined therapy. In only (3 year-parkinson patients) 1 of the 4 patients who were using only L-Dopa, a significant improvement occurred, and an aggravation occurred in the other 3 patients (averagely 8 year-parkinson patients). A significant improvement on the scale in 3 of 4 patients (averagely 14 year-parkinson patients) using L-Dopa + Biperiden combination showed L-Dopa +

(*) Nöroloji Uzmanı, Kasımpaşa Dz. Hastanesi

(**) Psikiyatri Yrd.Doç., GATA Haydarpaşa Eğt. Hastanesi

(***) Psikiyatri Doç. GATA Haydarpaşa Eğt. Hastanesi

(****) Psikiyatri Uzmanı, Gümüşsuyu Askeri Hastanesi

Biperiden combination would be useful during the early phases of Parkinson. The patients who were using L-Dopa, the mean dosage was 539.77 mg/day. Those patients were 9,5 year-parkinson patients. 8 of those patients an improvement occurred, 2 remained stable, and one showed increase in the findings. Improvements of 72.7 % in rigidity, 63.60 % in tremor, 72.7 % in posture and 72.7 % in walking were seen.

Patients in the experimental group have significantly (P<0.05) more psychosomatic reactions, depression and anxiety than in the control group. This situation was more clear especially among the patients being divorced, unemployed, elders, living alone, having another systematic diseases, low socioeconomic status, and low educational level.

No significant side-effects were and withdrawal of drug was not needed over treatment period. As a result, we can say that both L-Dopa and bromocriptin are effective in the early phases of Parkinson, but side-effects are more in the patients using L-Dopa. As to combined therapies, L-Dopa + Biperiden therapy is effective in the early phases, L-Dopa and Bromocriptin therapy is effective in early and late phases and needs low dosage and the side-effects are less.

Key Words: Parkinsonism (Parkinson's Disease), Antiparkinsonien Drugs, Consultation-Liasion Psychiatry.
Bull Clin. Psychopharmacol. 1:2 (23-33) 1991

GİRİŞ

Parkinson Hastalığı tremor, rijite ve bradikinezi ile karakterize klinik bir tablodur. Parkinson hastalığı ilerleyen yıllarda hastaları yatağa bağlayan bir seyir gösterdiğinde hastaları ambulatuvar bir durumda tutmak için tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Parkinsonizmde ilaç tedavisi 1867'de belladon *alkaloidleri* ile başlamıştır. 1950'lerde sentetik antikolinergik etkili antihistaminikler tedavi alanına girmiştir (1).

Parkinson hastalığının tedavisindeki en önemli aşama ise semptomların meydana gelişinin beyindeki dopamin yeterliliği ile ilgili olduğunun ortaya konulması ile gerçekleşmiştir. Uzun çalışmalardan sonra dopamin levojir şeklinin (levodopa) striatumdaki dopamin eksikliğini gidererek parkinsonizm semptomlarını iyileştirdiği saptanabilmiştir (2,3,4,7).

Dopaminin ön maddesi olan 3-4 dihidroksi fenilalanin (dopa) aldıktan sonra vucuttaki dopa dekarboksilaz enzimi tarafından dopamine dönüştürüldüğünden peroral verilen levodopanun % 70-80'i beyine gitmeden dopamine dönüşmüş olur. Dopamin kan beyin barajını aşamayacağı için bu dopaminden beyin yararlanmaz. Çok fazla L-Dopa vermek zorunda kalınır ve bu nedenle yan etkiler ortaya çıkar.

Dopa dekarboksilaz enzimini periferde bloke eden maddeler verildiği takdirde bu maddeler ağızdan alınan Levodopanun periferde dopamine dönüşmesini engeller. Böylece beyine çok daha yüksek oranda levodopa gitmiş olur. Enzim inhibitörü olan maddeler kan beyin barajını aşamadıklarından beyin içine saf olarak L-Dopa girmiş olur ve santral dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüşümü sağlar. Bu durumda hem günlük L-Dopa dozu minimale iner ve hem de yan etkiler azalır.

Günümüzde L-Dopa + dekarboksilaz inhibitörlerinin parkinsonizm tedavisinde etkili ilaçlar olduğu kabul edilmektedir. Ancak yapılan denemeler bu ilaçların ortalama 3-4 yıl süreyle optimal dozda kullanıldıklarında klinik etkilerinin azaldığını, bunun sonunda parkinsonizmin kötüleştiğini, on-off fenomeni ve diskineziler gibi yan etkilerin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenlerle L-Dopa + dekarboksilaz inhibitörlerinin maksimum faydalarını parkinson Hastalığının hafif dönemlerinde harcamamak ve gerçekten gerekli oldukları zamana kadar bu ilaçları elde tutmak zorunlu gibi görülmektedir.

Bu amaçla diğer antiparkinsonien ilaçlardan yararlanmak gerekmektedir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanıldığı gibi levodopa ile kombine şekilde de kullanılabilirler.

15 yıldan beri Parkinsonizm tedavisine giren bromokriptin yan sentetik bir ergo alkaloididir. Presinaptik ve postsinaptik olarak dopaminergik reseptörleri stimüle ederek etki etmektedir. Tek başına Parkinson Hastalığında kullanıldığında kan seviyesine bakmaksızın etki etmekte, belirtilerde düzelmeye göstermekte ve yan etki ortaya çıkmamaktadır. Fakat bu düzelmeye L-Dopadaki kadar fazla olmamaktadır (2,8-15).

Parkinsonlularda gözlenen psikiyatrik tabloların kaynağı, gerek beyinsel patolojiye bağlı tepkiler ve gerekse kronik hastalıklarda görülen ruhsal tepkiler ve gerekse hastalığın neden olduğu tremor, yürüme güçlüğü rijidite, demans, dizatri,otonom güçlükler, v.b.dır (16,17,18,19,20,21,22,23).

