

Tedaviye Dirençli Bipolar Depresif Dönemlerin Tedavisinde Düşük Doz Pramipeksolun Yeri

Dr. Fisun AKDENİZ¹, Dr. Ebru ALDEMİR², Dr. Simavi VAHİP³

Özet / Abstract

Pek çok ilaca rağmen bipolar depresyon hastalarının önemli bir bölümü tedaviye yanıt vermezler. Bu nedenle bipolar depresyonda yeni tedavi seçeneklerine gereksinim vardır. Kimi pilot çalışmalara göre dopaminerjik bir ajan olan ve Parkinson hastalığı ve huzursuzluk bacak sendromunun tedavisinde kullanılan pramipeksolun unipolar ve bipolar depresyonu olan hastalarda antidepresan ve hatta nörotrofik özellikleri vardır. Pramipeksolun etkili antidepresan dozu bilinmemektedir. 0.125 mg ile 9 mg/gün arasında kullanılması önerilmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmalarında bildirilen doz ortalama 1.7 mg/gündür. Depresyonu olan ya da hiçbir ruhsal yakınması olmayan pramipeksol kullanan hastalarda manik kayma da bildirilmiştir.

Bu yazıda iki bipolar depresyon olgusu bildirilmiştir. Çeşitli etkin tedavi stratejilerine ve ilaç uyumuna rağmen iki olgu da tedavilere yanıt vermemiş ve depresif dönemleri devam etmiştir. Daha sonra tedavilerine düşük doz (0.5-0.75 mg/gün) pramipeksol eklenmiş ve depresif dönemlerin şiddetinde azalma ve süresinde kısalma hatta tam düzelme gözlenmiştir. Tedavi sürecinde olgularda ciddi bir yan etki görülmemekle birlikte, iyilik hali idame tedavi döneminde de devam etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Pramipeksol, bipolar bozukluk, depresif dönem, tedaviye dirençli

SUMMARY: The Role of Low-Dose Pramipexole in the Treatment of Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Case Report

Despite a wide range of various drugs, a significant proportion of depressed bipolar patients fail to respond to the treatment strategies. Novel therapeutics for bipolar depression are needed. Preliminary studies suggest that pramipexole a dopaminergic agent that has been used in the treatment of Parkinson's disease and restless leg syndrome may have antidepressant properties in unipolar and bipolar depressed patients as well as neurotrophic properties. The optimal antidepressant daily dose of pramipexole is not known. It has been suggested to be used between 0.125 to 9.0 mg/day. In double blind placebo controlled bipolar depression treatment studies, the average daily dose of pramipexole was 1.7 mg. Manic switches have been reported with depressive subjects and with subjects without any mental disorders.

We report two cases of treatment resistant bipolar depression. Despite different treatment strategies and treatment adherence, the patients did not give optimal response to the treatments and continue to experience depressive relapses. They have been treated with low dose (0.5-0.75 mg/day) pramipexole augmentation successfully. The severity and the duration of the depressive episodes were decreased. No serious adverse event has been reported with pramipexole during the maintenance treatment.

Key Words: Pramipexole, bipolar disorder, depressive episode, treatment-resistant

Geliş Tarihi: 12.08.2007 - Kabul Tarihi: 17.12.2007

¹Doç., ²Asis., ³Prof., Ege Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir.
Dr. Fisun Akdeniz, e-posta: fisunakdeniz@yahoo.com

GİRİŞ

Bipolar bozukluğun depresif döneminin tedavisinde temel hedef iyileşmeyi sağlamak olsa da tedaviyi planlarken hastalığın bütün seyrini gözetmek gerekir. Tedavideki zorluklardan biri manik/hipomanik kayma ve döngü hızlanmasıdır. Etkin tedavi stratejilerine rağmen bipolar bozukluğun seyrinde depresif dönemlerin daha uzun sürdüğü ve daha çok işlev bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (Judd ve ark. 2005). İki ya da üç farklı tedavi uygulamasına yanıt alınamamış olgularda henüz yeterince sinanmamış deneysel seçenekler akılda tutulmalıdır. Bu seçenekler arasında uyku yoksunluğu, tiroid hormonu, psikostimülan ilaçlar ve dopamin agonistleri yer almaktadır (Vahip 2003).

