

İnme Sonrası Depresyon Tedavisinde Essitalopram

Nedim Havle¹, Yavuz Altunkaynak², Cengiz Dayan³, M. Cem İlnem⁴, Baki Arpacı⁵

ÖZET:

İnme sonrası depresyon tedavisinde essitalopram

Amaç: Serebrovasküler atak geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde ilk iki sene içerisinde depresyon belirtileri görülmektedir. Depresyonun fiziksel ve bilişsel kayıplarda iyileşmeyi geciktirdiği, morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Ancak henüz etkin bir depresyon tedavisi üzerinde fikir birliğine varılamamıştır. Bu açık etiketli çalışmanın amacı selektif serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) essitalopram'ın inme sonrası depresyon hastalığında etkinlik ve güvenliliğini araştırmaktır.

Yöntem: İnme sonrası 6 ay içinde depresyon belirtileri ile kliniğimize başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hamilton depresyon ölçeği skoru (HAM-D) < 13, mini mental standardize test skoru < 23, şizofreni, mizaç bozukluğu, madde kötüye kullanım, kronik alkolizm öyküsü olanlar, antidepressan tedavi almakta olanlar, son bir sene içinde inme veya majör depresyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar essitalopram 10 mg/gün tedavisi ile 3 ay boyunca izlendi. Birincil değerlendirme kriteri HAM-D puanında iyileşmeydi. Ayrıca NIH inme ölçeği, Barthel indeksi ve Rankin ölçeği ile inme şiddeti ve işlevsel kaybın boyutu incelendi; yan etki profili değerlendirildi, sosyodemografik veriler ve inme lokalizasyonu ile HAM-D puanları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 35 hasta (21 kadın, 14 erkek; ortalama yaş 67±6) katıldı. Depresyon tanısı inmeden ortalama 3±1.2 ay sonra konmuştu. HAM-D puanı başlangıçta takip eden tüm ziyaretlerde (15, 30, 45 ve 90. gün) bir önceki ziyete kıyasla anlamlı düşüş gösterdi. Başlangıç HAM-D puan ortalaması 27.5±4.7 iken 90. günde 4.65±2.47'ye düştü (p<0.0001). HAM-D değerleri ile serebrovasküler atak lokalizasyonu, yaş, sigara kullanımı, hastada depresyon ve panik bozukluk öyküsü, psikiyatrik ilaç kullanma öyküsü ve ailede depresyon öyküsü, değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p >0.05). Essitalopram genelde iyi tolere edildi. Toplam 9 hastada (%26) 15. gün ziyaretinde bulantı, huzursuzluk, sersemlik hissi ve dispepsi bildirildi. Sonraki ziyaretlerde ise (30. günde dispepsi şikayeti olan bir hasta dışında) yan etki bildirimi olmadı.

Sonuç: Açık etiketli çalışmamızda essitalopram inme sonrası depresyon olgularında etkin ve güvenilir bulundu. Essitalopram etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş, plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca daha ağır inme olgularında, fiziksel ve bilişsel işlev kayıplarında essitalopram tedavisine cevap da araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: İnme, depresyon, Hamilton depresyon ölçeği, essitalopram

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:74-78

ABSTRACT:

Escitalopram in treatment of post-stroke depression

Objective: Poststroke depression was reported in approximately one third of the patients within the first two years of a cerebrovascular event. Depression is known to impair physical and cognitive recovery after stroke as well as increasing the morbidity and mortality. However, no definite consensus has been reached regarding the best treatment option. The aim of this open-label study was to determine the efficacy and safety of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) escitalopram in post-stroke depression treatment.

Method: Patients showing symptoms of depression within 6 months of a cerebrovascular event were included in this study. Patients with Hamilton depression (HAM-D) score of <13, mini mental standardized test score of <23, schizophrenia, behavioral disorders, substance abuse, history of alcoholism, current use of antidepressants, and history of stroke or major depression within the last one year were not included. All patients were administered escitalopram 10 mg/day for 3 months. Primary end-point was the improvement in HAM-D scores. Additionally, stroke severity and extent of functional impairment was assessed by NIH stroke scale, Barthel index and Rankin scale; side effects were followed; the relationship between HAM-D scores and sociodemographic variables and stroke localization was investigated.