Parkinsonlularda sık görülen ruhsal bozukluklar, kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilip; bu konuda neler yapılabileceği belirlenerek konsültasyon ve liyazon hizmetlerinde kullanılabilir ümidiyle ve Parkinson hastalarında hastalığın progresyonuna e birlikte kişilerden ilaçlara verdikleri cevapları araştırmak, dolayısıyla bu ilaçların tek tek veya kombine kullanımındaki esaslarını ortaya koymak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Nöroloji ABD parkinson Polikliniğince ayaktan takip edilen gönüllü 34 erkek ve 21 bayan, demans gelişmemiş parkinsonlu hasta araştırma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu ise, GATA Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD Polikliniği ve Fizik İT Tedavi Bölümünce ayaktan tedavi edilen, defenereatif artroz dışında yakınmaları ve hastalıkları olmayan, gönüllü 20 erkek ve 20 bayan hasta oluşturdu. Araştırma grubunun yaş ranji: 50-79, yaş ortalaması ve standart sapma ise:66.1 + 9.7 iken; konditrol grubunun yaş ranji: 52-75 ve yaş ortalaması ile standart sapmaları da 65.9 + 8.9' du. Her iki gruba da 18 soru içeren bir sosyodemografik sorgulama formatı ile, SCL-90-R,BDI ve STAI ölçekleri verildi. Her üç ölçeğin de geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (24,25,26). Bu hastalardan tedaviye alınan gönüllü 8'i kadın, 17'si erkek (Tablo VI) (çalışmaya alınacak olan hastaların seçiminde daha çok periyodik kontrollere gelebilecek kişilerin olmasına özen gösterilmiştir).

(Tablo VI) (çalışmaya alınacak olan hastaların seçiminde daha çok periyodik kontrollere gelebilecek kişilerin olmasına özen gösterilmiştir) ortalama 12,5 ay (8-21 ay) takip edilmişlerdir. Hastalarımızdan 2'si daha önce kısa süreli ilaç kullanmış ve yan etkiler nedeniyle bırakmış, 2'si hiç ilaç kullanmamış, diğerleri ise bizim çalışmamıza dahil ol-

dukları ana kadar değişik antiparkinsonien ilaçlar kullanmakta idi.

Çalışmamızda L-Dopa (Madopar Kapsul), Bromokriptin (Parlodel Tab.), Biperiden (Akineton Tab.) ve Bornaprin (Sormodren Tab.) kullanılmıştır.

Hastalarımızın bazılarını muntazam aylık kontrollere gelirken bir kısmı bu süreyi uzatmıştır. Hastalar 3-14 kez kontrollere gelmiş (Ortalama 6 kez). Bu kontrollerde belirgin değişiklik saptandığında önceki kontrollerin hepsi bir dönem kabul edilmek suretiyle 3 dönem halinde değerlendirilmiştir. Her kontrole gelişte nörolojik muayeneleri yapılmış, bulgular önceden hazırlanmış olan form üzerinde Melvin D.Yahr ve Simpson-Angus Skalaların göre değerlendirilmiştir (5).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Araştırma ve kontrol gruplarından elde edilen SCL-90-R skorları, semptom alt grupları skorları (SAGS) ve genel semptom ortalamaları (GSO) elde edildi. Araştırma ve kontrol gruplarının SAĞS'nı karşılaştırmak için, her bir deneğin alt grup puanını kendi GSO'na bölünmesi ile ağırlıklı semptom alt grup puanları (ASAGP) elde edildi. Karşılaştırmalarda da AS AGP'nin ortalaması alınarak, grup ortalamalarının önemlilik testi (t testi) uygulandı. Diğer verilerin değerlendirilmesinde t testi ve/veya chi-square (χ^2) testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Araştırma ve Kontrol Gruplarının tamamının Beck, State: durumluk anksiyete (SAI) trait=srekli anksiyete (Tablo-I), ve SCL-90-R (Tablo V.) puanlarının ortalamaları (X), standart sapmaları (Sd) ve "t" değerleri ile karşılaştırılarak verilmiştir.

Tablo - I: Araştırma ve Kontrol gruplarının skorları-nı karşılaştırılması:

	Kontrol Grubu (n=40)		Araştırma Grubu (n=55)		
	X	Sd	X	Sd	t
BECK	5.986	4.130	21.070	9.329	10.070*
TAI	29.074	7.990	48.770	6.620	20.526*
SAI	30.980	7.985	55.010	8.410	20.671*

(*) : P < 0.91

Araştırma Gruplarının Eğitim Düzeylerine göre (Tablo - II)'da çalışıp çalışmama durumuna göre (Tablo - III)'de, ocuk sahibi olup, olmamaya göre (Tablo - IV)'a hastalık süresine göre karşılaştırılmaları verilmiştir.

Araştırma grubunda eğitim düzeyi düşük olanlarda Beck skorları yüksek eğitim dezeyindekilere göre anlamlı olarak (p<0.01) yüksek (Tablo II) ;alışmayanlarda çalışanlara göre, ocuk sahibi olmayanlarda ocuk sahibi olanlara göre ve bir yıldan kısa süredir hasta olanlarda, daha uzun süredir hasta olanlara karşılaştırıldığında tüm skorlar anlamlı olarak (P<0.0 1) yüksek bulunmuştur (Tablo - III, IV).

Tablo-II = Araştırma grubunda Eğitim düzeylerine göre karşılaştırma

	İlk-Orta (n=14)		niversite (n=41)		
	X	Sd%	X	Sd%	t
BECK	22.055	10.556	15.5	6.881	2.258*
TAI	48.349	6.370	45.214	6.739	1.782*
SAI	54.450	8.419	54.143	1.176	0.123*

(*) : P < 0.01

Tablo-III = Araştırma Gruplarına çalışıp çalışmamaya Göre Karşılaştırma

	alışanlar (n=12)		alışmayanlar (n=43)		
	X	Sd	X	Sd	t
BECK	21.988	5.498	30.899	6.598	4.902*
TAI	45.900	4.190	52.864	6.850	2.907*
SAI	50.980	5.135	60.781	6.985	4.137*

