

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARKİNSON HASTALARINDA LATERALİZASYON VE
DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU ARASINDAKİ İLİŐKI**

Dr.Mehdi AKINCI

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARKİNSON HASTALARINDA LATERALİZASYON VE
DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU ARASINDAKİ İLİŐKI**

Dr.Mehdi AKINCI

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.Serhat ÖZKAN

ESKİŞEHİR
2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Mehdi AKINCI'ya ait "Parkinson hastalarında lateralizasyon ve dürtü kontrol bozukluğu arasındaki ilişki" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Serhat ÖZKAN Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Yrd.Doç.Dr. Uygur UTKU Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakülte Kurulu'nun Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocalarıma, başta danışman hocam Prof. Dr. Serhan ÖZKAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ'e, Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Prof. Dr. Belgin Demet ÖZBABALIK'a, Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, Doc. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Yrd. Doc. Dr. Gülnur UZUNER'e, Yrd. Doc. Dr. Demet Funda BAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Demet İlhan ALGIN'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Akıncı, M. Parkinson hastalarında lateralizasyon ve dürtü kontrol bozukluğu arasındaki ilişki. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015.

Bu çalışmada parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının, dominant motor lateralizasyonla, kullanılan ilaçlarla ve hastalığın kendisiyle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Hareket Bozuklukları Polikliniğine 1 Ekim 2014 ve 1 Mart 2015 tarihleri arasında başvuran idiopatik 100 Parkinson hastası dahil edildi. Hastalar Parkinson Hastalığında İmpulsif-Kompulsif Bozukluklar Anketi (QUIP) ile değerlendirildi. Parkinson plus sendromları, ilaca bağlı parkinsonizm, vasküler parkinsonizm ve herhangi bir MSS patolojisi ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hiperseksüalite, patolojik kumar, hiperfaji ve Kompulsif alışveriş Sola lateralize ve Dopamin Agonisti (DA) kullanan hastalarda en yüksek saptandı. Çalışmamızın sonuçları literatür sonuçları ile uyumluydu.

Sonuç olarak, Sola motor lateralizasyonu olan ve DA kullanan Parkinson hastalarında DKB yüksek oranda saptandı.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, dürtü kontrol bozukluğu, dominant motor lateralizasyon

ABSTRACT

AKINCI M. The relationship between laterality and impuls control disorders in parkinson's patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical speciality thesis in Department of Neurology, Eskişehir, 2015. In this study the relationship between impulse control disorders with dominant motor lateralization, the drugs used and the diseases itself were evaluated in Parkinson patients. One hundred PD patients who admitted to Movement disorders outpatient clinic between 1 october 2014 – 1 march 2015 were enrolled to the study. A questionnaire form including questions for impulse control disorders were applied to the patients. Patients with Parkinson plus disorders, medication related parkinsonism, vascular parkinsonism and central nervous system pathology were excluded from the study. Hypersexuality, pathological gambling, Compulsive eating disorder and pathological buying were found higher in patients using DA and Left dominant motor lateralization. Our results were similar with the literature.

In conclusion, impulse control disorders was found higher in patients using DA and Left dominant motor lateralization.

Keywords: Parkinson's disease, impuls control disorders, dominant motor lateralization.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
1.GİRİŞ	10
2.GENEL BİLGİLER	11
2.1. Epidemiyoloji	11
2.2. Risk faktörleri	11
2.3.Koruyucu faktörler	13
2.4. Patogenez	14
2.5.Klinik özellikler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1.Hastaların Değerlendirilmesi	49
3.2.İstatiksel analiz	50
4.BULGULAR	51
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72
EKLER	85
EK 1	85
EK 2	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

DA	Dopamin Agonisti
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
DDS	Dopamin Disregülasyon Sendromu
DKB	Dürtü Kontrol Bozukluğu
DKTDB	Dürtü kontrol ve tekrarlayıcı davranış bozuklukları
DRT	Dopamin Replasman Tedavisi
ET	Esansiyel Tremor
LC	Lewy Cisimciği
LRRK2	Leucine-Rich Repeat Kinase 2
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MSA	Multisistem Atrofi
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NMS	Non-Motor Semptomlar
OD	Otozomal Dominant
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluğu
OR	Otozomal Resesif
PH	Parkinson Hastalığı
PHD	Parkinson Hastalığı Demansı
REM	Rapid Eye Movement-Hızlı Gözküresi Hareketi
SN	Substansiya Nigra
UPS	Ubikütin-Proteozom protein Sistemi
YA	Yenilik Arayışı
6-OHDA	<i>6-hydroxydopamine</i>

TABLULAR

		Sayfa
II.1	DSM IV-TR Patolojik kumar ölçütleri	36
IV.1	Sosyodemografik Özellikler	51
IV.2	DKB'larının Yaş ve hastalık süresi ile ilişkisi	52
IV.3	Lateralizasyonun cinsiyet ile ilişkisi	53
IV.4	Lateralizasyon ile DKB varlığı ilişkisi	54
IV.5	Lateralizasyonun patolojik kumar oynama ile ilişkisi	55
IV.6	Lateralizasyonun Hiperseksüalite ile ilişkisi	56
IV.7	Lateralizasyonun Hiperfaji ile ilişkisi	57
IV.8	Lateralizasyonun kompulsif alışveriş ile ilişkisi	58
IV.9	DKB'larının Cinsiyet ile ilişkisi	59
IV.10	DKB'ların Dopaminerjik tedavilerle ilişkisi	60