Bipolar depresyon tedavisindeki deneysel seçeneklerden biri dopamin agonisti olan pramipeksoldur. Pramipeksol yapısal olarak diğer ergo türevlerinden (bromokriptin ve pergolid) farklı bir dopamin agonistidir. Sentetik aminotiazol türevidir, tam agonistik etki gösterir. Türkiye’de idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde 1.5 ile 4.5 mg/gün dozlarında ruhsatlıdır. Ayrıca tüm dünyada huzursuz bacak sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır. Önerilen doz 0.5-0.75 mg/gündür (Whiskey ve Taylor 2004).

Bipolar depresyon tedavisinde pramipeksol etkinliğinin sınındığı iki çift-kör, plasebo kontrollü çalışma vardır (Goldberg ve ark. 2004, Zarate ve ark. 2004). İlk çalışmaya en az iki farklı antidepresan stratejisine yanıt vermemiş bipolar depresyon hastaları dahil edilip ayakta tedavi edilmiştir. Kullanmakta oldukları duygudurum dengeleyicilere ek olarak pramipeksol veya plasebo verilmiştir. Altı hafta sonunda pramipeksol alan grupta plasebo grubuna göre depresif belirtilerde anlamlı iyileşme görülmüştür. Hastaların %72’si çalışmayı tamamlayabilmiştir. Pramipeksol grubunda çalışmayı bırakma oranı %17, plasebo grubunda ise %40’tır (Goldberg ve ark 2004). İkinci çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir kısmı tedaviye dirençli, yarısı ise yatarak tedavi görmekte olan bipolar depresyon hastalarıdır. Valproat veya lityum ile altı haftalık başlangıç tedavisi sonrasında bu tedavi girişimine yanıt vermeyen hastalara -rastgele ekleme tedavisi olarak pramipeksol veya plasebo verilmiştir. Pramipeksol grubunda plasebodan etkinlik farklılığı üçüncü haftadan itibaren başlamış, bu grupta iyileşme altı hafta sonunda anlamlı düzeye ulaşmıştır. Çalışmaya 21 hasta dahil edilmiştir, her iki grupta çalışmayı tamamlama oranları yaklaşık %90’dır (Zarate ve ark. 2004). Çalışmalardaki pramipeksol dozu 1 ile 3 mg/gün arasındadır.

Bu çalışmalara dayanarak tedaviye tam uyumları ol-

duğu halde tedaviye dirençli bipolar depresif dönemleri olan iki hastanın tedavisine pramipeksol eklenmiştir. Bu olgu sunumunda bipolar bozukluk tanısı ile izlenen ve ağır ve uzun süreli depresif yinelemeler yaşayan iki hasta da, düşük doz (<1 mg/gün) pramipeksol kullanımı sonrasında uzun süreli iyilik hali bildirilecek ve düşük doz pramipeksol kullanımının avantajlarına değinilecektir.

Olgu Sunumu

Olgu 1

Bay A, 46 yaşında, lise mezunu, evli, serbest işle uğraşıyor. 30 yaşında bipolar I bozukluk tanısı koyulmuş, ancak 39 yaşında koruyucu amaçlı tedaviye yani lityuma başlanmıştır. Hasta lityumu 3 yıl süreyle doktorun önerdiği şekilde düzenli şekilde kullanmış ve lityum sonrası manik dönemler tekrarlamamış ama işlevselliğini bozan uzun ve ağır depresif dönemler yaşamaya başlamıştır. Hasta 3 yıllık sürede kaç depresif dönem yaşadığını tanımlamamaktadır ancak hastalığı süresince hiçbir zaman psikotik belirti olmadığını bildirmektedir. Erkek kardeşi şizofren bozukluk, bipolar tip tanısıyla izlenmektedir. Flupentiksol depo kullandığı bildirilmiştir.