(*) : P < 0. 01

Tablo-IV = Araştırma Grubunda ocuk Sahibi Olma veya Olmamanın Karşılaştırılması

	ocuk Sahibi Olmayan (n=7)		ocuk Sahibi Olan (n=48)		
	X	Sd	X	Sd	t
BECK	31.379	6.603	25.107	10.068	2.791*
TAI	53.552	7.351	49.5	5.253	2.387*
SAI	61.241	7.008	56.821	8.407	2.159*

(*) : P < 0.01

Tablo-V = Araştırma ve kontrol Gruplarının Total SCL-90-R Semptom Alt Grup Skorların (SAGS)'ın karşılaştırılması

	Araştırma Grubu		Kontrol Grubu		
	X	Sd	X	Sd	t
SCL-90-R/SAG					
I. Somatizasyon	1.91	1.02	1.51	1.18	2.86 *
II. Obsesif-Kompulsif zellik	1.89	0.64	1.53	1.26	2.69 *
III. Kişilerarası Duyarlılık	1.20	0.89	0.96	0.86	0.98
IV. Depresyon	2.26	0.69	0.92	0.79	3.84 *
V. Anksiyete	1.61	0.51	1.18	1.24	2.76 *
VI. Hostilitte	0.86	0.89	1.28	1.16	1.24
VII. Fobik Anksiyete	0.60	0.98	0.58	0.69	0.14
VIII. Paranoid Düşünceler	0.61	0.84	0.46	0.98	0.48
IX. Psikotizm	0.90	0.69	0.83	0.57	0.84
X. Ek Skala (Yeme,Uyku)	1.61	1.35	1.43	1.26	0.73

Genel Semptom

Ortalaması(GSO) 0.99 0.94 1.36 1.12 1.56

(*) p < 0.01

TABLO VI : PARKİNSONLU HASTALARIN YAŞ, CİNS, HASTALIĞIN EVRESİ, UYGULANAN TEDAVİ ve SÜRESİNE GÖRE DAĞILIMI

Sr.No	Yaş	Cins	Kaç Yıldır Parkinson Has.	Kullandığı İlaç	L-Dopa Mg/Gün	Bromokriptin Mg/Gün	Biperiden Mg/Gün	Bornaprin Mg/Gün	İlk Hast. Evresi*	Son Hast. Evresi *	Tedavi Süresi(ay)
1	79	E	20	LD+BR	270.83	50	-	-	2	2	12
2	60	E	6	LD+BR+BO	500	22,5	-	12	3	2	15
3	62	E	5	LD	416.66	-	-	-	1	1	13
4	78	E	11	LD+BR	750	15	-	-	2	1	8
5	72	E	14	LD+BR	583.33	10	-	-	2	1	9
6	63	E	6	BR+BP	-	12	6	-	2	2	18
7	55	K	4	BP	-	-	6	-	1	1	11
8	75	E	5	LD+BP	375	-	4	-	2	1	5
9	62	E	4	LD+BP	541.66	-	6	-	1	1	18
10	66	K	3	LD	375	-	-	-	2	1	15
11	72	K	5	LD+BP	750	-	6	-	4	3	9
12	76	E	3	LD+BP	416.66	-	6	-	2	2	12
13	58	E	5	BR+BP	-	12	6	-	2	1	8
14	77	K	5	LD+BR	541.66	22,5	-	-	2	1	17
15	64	E	5	LD+BR	500	18.33	-	-	2	1	15
16	52	E	3	LD+BR	666.66	10.83	-	-	1	0	7
17	79	K	12	LD	625	-	-	-	1	2	21
18	66	E	8	LD+BR	500	20	-	-	2	2	12
19	71	K	7	LD+BR	875	6.25	-	-	1	2	11
20	71	E	8	LD	750	-	-	-	1	1	8
21	79	E	4	LD+BO	375	-	-	12	1	1	9
22	56	K	22	LD+BR	500	15.83	-	-	2	1	18
23	57	E	5	LD+BR	625	8.33	-	-	1	2	14
24	65	E	17	LD+BR+BP	125	14	8	-	2	2	10
25	68	K	5	LD+BR	125	15.66	-	-	2	2	19

* Hehn ve Yahr Skalasına göre
(LD : L-Dopa, BR : Bromokriptin, BP : Biperiden, BO : Bornaprin)

Ortalama 12,5 Ay

Parkinsonlularda Ruh. Boz. Araş. ve Çeşitli Antiparkinsonien İlaç. Ted. Yanıtların Karş. / AKSOY ve ark.

Yine hastaların kendilerinden alınan anamneze göre hastalığın ilk ortaya çıkış şekli tablo VII'de gösterilmiştir. 18 hastada (% 72) Parkinson hastalığının tremorla başladığı anlaşılmıştır.

TABLE VII HASTALIĞIN BAŞLAMA ŞEKLİ

	Hasta Sayısı	%
Jeneralize Parkinsonizm	5	20
Tek Taraflı Parkinsonizm	2	8
Tek Taraflı	11	44
TREMOR		
İki Taraflı	7	28
Toplam	25	100

Hastalarımızın 21'i (% 84'ü) bizim kontrollerimizden önce çeşitli antiparkinsonien ilaç kullanmışlardır. 4'ü (% 16) çalışmaya alındığı sırada ilaç kullanmamaktaydı (Tablo VIII)'de hastalığın başlangıcı sırasında kullandıkları anti-parkinsonien ilaçlar ve ne kadar süre ile kullandıkları görülmektedir.

Tablo VIII

HASTALARIN BU ÇALIŞMADAN ÖNCE KULLANDIKLARI İLAÇLAR VE KULLANMA SÜRELERİ:

İlaç	L-Dopa	Biperiden	Bornadrin	Bornadrin Bromokriptin	İlaçsız
Hasta Sayısı	11	8	1	1	4
Kullandığı Yıl	6	4	3	5	-

Hastaların bizim çalışmamız süresince kullandıkları anti-parkinsonien ilaçlar Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo VIII ve Tablo IX değerlendirildiğinde tek anti-parkinsonien ilaç kullanan hastalara ortalama 4 yıl sonra ikinci bir ilaca gereksinim duyulmuştur. (20 hasta % 80)

İlaçların parkinsonien belirtilerde düzelmeye etkisi Simpson ve Angus skalasına göre değerlendirilerek tablo X'da gösterilmiştir.