1. GENEL BİLGİLER

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından, istirahat tremoru, hafif kambur duruş, ayakları sürüyerek yürüme ve arkaya düşme eğiliminin birlikte görüldüğü bir tablo olarak tarif edilmiş ve "shaking palsy" (titrek felç) adıyla tanımlanmıştır (1). Fransız hekim Jean Marie Charcot ise rijidite, mikrografi ve duyuşal değişiklikleri de eklemiş, orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (2).

Parkinson hastalığı temel olarak bir hareket bozukluğu olup nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görülenlerinden biridir ve dünyanın her yerinde, tüm ırklarda, sosyoekonomik seviyede ve meslekte bulunmaktadır. Klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize ilerleyici bir bozukluktur. Tanısı klinik tabloya göre konur (3).

2.1. Epidemiyoloji

Tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, bu hastalığın prevalansının genel popülasyonda binde 2–3, 55 yaş üzerinde ise % 1 olduğunu göstermiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50–60 yaş aralığında olup prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ancak tüm hastaların % 5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar. 20 yaşın altında başlayanlarda ise Jüvenil Parkinson hastalığından söz edilir. Erkeklerde biraz daha sıktır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100.000 arasında değiştii bilinmektedir (4).

2.2. Risk faktörleri

2.2.1. Genetik

Parkinson Hastalığı pozitif aile öyküsü olan bireylerde daha sık bildirilmektedir. Parkinson hastalarının %10-15'inde aile öyküsü vardır. Özellikle genç hastalarda aile öyküsü daha belirgindir. Bunların bir kısmı

bilinen mutasyonlara bağılıdır ve idiyatik PH için risk faktörü oluşturmaz. İkiz çalışmalarında monozigot ikizler dizigotlara göre PH için risk artışı göstermemiştir (5).

Tanner 2. Dünya Savaşı gazilerinde yaptığı büyük çalışmada monozigotik ikizlerde konkordans oranlarının dizigotiklere göre farklı olmadığını göstermiştir ki bu bulgu genetik etiyolojiyi zora düşürür. Ancak hastalığın 50 yaş altında başladığı monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre konkordans oranı anlamlı yüksektir. Bu bulgu genetik faktörlerin erken başlangıçlı olgularda rol oynadığını ancak tipik, sporodik PH da oynamadığını düşündürür. Monogenik PH formlarında sorumlu genlerin kodladığı proteinlerin (alfasinüklein, parkin, LRRK2, DJ-1, PINK-1) işlevlerinin anlaşılması ile nörodejenerasyona yol açan moleküler mekanizmalar daha iyi anlaşılabilir (6,7).

2.2.2. Esansiyel Tremor

Esansiyel tremoru (ET) olan hastaların zamanla Parkinsonizm geliştirebildiği bilinmektedir. Çalışmalarda ET'un PH riskini 4 kat artırdığı göstermiştir (8).

2.2.3. Çevresel Faktörler

1980'li yıllarda Kaliforniyada bir grup genç olguda MPTP(1-metil-4-Fenil-tetrahidroperidin) isimli sentetik bir toksinin bağımlılarda parkinsonizm tablosuna neden olduğunun belirlenmesi ilgiyi çevresel faktörlere yöneltmiştir. MPTP'nin neden olduğu parkinsonizm tablosu PH'na klinik benzerlik göstermekle beraber, PH' na göre daha hızlı seyrederek ve nöropatolojik olarak bazı farklılıklar gösterir. Çevresel risk faktörlerine yıllarca maruziyet PH'na neden olabilmektedir (9).

a. Kırsal Yaşam, Kuyu Suyu ve Tarım İlaçları

Çok merkezli birçok çalışma kırsal yaşamın, kuyu suyu kullanımının, tarımla uğraşmanın PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir (10). Bir

metaanalize göre ise çiftçiliğin 1,4 kat, kuyu suyu kullanımının 1,3 kat ve tarım ilaçlarına maruziyetin 1,8 kat riski artırdığı bildirilmiştir (10). Ancak çalışmalar arasında bazı tutarsızlıklar söz konusudur. Bunun nedeni ise kırsal yaşamın etkilerini değerlendiren çalışmaların farklı metodlarıdır. Şimdiye kadar PH riskini arttırdığı bildirilen tarım ilaçları arasında çeşitli bitki öldürücüler (örnek; rotenon), böcek öldürücüler (örnek; alkali fosfatlar, organoklorokinler, organofosfatlar, dieldirin) ve fungusidler (örnek; maneb) yer almaktadır. Yakın zamanda yapılan bir derlemede tarım ilaçlarından herbisidler ve insektisidlere maruz kalmanın PH riskini en fazla arttırdığı bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda tarım ilaçlarının dozu ve kullanım süresi ile PH riski arasında d doğrudan bir ilişki vardır (10).