Results: A total of 35 patients (21 female, 14 male; mean age, 67± 6) were included. Depression was diagnosed 3±1.2 months after the stroke. Following the initiation of treatment, HAM-D scores decreased significantly in all visits (days 15, 30, 45, and 90). The mean HAM-D score decreased from 27.5±4.7 to 4.65±2.47 at day 90 (p <0.0001). No significant correlation was found between HAM-D scores and cerebrovascular event localization, age, smoking, history of depression or panic disorder, history of psychiatric medication use and history of depression in the family. Escitalopram was well tolerated. A total of 9 patients (26%) reported nausea, anxiety, drowsiness and dyspepsia on the day 15. No other side effects were reported on the following visits (except for one patient with dyspepsia complaints on the day 30).

Conclusions: In this open-label study escitalopram was found to be safe and effective for use in post-stroke depression patients. Larger, placebo controlled, randomized double blind studies are needed to better evaluate the efficacy of escitalopram. Response to escitalopram treatment should also be investigated in more severe stroke patients suffering physical and cognitive function loss.

Key words: Stroke, depression, Hamilton Depression scale, escitalopram

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:74-78

¹Psikiyatri Dr., ²Doç. Dr. Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Kliniği, ³Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, Nöroloji Uzmanı, ⁴Nöroloji Assistanı, ⁵Nöroloji Doçenti, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, İstanbul- Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Nedim Havle, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7. Psikiyatri Kliniği, Bakırköy-İstanbul- Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: nedimhavle@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:

31 Ocak 2010 / January 31, 2010

Bağıntı beyanı:

N.H., Y.A., C.D., M.C.İ., B.A.: yok.

Declaration of interest:

N.H., Y.A., C.D., M.C.İ., B.A.: none.

GİRİŞ

Serebrovasküler atak, hastalarda fiziksel işlev kaybı ve bilişsel bozukluklara yol açabildiği gibi psikolojik komplikasyonlara da sıklıkla sebep olmaktadır. İnme olgularının yaklaşık %33'ünde akut evrede veya takip eden 2 yıl içerisinde majör ya da minör depresyon belirtileri görülmektedir (1). İnme sonrası gelişen depresyonun inme-ye bağlı işlevsel kayıplarda iyileşmeyi geciktirdiği, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (2-4). Bu nedenle depresyonun erken dönemde tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tedavide en pragmatik çözüm olarak antidepresanlar önerilse de kullanılacak ilaç konusunda kesin bir fikir birliğine henüz varılmamıştır (5). Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) çabuk etki göstermeleri ve özellikle yaşlılarda kullanıma uyumlu olmaları nedeniyle genelde heterosiklik antidepresanlara tercih edilmektedir (5).

Essitalopram, SSRI sınıfı bir antidepresif ajandır. Majör depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarında kullanım için onaylıdır. Essitalopram daha önce piyasaya sürülen R ve S karışık stereoizomerli sitalopram'ın saf S-enantiomer'idir ve klinik çalışmalarda sitalopram'dan daha etkin olduğu gösterilmiştir (6).

Nöroloji ve psikiyatri klinik uygulamasında inme sonrası meydana gelen depresyonda essitalopram sıklıkla tercih edilmektedir. Bu durum essitalopramın diğer ilaçlarla etkileşiminin az olması, etkili bir molekül olması ve yan etki sıklığının düşüklüğü gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Bu çalışmada serebrovasküler atak sonrası depresyon tanısı alan 35 hastada essitalopram tedavisinin etkinlik ve güvenliliğini araştırmak amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma tasarımı

Bu çalışmaya inme sonrası 6 ay içerisinde DSM-IV'e göre depresyon tanısı alan ve Mayıs 2008 -Temmuz 2008 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş ya da sevk edilmiş hastalar alındı. Çalışma dışı kalma kriterleri: Hamilton depresyon (HAM-D) ölçeği skorunun <13 (7) ve mini mental test puanının <23 (afazi ve demansı olanlar) (8) olması, şizofreni, mizaç bozukluğu ve madde kötüye kullanımına karşı kontrendikasyonu olmak, son bir yıl içinde

majör depresyon öyküsü ve geçirilmiş inme öyküsü varlığı. Çalışma öncesi etik kurul onayı ve katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı.