Hasta dört yıl önce (2003) özkıym riskinin yüksek olduğu depresif dönem sırasında EÜTF Psikiyatri Afektif Hastalıklar Birimine başvurmuştur. Hasta başvuru sırasında 1200 mg/gün lityum karbonat ve 1 mg/gün risperidon kullanıyordu. Özkıym planlarının yanı sıra ekstrapiramidal yan etkileri (özellikle parkinsonizm) vardı. Psikotik bulgu olmaması ve ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle risperidon kesildi, lityum kan düzeyi 1.35 mEq/L olduğu için dozu 900 mg/güne düşüldü. Lityum tedavisine lamotrijin (basamaklı doz artışı ile 200 mg/gün) ve venlafaksin (basamaklı olarak 225 mg/gün) eklendi. Belirtilen tedavi ile depresif dönemlerin süresinde kısalma görüldü (başlanan tedavi öncesi 8 aydır hastanın depresif dönemi devam ediyordu, 1-2 aylık depresif dönemler ve 2 haftalık iyileşme dönemleri görüldü), ancak depresif dönemin şiddetinde (özellikle özkıym düşünceleri ve planları) değişiklik olmayınca farklı antidepresan ilaç stratejileri (venlafaksin ile sertralin, klomipramin, sertralin ve bupropion birlikte kullanımı) bir yıl kullanıldı. İlk önce lityum (900 mg/gün, kan düzeyi 0.70-0.80 mEq/L), lamotrijin (200-300 mg/gün), venlafaksine (225 mg/gün) sertralin 50 mg/gün eklendi. 4 ay sonrası venlafaksin ve sertralin kesilerek klomipramin 225 mg/gün başlandı. Lityum, lamotrijin ve klomipramin tedavisine de 4 ay devam edildi ve depresif dönem depreşmelerinin şiddetinde değişiklik olmayınca lityum, lamotrijine sertralin 100 mg/gün ve

bupropiyon 450 mg/gün eklendi. Hastanın ayaktan izlemi sırasında ilaç uyumunda ve terapötik işbirliğinde bir sorun yoktu. Lityum kan düzeyleri 0.56 ile 0.85 mEq/L arasında seyretti. Dört yıllık izlem sırasında hastalık 15-20 günü aşmayan iyilik dönemlerinin eşlik ettiği depresif alevlenmeler (relaps) ile seyretti. Kasım 2006'da yoğun anksiyetesi ve özkıyım düşünceleri nedeniyle yatırılarak elektrokonvülsif tedavi (EKT) uygulandı ve 8 uygulama sonrası kısmi yarar sağlandı. EKT sonrası tedavisi lityum 900 mg/gün, venlafaksin 150 mg/gün ve reboksetin 6 mg/gün olarak düzenlenmiş ancak depresif dönem 4. haftanın sonunda kötüleşince (anhedoni, psikomotor yavaşlama, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü) mevcut tedaviye pramipeksol eklendi. Pramipeksol günde üç kez 0.125 mg ile başlandı ve ikinci hafta 0.75 mg/güne çıkıldı. Dördü tedavinin üçüncü haftasında idrar tutukluğu, spontan meni gelmesi ve idrar yaparken gaita kaçırma gibi yakınmalar görülünce reboksetin 2 gün içinde kesildi. Reboksetinin kesilmesi ile beraber yan etkiler ortadan kalktı. Pramipeksol başlanmasından 4 hafta sonra yapılan psikiyatrik bakıda anhedoni, psikomotor yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü ve enerji kaybı yakınmalarında düzelme görüldü. Pramipeksol ile ilgili hastanın tek yakınması uyku süresinde kısalma (4-5 saati aşmayan uyku süresi) ve uyku sürekliliğinde (gece uykusu sırasında 3-4 kez uyanma) bozulmadı. Uyku süresi ve sürekliliği için zopiklon 7.5 mg/gece başlandı ve 7-8 saatlik uykular sağlandı. Sekiz aylık izlemin dördüncü ayında 3 hafta süren hipomanik belirtiler (öfori, plan ve projelerde artış ve sosyal ilişkilerde girişkenlik) nedeniyle venlafaksin dozu 150 mg/günden 75 mg/güne düşüldü. İlaç dozu düşüldükten sonraki 1 hafta içinde hipomanik belirtiler kayboldu ve sonrasında depresif ya da hipomanik dönem gözlenmedi. Hasta son beş yıldaki en iyi işlevselliğine ulaştı, sekiz aydır düzenli çalışmakta ve sosyal ilişkilerini sürdürebilmektedir.