b. Kafa Travması

Vaka-kontrol çalışmalarında daha önceden kafa travmasına maruz kalmanın PH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu bilgi çalışmaların tamamında doğrulanmamıştır. Kafa travması beyindeki inflamatuvar olayları tetikleyebilir veya kan-beyin bariyerinde bozulmaya yol açabilir. Kan beyin bariyerindeki bozulma da toksik maddelere maruziyeti kolaylaştırabilir. Kafa travmasının ciddiyeti PH riski için önemli gibi gözükmektedir ve ayrıca tekrarlamasının da hastalık riskini artırıcı etkisi olabilir (11).

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1.Sigara

Sigara kullanımının PH'nı azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir metaanaliz sigara içmenin PH riskini %40 azalttığını göstermiştir (73). Uzun süreli sigara içme ve içilen miktar ile PH riskinin azalması arasında da pozitif korelasyon vardır (12). Son dönemdeki bazı çalışmalara göre sigara içmek, genç başlangıçlı PH riskini azaltmaktadır (12). Ancak bunun tam tersini bildiren çalışmalarda vardır (74).

Sigara içmeme davranışının düşük dopaminerjik etki ilişkili olduğunu bildiren bazı görüşler de bulunmaktadır. Düşük dopaminerjik etki yeni arayış davranışından kaçınmayı yaratarak sigara içmeme ile sonuçlanabilir. (13).

2.3.2.Kahve ve Kafein

Kahve ve kafein tüketimi ile PH arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kahve tüketimi artıkça PH riski azalmaktadır ve koruyucu etki erkeklerde daha belirgindir. Mekanizma kafeinin Adenozin A2 reseptörleri üzerine gösterdiği antagonistik etki yoluyla olduğu düşünülmektedir. Adenozin A2 reseptörleri dopaminerjik nörotransmisyonu düzenler. Adenozin A2 antagonistleri PH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (14).

2.4. Patogenez

Substansiya nigra (SN) pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı kalan hücrelerin içinde de "Lewy cisimciği" olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak ubiquitin denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. İmmüno-boyama verileri Lewy cisimciklerinin (LC) temel olarak alfa-sinüklein, nöroflamanlar, ubikuitin ve pek çok protein içerdiğini göstermektedir (15).

Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının % 60 oranında gerçekleşmesi gerekmektedir. Yani tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben motor klinik belirtiler ortaya çıkar. Alfa-sinüklein birikimi ölçü alındığında, patolojik sürecin SN'dan çok daha önce olfaktör sistem ve kaudal beyin sapı yapılarında, hatta periferik otonomik sistemde (kardiyak ve gastrointestinal) başladığı, lokus ceruleus, median rafe ve nükleus bazalisteki noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nöronları da içine aldığı, ilerleyen zamanlarda yaygın kortikal tutulumun gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Klinikte motor belirtiler öncesinde ortaya çıkabilen ve hastalık için risk oluşturduğu gösterilen anosmi, konstipasyon, REM uykusu davranış bozukluğu ve depresyon gibi bulgularla orta ve ileri dönemde eklenen diğer non-motor belirtiler bu patolojik verileri desteklemektedir. Kortikostriatal sistemin

organizasyonu, limbik, prefrontal, okülomotor ve motor kortikal alanların, bazal gangliyon ve ventral talamik nükleusların analog kortikal alanları ile paralel devreleri aracılığı ile olmaktadır. Bu yollardaki fonksiyonel integrasyon striatal dopaminerjik reseptörlerdeki nöromodülasyon vasıtasıyla sağlanmaktadır. Parkinson hastalığında dorsal striatal dopamin azalmasına bağlı olarak bu modülasyon bozulmuştur. (16)

Sonuç olarak da motor korteks üzerindeki glutaminerjik uyarım inhibe olur ve istemli hareketlerde yavaşlama meydana gelir. Putamendeki dopamin kaybı derecesi tam olmayan bir şekilde bradikinezinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Hastalık ilerledikçe kognisyon, duyu ve motivasyon bozuklukları motor problemi artırır. Hastalığın erken dönemlerinde dopaminerjik replasman tedavisi (DRT) motor semptomları azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Her ne kadar Parkinson hastalığı, motor anormalliklerin ön planda olduğu bir nörodejeneratif hastalık olarak bilinse de davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da uzun süredir PH olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Parkinson hastalarında non-motor semptomların (NMS) gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları: hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif süreç, fiziksel hastalığa psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileridir (17).