Çalışma işlemleri

Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 35 hastanın tümüne tedavi olarak essitalopram 10 mg/gün başlandı. Hastalar tedavi başlangıcından itibaren 0, 15, 30, 45 ve 90. günlerde değerlendirildi. Başlangıç vizitinde hastalara standartlaştırılmış mini mental test ve HAM-D ölçeği yanı sıra inme şiddetini ölçmek amaçlı NIH (The National Institute of Health Stroke Scale) inme ölçeği (20), fiziksel ve günlük yaşamda bağımsızlığı ölçmek için Barthel İndeksi (21) ve Rankin Ölçeği (22) uygulandı, sosyodemografik veriler kaydedildi. Ayrıca serebrovasküler atak lokalizasyonu için inme sonrası çekilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) verileri incelendi. Takip vizitlerinde tedaviye cevap HAM-D ölçeği ile ölçüldü ve görüşme zamanlarında ilaç kullanmaya başladıktan sonra ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesi yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistik analizde SPSS Windows için versiyon 15 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Tanımlayıcı özellikler ortalama, standart sapma ve yüzde ile ifade edildi. Analizlerde yüzde dağılımları Ki-kare, grup içi ortalamalar ise Student-t testleri kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 35 hastanın 21'i kadın 14'ü erkekti. Yaş ortalaması 67±6 (49-74) idi. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark yoktu. Serebrovasküler atak depresyon tanısı konulmadan önceki 1.5-6 ay (ortalama 3.0±1.2) içerisinde gerçekleşmişti. Hastaların %83'ünde serebrovasküler hastalık oluşmasında rol oynayan risk faktörlerinden (hipertansiyon, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, hiperlipidemi ve ailede serebrovasküler olay öyküsü) en az biri mevcuttu (Tablo 1). MRG ya da BT sonuçlarına göre serebrovasküler atak hastaların 19'unda (%54.3) sol hemisferde, 12'sinde (%34.3) sağ hemisferde ve 4'ünde

(%11.4) beyin sapında oluşmuştu. Hastaların 4'ünde (%11.5) hematoma, 1'inde (%2.9) iki taraflı laküner iskemik infarkt ve 30'unda iskemi (%85.7) görüldü. Çalışma başlangıcında uygulanan NIH inme ölçeğine göre hastalarda inme belirtileri oldukça hafifti (Tablo 2). Barthel İn-

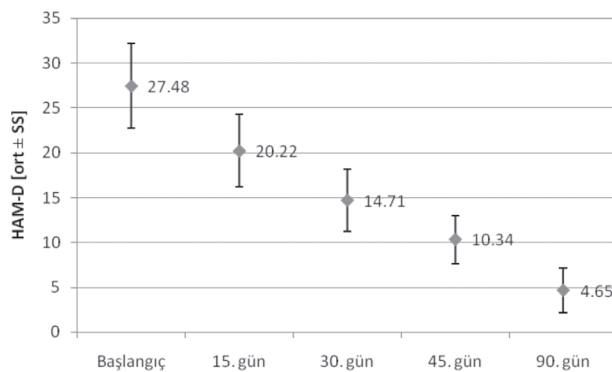
Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı özellikleri

	n (%)
Kadın/erkek	21/14 (60 / 40)
Sigara	21 (60)
Hipertansiyon	18 (51.4)
Atrial fibrilasyon	6 (17.1)
Kronik kalp yetmezliği	4 (11.4)
Diyabet	6 (17.1)
Hiperlipidemi	7 (20)
Ailede SVA öyküsü	9 (25.7)
≥ 1 SVA riski	29 (82.9)

SVA; serebrovasküler atak

Tablo 2: Çalışma başlangıcındaki değerlendirilmeye göre inme şiddeti (NIH İnme Ölçeği) ve fiziksel bağımsızlık (Barthel ve Rankin) puanları

	n (%)
NIH inme skalası	
0	11 (31.4)
1	2 (5.7)
2	14 (40.0)
4	8 (22.9)
Barthel indeksi (modifiye)	
14	5 (14.3)
16	9 (25.7)
17	2 (5.7)
18	6 (17.1)
20	13 (37.1)
Rankin skalası	
0	14 (40.0)
1	19 (54.3)
2	2 (5.7)



Şekil 1: Çalışma boyunca Hamilton depresyon ölçeği puan ortalamaları (± standart sapma). Tüm ölçümler arası p<0.0001

deksi ve Rankin Ölçeğine göre hastalar günlük ihtiyaçlarında büyük ölçüde bağımsız hareket edebiliyorlardı (Tablo 2). Çalışma sonunda NIH inme ölçeği, Barthel İndeksi ve Rankin Ölçeği puanlarında anlamlı bir değişiklik bulunmadı (p >0.05).