TABLE IX : HASTALARIN ÇALIŞMA BOYUNCA KULLANDIĞI İLAÇLAR

Kullanılan İlaç	Hasta Sayısı	%
LD	4	16
LD + BR	11	44
LD + BP	4	16
LD + BR + BP	1	4
LD + BR + BO	1	4
BR	-	-
BR + BP	2	8
BP	1	4
LD + BO	1	4
TOPLAM	25	100

TABLE X : DEĞİŞİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI İLE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

İlaç	Kullanılan Hasta Sayısı	Belirtiler Stasyonere	Belirtilerde Artma	Belirtilerde Düzelme
LD	4	1	2	1
LD+BR	11	2	1	8
LD+BP	4	-	1	3
LD+BR+BP	1	-	-	1
LD+BR+BO	1	1	-	-
BR	-	-	-	-
BR+BP	2	1	-	1
BP	1	1	-	-
LD+BO	1	1	-	-
Toplam	25	7	4	14
	% 100	% 28	% 16	% 56

Simpson ve Angus skalasına göre tabloya bakıldığında Levodopa+Bromokriptin kullanan 11 hastanın 8'inde belirtilerde anlamlı bir gerileme görülmüş (maske yüz, tremor, rijidite, postür ve yürüyüşte) 2 hastada belirtiler stasyoner kalmış, 1 hastada da belirtilerde artma görülmüştür. Genel olarak bakıldığında tedavi süresince belirtilerde % 56 oranında (14 hastada) düzelmeler görülmüştür.

Tabloyu biraz daha açacak olursak; L-Dopa + Bromokriptin kullanan 11 hastada parkinsonien belirtiler üzerine etkili olduğu görülmektedir (Tablo VII).

TABLO XI'de görüldüğü gibi L-Dopa + Bromokriptin kullanmada Simpson ve Angus Skalasına göre yürüyüşte, postürde, rijiditede ve tremorda anlamlı bir etki görülmüştür.

L-Dopa + Bromokriptin kullanan 11 hastada ilaç dozları ve etkisinin Simpson ve Angus Skalasına göre değerlendirilmesi Tablo XII'de gösterilmiştir.

11 hastada Bromokriptin ortalama 17,91 mg/gün + L-Dopa ortalama 539,77 mg/gün kullanıldığında 1 hastada agreyasyon, 8 hastada da belirgin düzelmeler olduğu görülmüş, 2 hastanın ise belirtilerinde değişiklik olmamıştır. Bu düzelmeler % 22 iyileşme oranındadır ve Simpson-Angus Skalasına göre düzelmeler ortalama 20,75'ten 16,18'e düşme şeklindedir.

TABLO XI
L-DOPA + BROMOKRIPTİN KOMBİNASYONUNUN HASTALIĞIN
SEMPTOMLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Hastalar	Maske Yüz			Rijidite			Tremor			Postür			Yürüyüş		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	2	2	2	0-1	1	0-1	1	1	0	1	2	1	1	1	1
2	1	1	0	2	1	0	1	0	0	2	1	0	2	1	0
3	1	1	0	1	1	0	2	2	0	1	1	0	1	1	0
4	0-1	0-1	0	1	1	1	1	1	0	2	2	1	2	2	1
5	1	2	1	2	2	1	1	1	0	2	2	1	2	2	1
6	1	1	0	1	0-1	0	0	0	0	1	0-1	1	1	0-1	1
7	1	1	0	1	1	0	0	0	0	2	2	1	2	2	1
8	1	1	1	1	0	0	1	2	1	1	2	1	1	2	1
9	1	0	0	2	1	1	1	1	1	1	0-1	0	1	0-1	0
10	0-1	1	1	1	2	2	0-1	0	0	1	2	2	1	2	2
11	2	2	2	2	1	0	3	3	2	3	3	2	2	2	1-2

Tedavide belirgin düzelmeleri gösteren hasta sayısı

6
% 54.5

8
% 72.7

7
% 63.60

8
% 72.7

8
% 72.7

TABLO XII
L- DOPA VE BROMOKRIPTİN DOZLARINDAKİ DEĞİŐİŐİKLİKLER İLE HASTALIĞIN
BELİRTİLERİ ARASINDAKİ İLİŐİ

Hastalar	Kaç Yıllık Parkinson Hastası Olduğu	Bromokriptin (mg/gün)			L-Dopa (mg/gün)			Angus Skalası		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	20	50	50	50	250	312,5	250	15	16	14
2	11	15	15	15	750	750	750	25	19	19 *
3	14	10	10	10	500	625	625	24	24	24
4	5	12,5	35	20	750	500	375	15	14,5	12,5*
5	5	15	20	20	250	750	500	25	28	22 *
6	3	2,5	15	15	500	750	750	12	7	5 *
7	8	20	20	20	500	500	500	18	17	15 *
8	7	5	6,5	7,5	750	1000	875	15	18	13 *
9	22	10	17,5	20	500	500	500	20	16	13 *
10	5	7,5	10	7,5	375	750	750	19	19	25 *
11	5	20	15	15	125	125	125	36	32	30 *
	Ortalama 9,5 Yıl	Ortalama 17,91 mg/gün			Ortalama 539.77 mg/gün			Ortalama 20.36 19.13 17,5		

* Skalada düzelme olan hastalar

Tek antiparkinsonien ilaç olarak L-Dopa kullanan 4 hastada kullanılan dozlar ve etkilerinin Simpson ve Angus Skalasına göre değerlendirilmesi Tablo XIII'de verilmiştir.