Olgu 2

Bayan A, 39 yaşında, üniversite mezunu, evli, malulen emekli. İlk kez 27 yaşında depresif yakınmaları başlamış, düzenli tedavi görmemiştir. Erkek kardeşi şizofreni tanısı ile izlenmektedir. Sertralin kullandığı sırada aşırı neşe, para harcama, enerji artışı ve uyku gereksiniminde azalma yaşadığı bir dönem olmuştur. 31 yaşında özkıyım düşüncelerinin olduğu bir depresif dönemde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine yatırıldı, bipolar II bozukluk tanısı koyuldu ve lityum karbonat tedavisi başlandı. Etkin kan düzeyinde lityum tedavisine rağmen hastanın 8 yıllık izleminde her sonbaharda (Eylül ile Ocak arasında) depresif dönemler yaşamaya

devam etti. Yineleyen, ağır işlev bozukluğu ile seyreden ve beş-altı ay süren depresif dönemler nedeniyle hastaya pek çok değişik ilaç stratejisi uygulandı ve dört kez yatırılarak tedavi edildi. Yatışları sırasında EKT ve sonrası lityuma antidepresan (1999 ile 2007 arasında her sonbaharda ilaç stratejileri değiştirilip 1 yıllık izlem sürelerinde sırasıyla sertralin 200 mg/gün, paroksetin 40 mg/gün, venlafaksin 225-300 mg/gün, amitriptilin 200 mg/gün ve klomipramin maksimum 225 mg/gün) eklenmesi, lityum ve antidepresana valproat eklenmesi (2003 yılında bir yıl süre ile 1000 mg/gün dozunda), lityum ve antidepresana lamotrijin eklenmesi (2004'den beri ve 200-300 mg/gün), sonbahar döneminde mevcut tedaviye parlak ışık tedavisi eklenmesi (2000'den beri Eylül ile Şubat ayları arasında öğle saatlerinde 15 dakika ile başlayıp 30 dakikaya çıkan seanslarda) gibi tedavi seçenekleri uygulandı. İdame tedavide EKT düşünüldü ise de hasta il dışında yaşadığı için uygulanmadı. En son lityum 600 mg/gün (serum lityum düzeyi 0.85 mEq/Lt), lamotrijin 300 mg/gün, klomipramin 150 mg/gün ve ketiyapin 100 mg/gün kullanırken depresyonda depreşme görülmesi üzerine pramipeksol günde üç kez 0.125 mg başlandı ve ikinci haftada 0.75 mg/gün doza çıkıldı. Hastanın 4. haftadaki kontrolunda bulantı ve kusma yakınmaları nedeniyle doz 0.50 mg/gün düşürüldü. Tedavinin dördüncü haftasında anhedoni, enerji kaybı ve ciddi bilişsel bozukluk (konsantrasyon bozukluğu) yakınmalarında hızla gerileme oldu ve özellikle sabah saatlerindeki psikomotor yavaşlama hafifledi. İzlemin üçüncü ayında ketiyapin 25 mg/gün ve klomipramin 75 mg/güne düşüldü. Pramipeksol eklenmesinin altıncı ayında hastanın tam iyilik hali devam etmektedir. Hastanın 8 yıllık izleminde ilk kez 6 aylık tam iyilik dönemi gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu yazıda bipolar bozukluk tanısı ile izlenen iki olgu sunulmuştur. Her iki olguda da lityum sağaltımı ile manik/hipomanik dönemler kontrol altına alınabilmıştır. Ancak bipolar depresyon dönemlerine etkin olduğu kanıtlanmış tedavi stratejilerine yeterli yanıt alınamamıştır. İlk olguda tedaviyle depresyon dönemlerinin süresinde kısalma görülmüş, şiddetinde değişiklik olmamış ve yinelemeler önlenememiştir. İkinci olguda ise tedaviyle hastalığın süre ve şiddetinde herhangi bir değişiklik olmamış, her sonbaharda depresyon yinelemeleri ve kalıntı depresif belirtiler yaşamaya devam etmiştir. Tedaviye dirençli olarak kabul edilen bu iki olgunun görmekte oldukları tedaviye bipolar depresyonda henüz yeterince sinanmamış olan dopamin agonisti pramipeksol eklenmiştir. Pramipeksolun eklenmesi ile birlikte olguların