Başlangıç vizitinde HAM-D puan ortalaması 27.5±4.7 bulundu. İnme sonrası depresyon tedavisi olarak tüm hastalara essitalopram 10 mg/gün verildi. HAM-D değerleri 15., 30., 45. ve 90. gün vizitlerinin tümünde bir önceki vizite kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi (p <0.0001, Şekil 1). Çalışma sonunda ortalama HAM-D değeri 4.65±2.47 idi. HAM-D değerleri ile serebrovasküler atak lokalizasyonu (sağ ya da sol hemisfer), yaş (< 60 ve ≥ 60), sigara kullanımı, depresyon ve panik bozukluk öyküsü, önceden psikiyatrik ilaç tedavisi, ailede depresyon öyküsü değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05).

Essitalopram tedavisi genelde iyi tolere edildi. Hastalardan 9'u (%25.7) tedavinin 15. gününde bulantı (n=5), bulantı ve huzursuzluk (n=1), huzursuzluk (n=1), sersemlik hissi (n=1) ve dispepsi (n=1) bildirdi. Tedavinin 30. gününde dispepsi şikayeti olan bir hasta dışında diğer vizitlerde herhangi bir yan etki bildirimi olmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada serebrovasküler atak sonrası 1.5–6 ay içinde DSM-IV'e göre depresyon geliştiren 35 hasta essitalopram 10 mg/gün tedavisiyle 3 ay boyunca izlenmiş ve depresyon belirtilerinin önemli bir yan etkiye neden olmaksızın gerilediği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada farmakolojik tedaviye cevabın inme lokalizasyonu, yaş, sigara kullanımı, depresyon ve panik bozukluk öyküsü, önceden psikiyatrik ilaç tedavisi alma ya da ailede depresyon öyküsü gibi değişkenlerden etkilenmediği bulunmuştur.

İnme sonrası depresyon ve hastanın işlevselliğinin geri kazanımı arasındaki ilişki pek çok çalışmada irdelenmiştir. Ancak inme şiddeti, depresyon belirtileri görülene dek geçen süre gibi bazı değişkenler depresyonla işlevsellik arası ilişkiyi karmaşıktırılmaktadır (9). Bu çalışmada tedavi başlangıcına kıyasla inme sonrası işlevselliğin geri kazanılmasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada yer alan hastalarda inme şiddetinin oldukça hafif oluşu ve önemli işlevsel kayıp olmayışı antidepressan tedavinin bu yöndeki etkilerini incelemek için uygun bir

zemin oluşturmuyordu. Ancak bazı çalışmalarda depresyon belirtilerinin işlevsel iyileşmeyi önlediği ve depresyon tedavisinin hastanın fiziksel yetilerini geri kazanmasında dolaylı da olsa olumlu etkisi bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin, Bilge ve ark.'nın inme sonrası depresyon geliştiren ve geliştirmeyen 40 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastalar işlevsel iyileşme bakımından karşılaştırıldıklarında, depresyonlu hastaların daha geride kaldığı, ancak sitalopram tedavisinin başlanmasını takip eden 6 ay içerisinde HAM-D puanlarının düştüğü ve işlevsellikte depresyon geçirmeyen hastalarla benzer düzeye eriştikleri görülmüştür (10). Benzer şekilde 49 hastanın katıldığı başka bir çalışmada fluoksetin tedavisi alan depresyonlu hastaların tedavi almayanlara göre Rivermead Mobilite ve Barthel İndekslerinde daha iyi puan aldıkları gösterilmiştir (11).

Literatürde inme sonrası depresyonun farmakolojik tedavisini inceleyen araştırma sayısı sınırlıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar farklı değerlendirme kriterleri kullanmaları, inme sonrası depresyon gelişimi sürelerinin ve depresyon şiddetinin farklılığı gibi sebepler dolayısıyla değişken sonuçlar vermişlerdir. İnme sonrası depresyon üzerine 2005'te yayımlanan iki ayrı derlemeden birinde konuyla ilgili 6 çalışma, diğerinde ise 7 çalışmanın sonuçlarına yer verilmiş; yazarlar antidepresan tedavinin duygudurum puanlarında belli bir iyileşmeye yol açtığını ancak varolan veriler ışığında remisyonda önemli bir etkiye sahip olmadığını savunmuşlardır (12,13). Chen ve ark.'nın 2006'da yayımladığı daha kapsamlı bir meta-analizde ise konuyla ilgili 16 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları toplu olarak değerlendirilmiş, tedaviye cevap oranları antidepresan kolu için %65, plasebo kolu için ise %44 bulunmuştur (14). Tedavi ve plasebo arası etkinlik oran farkı 0.23 (%95 GA: 0.03 – 0.43) olup, antidepresan tedavinin plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek cevap oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (14).