TABLO XIII : L-DOPA KULLANAN 4 HASTADA İLAÇ DOZU İLE HASTALIĞIN DERECEŐİ ARASINDAKİ İLİŐİ

Hastalar	Kaç Yıllık Parkinson Hastası Olduğu	L-Dopa (Mg/Gün)			Angus Skalası		
		I	II	III	I	II	III
1	5	375	375	500	14,5	22	26
2	3	İlaçsız	375	375	15	8	4
3	12	625	625	625	20	19	24
4	8	750	750	750	13	13	13

Tablo XIV: L-Dopa + Biperiden Kullanan 4 Hastada ilaç Dozları ve Angus Skalasının Sonuçları

Hasta Sayısı	Kaç Yıllık Parkinson Hastası Olduğu	L-DOPA (mg/gün)			Biperiden (mg/gün)			Angus Skalası		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	5	-	375	375	4	4	4	23	22	22
2	4	625	625	375	6	6	6	13	11	10
3	5	-	750	750	6	6	6	37	36	33
4	3	375	500	500	6	6	-	16	20	22

Tablo XV: Geç ve Erken Yaşta Parkinson Hastalığı Ortaya Çıkan 2 Hastada İlaç Dozları ve Angus Skalasına Göre Karşılaştırılması

Cins	Yaş	Kaç Yaş. Has.Ort. Çıktığı	Ted.Bas. Yaşı	Kaç Yıl. Parkinson Hast.Old.	Tedavi			Angus Skalası		
					I	II	III	I	II	III
E	79	59	59	20	L-Dopa 250 mg/g Bromokrp. 50 mg/g	L-Dopa 250 mg/g Bromokrp. 50 mg/g	L-Dopa 250 mg/g Bromokrp. 50 mg/g	15	16	14
K	56	34	35	22	L-Dopa 125 mg/g Bromokrp. 10 mg/g	L-Dopa 125 mg/g Bromokrp. 17,5 mg/g	L-Dopa 125 mg/g Bromokrp. 20 mg/g	20	16	13

Tablo XVI: Araştırma Grubunun Kendi İçinde Bir Yıl ve Daha Az Hasta Olanlarla Daha Uzun Süreli Hasta Olanların Karşılaştırılması

	Bir Yıldan Fazla Süredir Hasta Olanlar (n=35)		Bir Yıl ve Daha Az Süredir Hasta Olanlar (n=20)		t
	X	Sd	X	Sd	
BECK	5.475	4.473	14.993	6.870	6.473 *
TAI	28.376	8.468	46.401	5.644	6.851 *
SAI	30.736	8.147	53.107	10.168	9.031 *

(*) p<0.01

Tek başına L-Dopa kullanan 4 hastanın sadece 1'inde Simpson-Angus skalasında anlamlı düzelme görüldü. Bu hastanın 3 yıllık Parkinson hastası olması erken dönemlerde L-Dopanın kk dozda ve tek başına yeterli olabileceğini göstermektedir. Diğer 3 hastada (Ortalama 8 yıllık Parkinson hastası) yüksek dozda L-Dopa tedavisine rağmen skalada yükselme görülmüştür. Ortalama 4 yıllık parkinson hastalığı olan ve L-Dopa + Biperden kullanan 4 hastanın 3'ünde Tablo XIV' de görüldüğü gibi skalada düzelme olmuştur. Çalışmamızda geç yaşta ve erken yaşta Parkinson Hastalığı ortaya çıkan 2 hastamızda tedavi süresince ilaç dozları ve parkinsonien belirtilerin skalaya göre değerlendirilmesi için ilginçtir (Tablo XV).

Geç başlayan (59 yaş) 20 yıllık parkinson hastasında L-Dopa 250 mg/gün ve bromokriptin 50 mg/gün dozlarla skala değer 15'den 14'e inerken, erken başlayan (34 yaş) 22 yıllık parkinson hastasında L-Dopa 125 mg/gün ve bromokriptin 15.83 mg/gün dozlarla skalada 20'den 13'e düşüş kaydedildi.

Yaş 60'dan kkler ve üzerindekiler karşılaştırıldığında, 60 yaştan yukarıdaki hastalarda; bayanlarda, sosyoekonomik durumu düşük olanlarda, parkinsonizm dışında başka bedensel hastalığı olanlarda, yalnız yaşayanlarda, dullarda, hareket kısıtlığı ve rijidite gibi hastalığın fiziksel belirtileri fazla ve tedaviye iyi yanıt vermeyenlerde anksiyete (TAI ve SAI), depresyon (BECK) ve SCL-90-R skorları anlamlı olarak ($P < 0.01$) diğer hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

TARTIşMA

Parkinsonlularda ruhsal bozuklukların ötedenberi biliniir (16,17,18,19,20,21,22,23). Ülkemizde şahin ve Işık (1989) parkinsonlu hastalarda Zung depresyon skalası ve MMPI'nın 60 soruluk depresyon alt skalasını kullandıkları araştırmalarında % 61 depresyon tesbit etmişlerdir (23). Parkinsonlularda en sık rastlanan ruhsal bozukluk olan depresyon çeşitli yazarlar tarafından da % 40-90 arasında bulunmuştur (16,19,21,22). Bu kadar farklı sonuçların bulunması hem kullanılan yöntemlerin farklılığından ve hem de örneklem grubunun yaşı hastalık süresi, diğer hastalıkların superpoze olma veya olmamaları, tedaviye yanıt durumu ile hastaların sosyodemografik özelliklerindeki farklılık ve ırksal farklılıklardan kaynaklandığı sanılmaktadır (16,23). Literatüre kadınılarda daha sık depresyon olduğu bildirilmektedir (16,17,23). Biz de kadınlrın % 67 ve erkeklerin de % 50 'sinde depresyon saptadık. Bunun yanı'da anksiyete ve psikosomatik tepkiler de karınlarda daha fazla bulundu. Ruhsal tepkilerin oluşum ve şiddetinde hastalık süresi de çok önemlidir. Nitekim biz, bir yıldan daha uzun süredir hasta olanlarda daha yüksek anksiyete ve depresyon skorlarını elde ettik. Bu bulgumuz'da literatüre uyumlu idi (17,23). burada kişilerin kendi kontrolleri dışında kronik bir hastalığa yakalanma yanında, günlük yaşantıda karşılaşılan sorunlardan doğan öfke, çaresizlik bıkınlığın rolü olduğu sanılmaktadır (23). Nitekim bradikinezi ve tremor, hreket kısıtlaması olanlarda anlamlı olarak daha yüksek ruhsal tepki skorları elde etmemiz bu düşünceyi doğrulamaktadır.