depresyon belirtilerinde birinci aydan itibaren belirgin gerileme görülmüştür. Uzun süreli izlemlerinde (sırası ile sekizinci ve altıncı aylarda) ise depresme veya yineleme görülmemiştir. Her iki olguda da pramipeksol dozu literatürde bildirilen dozlara (1-3 mg/gün) manik kayma riski nedeniyle çıkarılmamıştır ve düşük doza (0.50-0.75 mg/gün) rağmen her iki olguda da düzelme görülmüş ve iyilik hali uzun süreli olmuştur.

Pramipeksolun antidepresan etkinliğine dair sonuçlar unipolar, bipolar ve tedaviye dirençli depresyon hastaları ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Unipolar depresyon tedavisinde pramipeksolun etkinliği ile ilgili tek çalışma vardır. Randomize, çift-kör, paralel desenli çalışmaya 174 psikotik bulgusu olmayan unipolar depresyon hastası dahil edilmiştir. Pramipeksol üç farklı dozda (0.375 mg/gün, 1.0 mg/gün, 5.0 mg/gün) fluoksetin (20 mg/gün) ve plasebo ile karşılaştırılmış; sekiz hafta sonunda 1.0 mg/gün pramipeksol ve fluoksetin plaseboya anlamlı derecede üstün bulunmuştur (Corrigan ve ark. 2000). Tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda yapılan açık uçlu çalışmalarda pramipeksol duygudurum dengeleyici ilaçlar veya antidepresanlara ek olarak verilmiş; %40-50 arasında değişen iyi yanıt oranları bildirilmiştir (Goldberg ve ark. 1999, DeBattista ve ark. 2000, Sporn ve ark. 2000, Lattanzi ve ark. 2002, Gupta ve ark. 2006). Ayrıca depresif bozukluğu olan veya başka hiçbir ruhsal bozukluğu olmayan hastalarda pramipeksol kullanımını sırasında manik kayma bildirilmiştir (Sporn ve ark. 2000, Perugi ve ark. 2001, Singh ve ark. 2005, Sharma ve ark. 2007). Bildirilerde manik kayma ile kullanılan doz arasında ilişki kurulmasa da hastaların kullandıkları dozlar 1 mg/gün üzerindedir.

Pramipeksolun etkili antidepresan dozu bilinmemektedir. 0.125 mg ile 9 mg/gün arasında kullanılması önerilmiştir (Whiskey ve Taylor 2004). Çift-kör, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmalarında bildirilen doz ortalama 1.7 mg/gündür (Goldberg ve ark. 2004, Zarate ve ark. 2004). Parkinson hastalığında etkin dozu 1.5-6 mg/gün arasındadır. 6 mg/gün üstünde yan etki şiddeti ve sıklığı artmaktadır (Bennett ve Piercey 1999). Corrigan ve arkadaşları (2000) depresyon hastaları ile yaptıkları çalışmada doz-yanıt ilişkisi gösterememiştir. 5 mg/gün kullanan hastalar 1 mg/gün kullananlardan daha fazla iyileşme gösterse de ilacın yan etkileri nedeniyle ilacı bırakma oranı yüksek dozlarda daha sıktır. Yan etkiler dopamin agonizması ile bağlantılıdır. En sık rastlanan yan etkiler bulantı, uyku bozukluğu, gündüz uykuya dalma atakları, ajitasyon, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı ve tremordur (Whiskey ve Taylor 2004). Yan etki görülme olasılığını azaltmak için tedaviye düşük doz