İnme sonrası depresyonun farmakolojik tedavisinde başta fluoksetin olmak üzere paroksetin, sitalopram, trazodon ve sertralin gibi SSRI grubu antidepresan ağırlıklı olarak denenmiştir. Ancak heterosiklik antidepresif ilaçların da denendiği ve başarı gösterdiği çalışmalar vardır. Örneğin, 104 hastanın SSRI grubu antidepresanlardan fluoksetin, trisiklik grubu antidepresanlardan nortriptilin veya plasebo tedavilerine randomize edildiği bir çalışmada 3 aylık tedavi sonucunda nortriptilin HAM-D ölçeğine göre plasebo ve fluoksetin kollarına üstün bulunmuştur (15). Var olan çalışmalar farmakolojik tedavinin belli ölçüler

içinde etkin olduğunu gösterse de tedavi seçenekleri arasında henüz tutarlı bir farklılıktan bahsetmek mümkün değildir.

Essitalopram majör depresyon tedavisinde etkin ve genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. Essitalopram sitalopram'la karşılaştırıldığında akut cevapta ve remisyonda daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (16). Geriatrik majör depresyon hastalığının tedavisinde kullanılan SSRI ve seçici noradrenalin geri-alım inhibitörleri (SNRI) sınıfı diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında essitalopram ile tedaviyi yarıda kesme ve hastaneye yatma oranlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (17).

Literatür taramalarından görebildiğimiz kadarıyla inme sonrası depresyonun tedavisinde essitalopram'ın etkinliği ilk kez bu çalışmada araştırılmıştır. Ancak Robinson ve ark., akut inme geçiren 176 hastada bir yıl boyunca uygulanan essitalopram, plasebo ve problem çözme tedavilerinin depresyonu engellemedeki başarısını randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada araştırmışlardır (18). Essitalopram 10 mg/gün tedavisi plaseboya üstün bulunurken (depresyon oranı %23 vs. %34), problem çözme tedavisi plasebo'dan anlamlı bir farklılık göstermemiştir (%30 vs. %34) (18).

Çalışmamızda plasebo grubunun yer almaması çalışma tasarımının kısıtlayıcı bir özelliğidir. Ancak literatürde inme sonrası depresyon tanısı ilk 2–6 haftada konan hastalarda %50 oranında ilaçsız spontan iyileşme görülse de 7. hafta ve sonrasında depresyon belirtileri gösterenler arasında spontan iyileşme oranı yüksek değildir (19). Aynı çalışmada 7. hafta ve sonrasında depresyon tanısı alanlar içerisinde 6 haftalık kısa bir tedavi süresiyle bile sitalopram tedavisinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (19). Çalışmamızda yer alan tüm hastalarda serebrovasküler atağı takip eden 1.5-6 ay (6 – 24 hafta) içerisinde depresyon tanısı konmuştur. Dolayısıyla tedavinin başlangıcından itibaren 3 ay içerisinde gördüğümüz HAM-D puanlarındaki anlamlı iyileşmenin plasebo etkisinden kaynaklanmadığı görüşündeyiz. Ayrıca randomizasyon ya da karşılaştırma grubunun olmaması da çalışmada temel bir kısıtlayıcı faktör olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamız essitalopram'ın inme sonrası depresyon olgularının tedavisinde etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesine işaret etmektedir. Ancak, essitalopram etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş, plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 1330-1340.
2. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24: 976-982.
3. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study. *Eur J Neurol* 1999; 6: 309-312.
4. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 124-129.
5. Khan F. Poststroke depression. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 831-834.
6. Hoschl C, Svestka J. Escitalopram for the treatment of major depression and anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 537-552.
7. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
8. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.
9. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature. *Heart Lung* 2009; 38: 151-162.
10. Bilge C, Kocer E, Kocer A, Turk Boru U. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44: 13-18.
11. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 258-261.
12. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1051-1057.
13. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005; 36: 1098-1103.
14. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2115-2122.
15. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curdue K, Petracca G, Starkstein SE. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 351-359.
16. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006532.
17. Wu E, Greenberg P, Yang E, Yu A, Ben-Hamadi R, Erder MH. Comparison of treatment persistence, hospital utilization and costs among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2805-2813.
18. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, Fonzetti P, Hegel M, Arndt S. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2391-2400.
19. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25: 1099-1104.
20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 335: 1581-1587
21. Wade DT. Measurement in Neurological Rehabilitation. Handicap and Quality of Life. Oxford University. 1992; 89- 96.
22. Martin S Denis. Long Term Survival After First Ever Stroke The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24(6): 796-800.