2.4.1.Parkinson Hastalığında Nöron Kaybının Moleküler Mekanizmaları

PH'nda seçici nöronal kaybı belirleyen moleküler mekanizmalar, ağırlıklı olarak motor belirtilerden sorumlu olan nigral dopaminerjik nöronlar özelinde tanımlanmaya çalışılmıştır. Ancak bu tanımlamaların güncel klinik ve patolojik anlayışa paralel olarak pre-motor ve orta-ileri evrelerde ortaya çıkan tüm motor ve non-motor belirtilerden sorumlu diğer nöron gruplarının, hatta glial hücrelerin işlev kaybına veya ölümüne yol açan dejeneratif süreçleri de açıklaması gerekir (96).

a. Dopaminerjik Nöron ve Nörodejenerasyona yatkınlık

Nigral dopaminerjik nöronlar normalde de yaşlanma ile belli bir oranda hücre ölümü gösterir, patolojik sayılmayan bu kayıp süreci genelde bu nöronların kendilerine has morfolojik ve işlevsel yapısı ile ilişkilendirilir. Projeksiyon nöronu niteliğindeki Dopamin (DA) nöronları miyelinsiz veya zayıf miyelinli aksonlarıyla striatumda masif bir terminal arborizasyon gösterir (insanda bir akson yaklaşık 150.000 sinaptik bağlantı yapar). Bu anatomik yapı nedeniyle Dopamin nöronları enerji yoksunluğundan ve hücre içi trafik bozukluklarından daha fazla etkilenirler. Yine bu nöronları zayıf kılan bir başka fizyolojik özellik de tonik aktiviteleridir, bunu sağlayan L-tipi Ca^{++} kanalları nedeniyle hücreler aşırı kalsiyum yükü altında kalır, bu zeminde mitokondriyal ve endoplazmik retikuler ağırlıklı Ca^{++} tampon mekanizmalarının bozulması hücreleri eksitotoksik süreçlere hassas kılar. SN'da ventrolateral bölgedeki dopaminerjik nöronların öncelikli kaybı, buna karşın ventrotegmental alan (VTA) nöronlarının görece korunması bunların kalbindin (sitozolik kalsiyum tamponlayıcı protein) içeriklerindeki farkla ilişkilendirilir. Dopamin nöronlarına ait bir başka özellik, sitozoldaki Dopaminin nonenzimatik yollarla hızla oksidasyonu sonucu oluşan oksidatif radikal yapıları Dopamin-kinonlar gibi toksik ürünlerin meydana getirdiği sitozolik Dopamin stresidir (18).

b. PH'da Nöron Ölümüne Yol Açan İntrasellüler Mekanizmalar

PH'nda ailevi formlar halen PARK 1-16 olarak isimlendirilen; geni tanımlanmış ve konfirme edilmiş 9 (PARK1, 2, 4, 6-9,14-15); geni tanımlanan ama sonradan etken olarak şüpheli bulunan 3 (PARK5,11,13), sadece lokusu bilinen 4 (PARK3,10,12,16) toplam 16 formdan oluşmaktadır. Ayrıca, bunlardan bazılarında (PARK1,6-8,10,11,12,16) ve β -glukoserozidaz genine ait varyasyonlar sporadik PH için genetik yatkınlık faktörleri olarak tanımlanmıştır. Tüm bu monogenik formlarda etkilenen proteinlerin hücresel ve çeşitli transgenik modellerde gösterilen moleküler özelliklerine dayanarak,

hücre içinde farklı ancak sıklıkla birbirileri ile kesişen belli patogenetik yollar tanımlanmıştır (19). Bu proteinler ve patogeneze ilgili oldukları hücre içi mekanizmalar;

- a) Protein agregasyonu: α -sinüklein mutasyon ve multiplikasyonları (PARK1, PARK4)
- b) Bozulmuş protein yıkım ve kalite:
 - Ubikülin-proteozom sistem disfonksiyonu: parkin, UHCL-1 (PARK2, PARK5)
 - Lizozomal disfonksiyon: ATP13A2 (PARK9) ve β -glukoserozidaz
- c) Mitokondriyal disfonksiyon: parkin, PINK1, DJ-1, Htr A2 (PARK2,6,7,13)
- d) Oksidatif stres ve antioksidatif disfonksiyon: DJ-1 (PARK7)
- e) Bozulmuş kinaz aktivitesi: LRRK2 (PARK8)

PH, Oksidatif Stres ve Eksitotoksisite

Bunlar arasında ilk dikkati çeken veriler oksidatif stresle ilgilidir. Dopamin metabolizması nedeniyle artmış serbest radikal bileşenleriyle ilişkilendirilen oksidatif stresin delilleri oldukça ikna edicidir: Substansiya nigrada antioksidan enzim sistemlerinden superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazda azalma, demir içeriği ve demir-bağlayıcı proteinlerde artma ile lipit, DNA ve proteinlerde oksidatif harabiyetin varlığını gösteren biyokimyasal veriler. Öteden beri rodentlerde PH modeli olarak substansiya nigraya 6-hydroxydopamine (6-OHDA) enjeksiyonu ile seçici hücre ölümü oluşturulması da dopaminerjik nöronların oksidatif strese yatkınlığını desteklemektedir (20).