Parkinsonlularda görülen depresyonu tedavi amacıyla

Çeşitli antidepresanlar denenmiştir. Bazıları da EKT önermektedir. şahin ve Işık mianserin uyguladıkları hastaların dan iyi netice aldıklarını belirtmektedirler (23).

Daha yaşlılarda, dullarda, çalışmayanlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, şahin ve Işık eğitim düzeyi yüksek olanlarda depresyonu daha yüksek bulmuştur (23), yalnız yaşayanlarda, başka hastalığı olanlarda, sosyoekonomik düzeyi düşüklerde depresyon, anksiyete ve SCL-90-R skorlarının yüksek bulunması da hastalığın sadece ilaçlarla tedavisinin eksik olacağı; bunun yanında psikoterapötik ve sosyal yaklaşımın ve yardımların gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, gün getikre önemi daha da anlaşılan konsültasyonliyzon hizmetlerinin, parkinsonlulara da vakit geçirilmeden ulaştırılmasında yarar görmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların ilk mracatlarında kullanış olduıkları antiparkinsonien ilaca ikinci bir antiparkinsonien ilaç eklendiğinde 25 hastanın 14'ünde (% 56) belirtilerde düzelme görülmüştür. Özellikle L-Dopa + Bromokriptin kullanan 11 hastanın 8'inde belirtilerde anlamlı bir gerilemenin görülmesiyle parkinson hastalığında L-Dopa + Bromokriptin kombinasyonunun diğer kombinasyonlardan daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır. Bu kombinasyonda rijiditede % 72.7, tremorda % 63.60, postürde % 72.7, yryştude % 72.7, oranında düzelme görülmüştür.

11 hastada bromokriptin ortalama 17.91 mg/gün + L-Dopa ortalama 539.77 mg/gün olarak kullanılmış, Simpson ve Angus skalasına göre düzelme gösteren 8 hastada ortalama değer 20.75'den 16.38'e düşme (% 22) göstermiştir.

Çalışmamızda 4 hasta L-Dopa almaya devam etmiş, yeni L-Dopa başlanan 3 yıllık parkinson hastasında (ortalama 375 mg/gün) belirtilerde skala değerinin 15'den 4'e düşmesi anlamlıdır. Bunun yanında 1 hastada belirtiler stasyonere kalmış, ortalama 8 yıllık parkinson hastası olan iki olguda belirtilerde ağreyasyon görülmüştür.

Ortalama 4 yıllık parkinson hastası olan L-Dopa + Biperiden kullanan 4 hastanın 3'ünde skalada düzelme görülmüştür.

Bu çalışmada erken yaşta ve geç yaşta başlayan 2 parkinson hastasında tedavi sonuçları oldukça ilgi çekiciydi. Geç başlayan (59 yaş) 20 yıllık parkinson hastasında L-Dopa 250 mg/gün + Bromokriptin 50 mg/gün doz ile belirtiler stasyonere kalırken erken başlayan (34 yaş) 22 yıllık parkinson hastasında L-Dopa 125 mg/gün + Bromokriptin 15.83 mg/gün doz ile belirtilerin skala değerinin 20'den 13'e düşmesi anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tedavi devam ederken L-Dopa kullanan 3 hastamızda ruhsal şikayetler olmuş, yine L-Dopa kullanan 1 hastamızda baş dönmesi ve ağzın sol tarafında diskineziler ortaya kmıştır. L-Dopa kullanan diğer bir hastada da on-off fenomeni görülmüştür. L-Dopa + Bromokriptin kullanan 3 hastanın 1'inde ekstremiteelerde uyuşma, karıncalanma, ağzda istemsiz hareketler, diğer 1'inde bacaklarda kasılmalar, bir diğerinde de gece terlemesi, uykusuzluk, bacaklarda uyuşukluk ve karıncalanma olmuştur. Bromokriptin + Bornaprin kullanan 1 hastada ağz kuruluğunun yanısıra kısa süre devam eden idrar entkontinansı olmuşsa da bu yakınma ile ilaç kullanımı arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Gawell, yaptığı bir çalışmada 44 hastaya bromokriptin, 40 hastaya da L-Dopa vererek dozları yavaş yavaş

arttırmış. 21 hafta sonra hastalardaki düzelme Hoehn ve Yahr Skalasına göre % 47 bromokriptin, % 36 L-Dopa; Kolombiya Üniversitesi Ölçüsüne göre % 61 bromokriptin, % 55 L-Dopa; Kuzey Batı Üniversitesi Yetersizlik Ölçüsüne göre % 38, bromokriptin % 37 L-Dopa şeklinde gerçekleşmiştir. Sonuç olarak erken parkinson hastalığının tedavisinde hem L-Dopa hem de Bromokriptinin etkili olduğunu ortaya koymuştur (10).

L-Dopa ile düşük dozda tedaviye başlanıldığında oldukça iyi cevaplar alınmaktadır. Fakat ilerleyen aylar sonunda hastalarda diskinezi ve on-off fenomeni ortaya çıkmakta ve ilaç etkinliğini bu nedenle kaybetmektedir. Olanow daha önce hiç tedavi görmemiş 60 parkinson hastasının antiparkinson ilaçları endüştük dozlarında kullanarak tedavi etmiş. Hastaları iki gruba incelemiş ve 80 hafta süreyle takibe almış. 6 ay süreyle 1'nci gruba ortalama 360. 1 mg/gün L-Dopa, 2'nci gruba ortalama 13. 1 mg/gün bromokriptin vererek tedaviyi sürdürmüştür. Tedavi'den sonra her iki grupta da parkinsonien belirtilerde düzelmeye tesbit edilmiş: İki grup arasında fark kalmamıştır. Yan etkiler L-Dopa tedavisi gören hastalarda gelişmiş, 1 hastada diskinezi, 7 hastada pik doz diskinezi, 3 hastada da motor aktivitede flüktüasyonlar olmuştur. Bromokriptin ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli yan etkiler tesbit edilmemiştir (5).