(0.375 mg/g) ile başlanması, tedavi süresince beş-yedi günde bir doz artışı önerilmektedir.

Pramipeksol dopamin D2 alt-grup reseptörlerine yüksek bir seçicilik ile bağlanır. D3 reseptörlerine D2 ve D4 alt-grup reseptörlerine oranla daha yüksek affinite gösterir (Bennett ve Piercey 1999). Bromokriptin ve pergolid gibi ergo türevlerinden farkı D1 reseptör ailesi üzerine hiç etkisi olmamasıdır. Diğer bir non-ergo türevi dopamin agonisti olan ropinirolden farkı ise D3 reseptör alt tiplerine olan affinitesidir (Hubble 2000). Preklinik çalışmalarda D3 reseptörünün Parkinson hastalığında motor ve psikiyatrik sendromların (örn. depresyon) tedavisine ek katkısı olabileceği bildirilmiştir (Piercey 1998). Depresif durumlarla ilişkisi olduğu gösterilmiş nöronal devrelerde (özellikle limbik alanda yer alan) D3 reseptörlerinin anatomik dağılımı fazladır. Primat çalışmalarında pramipeksolun bilateral orbitofrontal korteks, talamus, operkulum, posterior ve anterior singulat korteks ve insulada serebral kan akımını belirgin azalttığı gösterilmiştir (Black ve ark. 2002). Bu bölgelerden bazılarının duygudurum bozuklukları patofizyolojisinde yeri olduğu bilinmektedir (Mayberg ve ark. 2000, Drevets 2001).

Parkinson hastalığında pramipeksolun semptomatik etkinliği dışında nöroprotektif etkilerinin de olduğu iddia edilmektedir (Hubble 2000). Pramipeksol gibi dopamin agonistleri beyinde dopamin sentezini azaltır ve dopamin otoresseptörlerini aktive ederek dönüşümü azaltır. Bu durumda dopaminin katabolik oksidasyonu azalır ve nörotoksik oksiradikaller azalır. Reseptör düzeyindeki etkilerine ek olarak pramipeksol antiapoptotik protein bcl-2'nin upregülasyonu yoluyla nörotrofik etki göstermektedir (Carvey ve ark. 2001, Le ve Jankovic 2001). Lityum ve valproatın sinir koruyucu özelliğinin de antiapoptotik protein bcl-2'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Pilot çalışmalarda pramipeksol ile birlikte lityum veya valproat kullanımının bcl-2 ekspresyonunda sinerjistik artmaya neden olduğu öne sürülmektedir (Zarate ve ark. 2004).