PH ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriyal disfonksiyon PH'ındaki nöron ölümündeki olası mekanizmalar arasında en kuvvetli delile sahip olanıdır. Bu ilişkiye dikkati çeken ilk veri, önce hasta beyinlerinde seçici olarak SN'da saptanan, sonraki çalışmalarda hastaların trombosit ve kaslarında da gösterilen yaklaşık % 25-

35 oranındaki mitokondriyal kompleks I eksikliğidir. Yaşlanma ile beraber artan mitokondriyal DNA (mtDNA) delesyonlarının PH beyinlerinde daha sık oranda ve sitokrom oksidaz aktivitesinde azalma ile beraber görülmesi, daha çok artmış serbest radikal harabiyeti ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu bulgular yanında monogenik PH formlarına yol açan proteinlerin çoğu doğrudan veya dolaylı olarak mitokondri ve bütünlüğünün korunması ile ilgili bulunmuş, böylece PH patogenezinde çok önemli olan mitokondriyal disfonksiyon yolağı daha iyi anlaşılabilir olmuştur (19).

Protein İşlenmesi ve Yıkım Yollarında Bozulma

Otozomal resesif (OR) geçişli en sık PH formuna yol açan parkin mutasyonları (PARK2) ülkelere göre değişmekle beraber, genel olarak 40 yaş altındaki olguların %10-20'sinden (aile hikayesi pozitifse yaklaşık %50'sinden sorumlu) olan, ayrıca heterozigot taşıyıcılarda da PH için önemli risk faktörü olmasıyla klinikte özel yer tutar. Ancak, parkin mutasyonlarının keşfi parkinin ubikütin-proteozom protein degradasyon sistemindeki (UPS) ubikütin-E3 ligaz işlevi nedeniyle PH patogenezinde yeni bir açılım sağlaması nedeniyle önem gösterir. Bu şekilde UPS'ince yeterince veya uygun zamanda parçalanmayan özellikle yanlış katlanmış defektif proteinlerin hücreye stres oluşturduğu düşünülmüş, hatta ilk planda a-sinüklein parkin substratı olmamasına rağmen onla ilişkili sinfilin-1 gibi proteinler üzerinden PH'ındaki patolojik agregasyonla bağlantı kurulmuştur (21).

1. LRRK2 ve Bozulmuş Kinaz İşlevi

Mutasyonları ile en sık monogenik PH formu olan (toplumlara göre değişmekle beraber ailevi olguların yaklaşık %5, sporadik olguların %2 nedeni) otozomal dominant (OD) geçişli PARK8 nedeni olan LRRK2 ("leucine-rich repeat kinase" 2) kinaz ve GTPaz işlevsel bölgelerindeki mutasyonlarla hastalığa yol açan büyük bir proteini kodlamaktadır. Beyinde yaygın oranda ifade edilen bu sitoplazmik protein genelde golgi, sinaptik

vezikül ve plazma membranında, az oranda da mitokondri dışı membranında lokalizedir(22). Proteinin tam işlevi bilinmemekle beraber bazı mutasyonlarda ortak olarak artmış bulunması, artmış kinaz aktivitesinin patogeneze sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Şimdiye kadar mutant formlardan elde edilen veriler, mekanizmanın niteliği ne olursa olsun temel sorunun artmış kinaz özelliğine bağlı olabileceğini, dolayısı ile farmakolojik tedavi yaklaşımlarına imkan verebileceğine işaret etmektedir (23).

2. Alfa-Sinüklein ve Patolojik Protein Agregasyonu

İlk tanımlanan monogenik PH formu (PARK1) α -sinüklein geninde (SCNA) OD geçişli 3 farklı nokta mutasyonu (A53T, A30P ve E46K) ile ilgilidir. Daha yakın zamanda tespit edilen SCNA lokusundaki duplikasyon ve multiplikasyonlar(PARK4), gen ürünü α -sinükleini PH patogenezinde merkezi bir konuma yerleştirmiştir. α -sinüklein 140 aminoasit uzunluğunda, hem nöron hem glialarda önemli oranda bulunan, ağırlıklı olarak presinaptik yerleşimli, sinaptik veziküller dinamiklerle ilişkili, dolayısı ile nörotransmitter salınımı, geri alınımı ve hücre içi veziküler transportta rolü olduğunu düşünülen bir proteindir. Daha yeni bulgular sinaptik harabiyete karşı koruyucu rolü olduğu, gösterilmiştir. Alfa-sinükleinin sporadik PH'daki LC'lerin temel bileşeni olduğu ortaya konduktan (hem nigral hem kortikal LC'lerde) kısa süre sonra diğer bazı nörodejeneratif hastalıklarda yer alan nöronal veya glial inklüzyon cisimciklerinin de temel bileşeni de olduğu gösterildi. Alfa-sinüklein amiloidogenezi üzerinde çok sayıda bilgi toplanmasına rağmen patolojik moleküler ayrıntısı hala tam formüle edilememiştir. Buna rağmen genel kabul, fibriler agregatlardan daha çok çözünür haldeki oligomerik veya protofibriler agregatların asıl patolojiden sorumlu olduğu yönündedir. Bu ara ürünlerin küresel veya halkasal morfolojileri ile hücre içi hayati pek çok işlevi bozduğu veya bloke ettiği gösterilmiştir. Bu etkiler, mikrotübül sisteminin disregülasyonu, dolayısı ile hücre içi trafiğin bozulması; proteozomal inhibisyon, dolayısı ile protein degradasyon işlevinin bozulması; halkasal oligomerik agregatların veziküler, lipozomal ve mitokondriyal membranlarda

gözenekler oluşturarak işlevlerini bozması; transkripsiyonel faktörleri etkileme gibi çeşitli şekillerde olmaktadır (24).