Bromokriptin de parkinson hastalığında L-Dopa kadar etkilidir. Ayrıca tedavi süresince hastalardadiskinezi ve on-off fenomeni görülmemektedir. Marsden, tedaviye yalnız bromokriptinle başlanan hastalarda L-Dopa ile başlanan hastalara göre diskinezi ve motor flüktüasyonlara daha az rastlandığını göstermiştir. Bu nedenle yalnız bir dopamin agonistiyle başlangıç tedavisinin uzun süreli avantajları olabileceğini göstermiştir (4,8).

Bromokriptinin parkinson hastalığının tedavisinde düşük doz ve yüksek doz olarak kullanılışı karşılaştırıldığında, İngiltere'de her iki tedavi grubunda da benzer, neticelerin alındığı, fakat yüksek doz kullanıldığında A.B.D'de yapılan çalışmada yan etkilerin daha erken ortaya çıktığı göstermiştir. Yine bu çalışmada 40 mg/gün bromokriptin veya daha düşük dozlarda kullanıldığında hastaların çok az bir kısmı sık sık görülen yan etkiler nedeniyle birkaç aydan daha uzun süre ilacın kullanılmasını tolere edebilmiştir. Bu nedenle hekimleri genellikle 20 mg/günden daha az bromokriptin kullanmaya sevk etmiş (7,9).

İngiltere'de daha önce ilaç kullanmamış parkinsonlu hastalarda yapılan ve yavaş düşük doz (maksimum 20 mg/, 26 haftadan fazla) ile hızlı yüksek doz (100 mg/gün, 13 hafta süreyle) bromokriptin verilmesini karşılaştıran bir randomize çalışmada 1 yıllık tedaviden sonra diskinezi ve flüktüasyonlara ait herhangi bir belirti görülmemiştir.

Bromokriptinin parkinson hastalığının hem geç hem de erken devrelerin de uzun süreli düşük doz kullanılmak suretiyle etkili olduğu gösterilmiştir (11,12).

Tolosa ve ark, daha önce tedavi edilmemiş hafif orta zafiyeti olan 15 parkinsonlu hastada günde 20 mg'lık dozlarla bromokriptinin etkisini araştırmış, 9 aylık dönemin sonunda belirgin şekilde hastalarda düzelmeye gönülmüştür. 2 hasta % 50'den fazla düzelmeye ve hiç bir yan etki ortaya çıkmamıştır. Düzelmeler özellikle tremor rijidite, postür ve yürüyüşte olmuştur. 4 hastada geçici yan etkiler meydana gelmiş, bu nedenle Parkinson hastalığının erken safhalarının

da düşük doz başlanarak yavaş yavaş dozajların arttırılmasıyla hiç bir yan etki olmaksızın mükemmel cevap alınabileceğini rapor etmişlerdir (13,14).

Dewathason ve ark, 14 tanesinde ağır idiopatik parkinson hastalığı (Hoehn ve Yahr 5 skalasında stage 4 ve stage 5) olan daha önce hiç tedavi görmemiş 15 hastada günlük doz 1.25 mg başlayıp, her hafta 1.25 mg/gün arttırılarak maksimum 15 mg/gün'e kadar hastalara bromokriptin uygulamışlardır. Bu hastalar 1 ay ile 3 yıl çalışmaya dahil olmuşlar. Çalışma neticesinde yavaş yavaş arttırılan dozaj uygulaması ile hiç bir ciddi yan etki ortaya çıkmamıştır. Hastalar en azından iki evre düzelmişler. Günde 1.25 mg bromokriptin ile tedaviye başlanıldığında 48 saat içinde iyileşme görülmüş. Bu çalışmadan elde edilen cevaplar şunu gösteriyor: Ağır parkinson hastalığında ilk tercih edilecek ilaç olarak düşük doz bromokriptin verilmesi oldukça faydalı olmaktadır (1,9).

Teychenne ve ark, düşük doz bromokriptin tedavisinin (ortalama doz 14,5 mg/gün, 2 yıl süreyle) 39 parkinson hastasının 25'inde önemli düzelmeye neden olduğunu ortaya koymuştur (13).

Bromokriptin ile L-Dopa beraber kullanıldıklarında daha düşük doz ilaca gereksinim olmakta ve yan etkiler tek başına L-Dopa veya bromokriptin kullanımlarına göre ortaya çıkmaktadır. Bu tedaviden hastalar daha uzun süre ile yararlanabilmektedir. Tek başına L-Dopa kullanan hastalar on-off fenomeni ve diskineziler ortaya çıktığında düşük doz bromokriptin ilave edildiğinde hastalarda belirgin derecede iyileşme olmakta ve yan etkiler hızla düzelmektedir (6).

Weiner ve ark, nun parkinson hastalığı olan daha önce hiç antiparkinsonien ilaç kullanmamış 22 hastada hem yalnız hem de kombinasyon halinde L-Dopa ve bromokriptin karşılaştırıldığı çalışmalarında (maksimum dozlar bromokriptin için 30 mg/gün L-Dopa için 1200 mg/gün) kombinasyon tedavisi gören 15'inde 1 yıl sonunda belirgin düzelmeye görülmüştür (15).

Grimess ve ark, daha önce tedavi edilmemiş 25 parkinson hastasını 2 gruba ayırarak çalışmışlardır. 1'nci gruptaki 11 hastaya bromokriptin verilmiş (ortalama 30 mg/gün) 2'nci gruptaki 14 hastaya da L-Dopa (maksimum doz 400 mg/gün) verilmiştir. Tek ilaç yetersiz kaldığında ikinci ilaca geçilmiştir. (1'nci ilaç ile 2'nci ilaç arasındaki süre ortalama 14 aydır.) Bu çalışma 53 aylık takip süresi sonunda değerlendirilmiş, bromokriptin ortalama 25 mg/gün, L-Dopa 588 mg/gün'e çıkarılmıştır. Kombine tedavi alan 5 hastada (% 20) diskinezi gelişmiş, 7 hastada (% 28) doz sonu pyetersizlik ortaya çıkmış, geç aşırı komplikasyonların insidansı yüksek doz L-Dopa monoterapisinde görülen insandan belirgin derecede daha azmış, Grimess, 65 yaşın altında daha önce hiç tedavi olmamış parkinsonlu hastalarda tedaviye L-Dopa ile başlamanın 4-6 haftadan sonra doz 200-300 mg'a çıkartmanın ve sonra 7,5-17 mg/gün bromokriptin ilavesi etmenin yararlı olacağını önermiştir (2).