SONUÇ

Pramipeksol yeni dopamin agonistlerinden biridir. Parkinson hastalığında güvenirliliği ve etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan diğer dopamin agonistlerinden farklı olduğu için tedaviye dirençli depresif olgularda umut vaat etmektedir. Bipolar bozukluğu olan olgularda önerilen dozlarda manik kaymanın gözlenmesi bir sorundur. Bipolar depresyon tedavisinde 1 mg/gün altında etkili olabileceği bu iki olguda gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Bennett JP, Piercey MF (1999) Pramipexole - a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 163: 25-31.
- Black KJ, Hershey T, Koller JM ve ark. (2002) A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: Prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:17113-17118.
- Carvey PM, McGuire SO, Ling ZD ve ark. (2001) Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord*, 7:213-223.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE ve ark. (2000) Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety*, 11:58-65.
- DeBattista C, Solvason HB, Breen JA ve ark. (2000) Pramipexole augmentation of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*, 20:274-275.
- Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11:240-249.
- Goldberg JF, Frye MA, Dunn RT ve ark. (1999) Pramipexole in refractory bipolar depression (letter). *Am J Psychiatry*, 156:798.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ ve ark. (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161:564-566.
- Gupta S, Vincent JL, Frank B ve ark. (2006) Pramipexole: augmentation in the treatment of depressive symptoms. *CNS Spectr*, 11(3): 172-175.
- Hubble JP (2000) Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. *Eur J Neurology*, 7 (suppl 1):15-20.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ ve ark. (2005) Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12):1322-1330.
- Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P ve ark. (2002) Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord*, 4:307-314.
- Le WD, Jankovic J (2001) Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging*, 18:389-396.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL ve ark. (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48:830-843.
- Perugi G, Toni C, Ruffolo G ve ark. (2001) Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: An open case series. *Pharmacopsychiatry*, 34:137-141.
- Piercey MF (1998) Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist, useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 21:141-151.
- Sharma V, Smith A (2007) A case of mania following the use of pramipexole. *Am J Psychiatry*, 164(2): 351.
- Singh A, Althoff R, Martineau RJ ve ark. (2005) Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*, 162: 814-815.
- Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR ve ark. (2000) Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry*, 12:137-140.
- Vahip S (2003) Depresyon dönemi sağaltımı. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu'nda. Vahip S ve Yazıcı O (ed). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, İstanbul, s: 53-74.
- Whiskey E, Taylor D (2004) Pramipexole in unipolar and bipolar depression. *Psychiatric Bulletin*, 28:438-440.
- Zarate CA, Payne JL, Singh J ve ark. (2004) Pramipexole for bipolar II depression: A placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56: 54-60.

RASİM ADASAL RUH SAĞLIĞI BİLİM ÖDÜLÜ

1. **Rasim Adasal Ruh Sağlığı Bilim Ödülü** kurucusu olduğu *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı* ve *Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği* işbirliğiyle düzenlenmiştir. 1999 yılından beri verilmektedir.
2. Ödül, modern psikiyatriyi Türkiye'de yerleştiren ve kamuoyunda yaptığı çalışmalarla toplumla psikiyatriyi bütünleştiren **Prof. Dr. Rasim ADASAL**'ın adına konulmuştur. Onun hizmetlerinin gelecek kuşaklara aktarılması ve tanıtılması amacını taşımaktadır. Böylelikle ruh hekimi ve topluma mal olmuş bir kişilik olarak onun anısını canlı tutmak amaçlanmıştır.
3. Ödül, verildiği yıl esas olmak üzere, son beş yıl içinde ruh sağlığı ve hastalıkları alanında ülkemizde yapılmış ve yurt dışında yayınlanmış klinik çalışmalara verilmektedir.
4. Ödül jürisi her yıl Ankara Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından belirlenecek yedi kişiden oluşmaktadır. Ödül jürisi seçim sonucunu o yıl yapılan Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde ilan edecektir.
5. Ödül için başvuru her yıl 01 Ocak-31 Temmuz tarihleri arasındadır.
6. Ödüle başvuran çalışmalar için daha önce ödül almamış olma koşulu vardır.
7. Ödül başvurusunda bulunan araştırmacının çalışmadaki ilk iki isimden biri olması ve özgeçmişi ile yayın listesini başvurusuna eklemesi gerekmektedir.
8. Başvuruların değerlendirilmesinden gözönüne alınacak temel ölçütler şunlardır:
 - i. Özgünlük
 - ii. Yöntemsel yetkinlik
 - iii. Ülkemiz bilim aktivitesini temsil niteliği
 - iv. Yayımlandığı dergi
9. Ödül jürisinde görev alanlar her çalışma için gerekçeli kişisel rapor hazırlayacak ve yapacakları sıralama değerlendirmede esas alınacaktır.
10. Ödül tutarı her yıl için ayrıca belirlenecek olup Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği tarafından karşılanacaktır.