2.4.2.PH'nda Mikroglial Aktivasyon ve Nöroinflamasyon

PH'ında hücre ölümüne eşlik eden inflamatuvar değişiklikler temelde reaktif mikroglialar ve daha az oranda reaktif astrositlerce tetiklenir. Yeni bulgular protoplazmik astrositlerin hastalık patogenezinde mikroglial aktivasyona yol açarak katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Reaktif mikrogliozis hastalığın başlangıç evrelerinden itibaren vardır ve dopaminerjik nöron kaybı ile paralel artar. Halen neden mi sonuç mu olduğu tartışılmakla beraber, MPTP'ye maruz kalmış insan ve maymun beyinlerinde yıllar sonra bile görülmesi en azından hastalığın progresyonunda katkısı olduğunu düşündürmektedir (25).

2.5. Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı, motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, bugün artık motor ve motor olmayan bulgular ile daha çok kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

2.5.1.Motor Belirtiler

PH'nin kardinal klinik belirtileri *bradikinezi, rijidite,tremor ve postural instabilitedir*. Ancak hastalığın tanısı için bu dört bulgunun bir arada olması gerekmez. Hastalık sıklıkla asimetrik olarak vücudun bir yarısında başlar. İlk belirtiler sıklıkla bir ekstremitede istirahat tremoru, bir elin ince hareketlerinin beceriksizleşmesi, tüm hareketlerin özellikle de yürüyüşün yavaşlaması ve vücudun öne doğru eğilmesidir. Bu belirtiler sinsi başlar ve yavaş ilerler (15).

a. Tremor

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en iyi tanımlanan ve en özgül bulgusudur. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan belirti tremordur. Seyir sırasında değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır (26). Tremor, tipik olarak istirahatte ortaya çıkar, yürüyüş sırasında görülen el

tremoru da istirahat tremoru niteliğindedir. Fakat postural tremor da görülebilir. Parkinson hastalığındaki Postural tremorun ayırt edici özelliği tremorun ortaya çıkmasında latent evre (5-8 sn) olmasıdır. PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru gözlenir (27). Parkinson hastalığındaki el tremoru ön kolda pronasyon-süpinasyon şeklinde olabildiği gibi, baş ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi "para sayma tremoru" şeklinde de olabilir. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Ayakta olduğu zaman pedala basma hareketini andıracak şekilde ritmik fleksiyon-ekstansiyondan oluşur. PH'larının %44'ünde toraks, batin ve ekstremitelerde ancak hastaların farkedebildiği ve sıklıkla anksiyete ile birlikte olabilen titreme hissi (internal tremor) tarif edilmiştir. Heyacan, anksiyete, psikik baskı tremoru tetikleyen ve şiddetlendiren faktörlerdir. Hızlı gözküresi hareketi (REM) dönemi dışında uykudada görülebilir ve hastayı uyandırarak uyku kalitesini bozabilir (28).

b. Rijidite

PH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Genellikle tek taraflı başlar, daha sonra karşı tarafa geçebilir (29). Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkar. Ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında direnç artışı algılanır. O bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artıştır. El bileği kaslarında olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar. (Froment manevrası) Rijidite, muayene sırasında hastaların tam istirahat durumuna geçememeleri nedeniyle objektif değerlendirilmesi zor bir bulgudur. Rijidite istemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan hastalar genellikle motor işlevlerini rahat sürdürebilirler ve bradikinezi kadar hastanın özür lülüğünde rol oynamaz (30).

c. Bradikinezi

Tüm parkinsonizm sendromlarının belirleyici özelliği olan hareketin yavaşlamasını ifade eder. PH'da özürülülüğün en önemli nedeni olan bradikinezi, hareketin yavaşlaması anlamını taşıyan hipokinezi ve hareketin hiç yapılamamasını ifade eden akinezi terimleri ile sıklıkla eş anlamlı kullanılmaktadır. Yürüyüşe eşlik eden kol salınımının kaybı, mikrografi, el becerisi kaybı, hipomimi, monoton ve hipofonik konuşma, yürüyüşün yavaşlaması, yutma işlevinde rol alan kasların bradikinezisi ile ilişkilendirilen siyalore biçiminde ortaya çıkar. Muayane sırasında tekrarlayan işaret ve başparmağın birbirine vurulması, avuç açıp kapama, ön kol pronasyon ve supinasyonu, ayak tabanını zeminden kaldırıp indirme hareketleri değerlendirildiğinde hareketin yavaşladığı ve genliğinin gittikçe azaldığı gözlenir (31).