Rinne retrospektif yöntemle 42 hasta için bromokriptin ve L-Dopa ile uzun süreli erken kombinasyon tedavisini değerlendirmiştir. 3 yıllık tedavi sonunda bu kombine rejimi uygulayan hastaların sonuçtaki klinik düzelmesinin (bromokriptin ortalama 16.6 mg/gün, L-Dopa 660 mg/gün) yalnızca L-Dopa kullanan (798 mg/gün) 217 hastalık bir karşılaştırma grubunun düzelmesiyle benzerlik gösterdiğini bil-

dirmiştir. Bromokriptin monoterapisiyle karşılaştırıldığında olgular kombine rejimi belirgin şekilde tolere etmiş görünmüşler. L-Dopa alan hastaların % 19'unda doz sonu flktasyonları ortaya çıktığı halde kombinasyon tedavisi alanlarda bu oran % 4 olarak belirlemiştir. Pik doz diskinizesi L-Dopa alanların % 57'sinde görülürken kombine tedavi görenlerin sadece % 21'inde görülmüştür (12).

Bu alışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmaların sonuçları arasında oldukça büyük oranda korelasyon bulunmuştur (1-15).

KAYNAKLAR

1. Hoehn, M.M., Yahr, M.D.: Parkinsonism onset, progression and mortality. *Neurology*. 17:427-442, 1967.
2. Grimess, J.D., Hassan, M.N.: Evidence to Support the Simultaneous initiation of Dopamine mAgonist and Levodopa Therapy in teh Management of De Novo Patients with Parkinson's Disease. *Arch Neurol*. 45:206, 1988.
3. Lewitt, P.A., Ward, C.D., Calne, D.M.: Spontaneous Dyskinesia and Dystonia at onset of Levodopa Use: Control With Bromocriptine. *Arch Neurol*. 45:207, 1988.
4. Marsden, C.D.: Perspective on Early Agonist Therapy. *Arch Neurol*. 45:205, 1988.
5. Olonow, C.W.: Single-Blind Double Observer-Controlled Study of Levodopa/Carbidopa us. Bromocriptine in Untreated Parkinson's Patients. *Arch Neurol*. 45:206, 1988.
6. Rinne, U.K.: Early combination of bromocriptine and levodopa in treatment of parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol*. 10:169-174, 1987.
7. Rinne, U.K.: Early Dopamine Agonist Therapy of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 45:204, 1988.
8. Alpman, Vehbi.: "Parkinsonizm Tedavisinde Bromokriptinin Yeri" Uzmanlı Tesi. GATA Nöroloji Kliniği. Ankara 1981.
9. Dewathason, G., Ghong, P.N., Puvanendran, K., et al.: Low-Dose Bromocriptine Therapy in Severe Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology*. /: 231-237, 1989.
10. Gawell, M.J., King, D.B., Libman, I., et al. :Bromocriptene in De Novo Parkinson's Disease Patients.*Arch Neurol*. 45:206, 1988.

11. İrkeç, C., zer, F., Sarıbaş, O.: Parkinson Hastalığında ve On-off Fenomeninde Bromokriptin Tedavisi. *Tıp Fakültesi Dergisi*. 1.167-176, 1985.
12. Karan, O., Ayhan, I.H., Tulunay, F.C., Gvener, A.: Parkinson Hastalığında Kk Doz Bromokriptinin etkileri: Nöroloji. *Cilt XV-XVI*, 1986.
13. Tyechenne, F.P., Bergsrud, D., Elton, R.L., and Racy, A.: Bromocriptine. Long-Term Low-Dose Therapy in Parkinson's Disease. *Clin. Neuropharmacol*. 9:138-145, 1986.
14. Tolosa, E., Belesa, R., Bayes, A., and Forcadell, F.: Low-Dose Bromocriptine in the Early Phases of Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol*. 10:169-174, 1987
15. Weiner, W.I.Factor, S.A., Sonchez- Romos, J.: A Comparison of Bromocriptine and Levodopa/Carbidopa Both Alone and in Combination in De Novo Patients With Parkinson's Disease. *Arch. Neurol*. 45:207, 1988.
16. Anderson J, et al: Antidepressive treatment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.*, 62:210-19, 1980.
17. Horn S:Some psychosocial factors in Parkinsonism. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37:27-31, 1974.
18. Rose R.; Peters J:Depression dependent parkinsonism. Case repor *Int.J Psychiatry in Medicine*, 16:1-87, 1986.
19. Regers D:Radyphronia in Parkinsonism: Ahistorical review. *Psychological Med*. 16:257-65, 1986
20. Schnaberth G: Depression and Parkinson Syndrome. *Wien Med. Wochenschr*. 136:391-93, 1986.
21. Santamaria J et al: Parkinson's disease with depression. *Neurol*, 36:1130-33. 1986.
22. Stewen JH, et al: Dementia, in Parkinsonism. *Arch. Neurol*. 43:1173-7,
23. şahin K., Işık E.: Parkinsonlu Hastalarda Ruhsal depresyon araştırması ve tedavisi, 25.Ul.Psik.Nrol.Kong.Serbest Bildiriler Kitabı Mersin, Sayfa:70-73, 1989.
24. Fidaner H,Fidaner C: SCL-90 Testinin Uygulanması ve Metodolojik Sorunlar, XX.Ulusal Psik,Nr.Bil,Kong. Bildirisi, Bursa, 1984.
25. ner N: STAI Envanterinin Türk Toplumunda Geçerliği, Doç. Tezi, L.., Ankara, 1977.
26. Teğin B: Depresyonda bilişsel bozukluklar, Beck modeline göre bir inceleme. Doktora Tezi, Ankara, 1980.