Parkinson hastalarında tipik yüz görünümünün nedeni bradikinezidir. Yüz maske gibidir, göz kırpma frekansı azalmış ve yüzün ifadesi kaybolmuştur. Küçük adımlarla yürüyüş mevcuttur. Hastalık ilerlediğinde baş göğüse eğilmiş şekilde fleksör pozisyonda, sırt öne eğik, kollar yanlarda hareketsiz şekildedir. Hastalar öne doğru itildiklerinde ağırlık merkezlerini yakalayamaz ve hızlanırlar (15,31).

d. Postüral Denge Bozukluğu ve Düşme

Postural instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybolması şeklinde tanımlanabilir (32). PH'da en fazla özürülülük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden biridir. Postüral reflexlerin bozulması sonucunda düşmeler başlar. Düşmeler baş ve vücutta yaralanmalara ve/veya kırıklara neden olabilir ve PH'da demans ve disfaji ile birlikte en önde gelen mortalite belirleyici faktörler arasında yer almaktadır. Genellikle diğer parkinsonizm bulgu ve belirtileri ortaya çıktıktan sonra, ilerleme süreci içinde belirir. Düşmeler sıklıkla ani postür değişiklikleri sonucunda, özellikle dönme sırasında veya duruş ya da yürüyüş esnasında

sözel, bilişsel, motor bir aktivitenin birlikte gerçekleştirilmesi halinde olur. Muayene edilen kimseyi hekim omuzlarından sertçe arkaya çektiğinde eğer hasta iki adımdan fazla geriye gider veya düşmemesi için tutulması gerekirse (Çekme testi) postural denge bozukluğunu gösteren bu muayene bulgusu anormal kabul edilir. Postüral denge bozukluğu PH'da diğer bulgulara göre geç dönemde gözlenir (Hoehn-Yahr evre 3). Erken dönemde gözlenmesi PH'dan önce atipik parkinsonizm sendromlarından (progresif supranükleer palsi, Multipl sistem atrofi, Kortikobazal dejenerasyon ve Lewy cisimcikli demans) şüphelenmesini gerektirir. Postüral reflexlerin kaybolması ile birlikte hasta oturmaya çalışırken sandalyeye düşercesine yerleşir (blok halinde oturma). Dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (32,33).

e. Yürüme Bozukluğu

Bradikinezi ile karakterize tüm parkinsonizm sendromlarında denge bozukluğu ve düşmenin yanısıra yürüme bozukluğu görülür. PH'da görülen yürüme bozukluğu çeşitleri süregen ve epizodik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Hastalığın erken ve orta evrelerinde görülen süregen bozukluklar görünürde devamlı olan ve hemen her adımda farkedilebilen yürüyüş biçimindeki değişiklikleri ifade eder. Daha çok ileri evrelerde görülen epizodik bozukluklar ise arasıra, gelişigüzel beliren anormallikler olup istem dışı öne doğru hızlanma (festinasyon), yürüyüşe başlamada tereddüt ve yürüyüşün donması durumlarını içerir(34). PH'nın erken döneminde genellikle yürüme hızı azalabilir, adım uzunluğu kısalır, yürüyüşe eşlik eden kol salınımı genellikle asimetric olarak azalır. Daha geç evrelerde ise yürüyüşün istem dışı öne hızlanması ve yürüyüşün donması durumlarını içeren yürüyüş bozuklukları nedeniyle düşme ve ciddi yaralanmalara neden olabilir. Yürüyüşün donması sırasında kişi ayaklarının yere yapıştığı hissini tarif eder. En sık karşılaşılan tipi yürüyüşe başlamada tereddüt ve dönme esnasında tutukluluk biçimindedir. Yürüyüşün donmasının üstesinden gelinmesi için mental, motor ve duysal hilelerin yararlı olabildiği gösterilmiştir (35).

2.5.2.Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastalarında yukarıda anlatılmış olan hareket ile ilişkili belirtilerin yanısıra diğer sistemlerle ilişkili belirtiler de görülebilmektedir. Bunlar başlıca kognitif, duysal, uyku, otonom ve psikiyatrik özelliklerde olabilmektedir. Non-motor semptomlar motor semptomlardan önce başlayıp, gözden kaçabilir. Fakat bu semptomlar ilerlemiş PH'larında daha büyük sorun oluştururlar ve tedavileri sıkıntılıdır. Non-motor semptomlar yaşam kalitesini ciddi bozabilir ve hastane yatışı gerektirebilir (36,37).

a. Epidemiyoloji

PH'daki non-motor semptomlar değişken olduğundan, kesin prevalansı saptamak zordur. Depresyon, demans, disotonomi ve uyku problemleri gibi bazıları iyi bilinsede disfaji, tükürük birikmesi, kilo değişiklikleri, cinsel problemler ve diplopi gibi diğer semptomlar daha az tanınmaktadır. Bazı non-motor semptomlar dopaminerjik PH tedavisiyle ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanan örnekler dopamin disregülasyon sendromu (DDS), ilaca bağlı hallüsinasyonlar veya psikoz ve postural hipotansiyondur.

Ancak sık olsa da, PH'nın Non Motor Semptomları (NMS) klinik pratikte kolayca farkedilmez. ABD' de yapılan bir çalışma konsültasyonların %50'den fazlasında mevcut depresyon, anksiyete ve yorgunluğun, %40'dan fazlasında da uyku bozukluğunun nörologlar tarafından farkedilmediğini göstermiştir(38).

b. Duyusal Semptomlar

Ağrı; PH'nın yaygın ve genellikle erken gözlenen bir semptomudur. Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen ağrının sıklığının %45 olduğu bildirilmiştir (39). Uyuşma, soğukluk, karıncalanma, yanma gibi parestezilerin sıklığı da %38 düzeyinde bildirilmiştir. Objektif his kusuru bulunmaz. Ağrının %74 olguda kas, %28 distoni , %14 eklem, %14 radiküler veya nörotik, %1 oranında ise yaygın akatizik nitelikli olduğu bildirilmiştir. Vücut bölgeleri

dikkate alındığında ağrı en sık bacaklarda görülmektedir Hastada hastalığın erken semptomu olarak bir omuzda künt bir ağrı saptanabilir ve bu ağrıya aynı kolda, kesin bir şekilde bradikinezi'ye işaret eden bulgular çıkmadan önce artrit veya bursit şeklinde yanlış tanıları konulabilir (40).

Parkinson hastalarında görülen bir başka ağrı çeşidi talamus ve bazal ganglionlardaki duysal yolların işlev bozukluğu sonucu geliştiği düşünülen merkezi ağrıdır. Bradikinezi veya rijidite ile ilişkili olmayan bu ağrı çeşidi baş, yüz, epigastrium, karın, pelvis, rektum ve genital bölgelerde gelişebilir (40).

PH'da akatizi subjektif huzursuzluk hissi ve bununla ilişkili sürekli hareket etme isteği ile yanma, karıncalanma veya tanımlanması güç nahoş hislerle karakterizedir. PH'nin erken evrelerinde ağrı gibi duysal semptomlar genellikle geçicidir ve çoğunlukla motor semptomların ilk defa çıktığı tarafta, bradikinetik veya rijit ekstremitelerde gelişir. Bu hastalarda levodopaya bağlı dalgalanmalar olmamasına rağmen yorgunluğun gün içinde dalgalanması nadir bir durum değildir. Levodopa veya antikolinerjikler gibi ilaçlar PH'de ağrıyı iyileştirebilir, ama ilaçlara yanıtı öngörmek mümkün değildir ve bazen antiparkinson ilaçlarının kendisi duysal semptomlara neden olabilir (41,42).

c. Otonom Semptomlar

Nörodejeneratif sürecin otonom sinir sistemini etkilemesi sonucunda PH'larında çeşitli otonom bozukluklar ortaya çıkabilir. Günlük hayat kalitesini en sık etkileyen belirtiler ortostatik hipotansiyon ve bununla ilişkili yorgunluk hissi ve sık idrar yapma gereksinimidir. Bu akinetik rijit sendrom bağlamında erken ve ciddi otonom disfonksiyon (özellikle piramidal veya serebellar bulgular da varsa) Multisistem Atrofi (MSA) olasılığını yükseltir. Ancak, PH' da otonomik özellikler yaygındır ve motor özelliklerin başlangıcından önce sıklıkla gelişir.

1. Kardiyovasküler İşlev Bozukluğu

Parkinson hastalarında kalbin kasılma gücü azalır, homestazis için önemli olan kalp hızı değişkenliği ve barorefleksi, işlevi bozulur,

vazodilatasyon ve ortostatik hipotansyon gelişebilir (43). Otopsi incelemeleri PH'de otonom fonksiyonu kontrol eden santral (medulla oblongata) ve periferik (sempatik ve parasempatik) nörönlarda (LC birikimi) erken tutulumu ortaya koymuştur ki erken otonomik semptomlarının patolojik bir temelini oluşturabilir (44).

2. Gastrointestinal İşlev Bozukluğu

Beyin sapı ve enterik sinir sistemelerinde bulunan otonomik nükleusların gastrointestinal fonksiyonu kontrolünde oynadıkları rol, PH'de bu fonksiyonun neden erkenden etkilendiğini açıklayabilir. Postprandiyal şişkinlik veya abdominal rahatsızlık, erken doyma, bulantı ve kilo kaybı gibi semptomlar ile karakterize gastroparezi, erken tedavi başlanmayan PH hastalarının %43'ünde görülebilir (45,46).

Disfaji, siyalore ve mide boşalmasındaki gecikme, konstipasyon gibi gastrointestinal sistem işlev bozuklukları görülebilmektedir. Kabızlığa yol ačan azalmış karsak hareketleri bilinen en iyi PH ilişkili gastrointestinal semptomdur. Erken tedavi başlanmayan PH hastalarında kolon transit süresinin uzadığı bilinmektedir. PH'da disfaji yutmanın ilk aşaması olan lingual, faringeal ve ösefageal fazlardaki işlev bozukluğu sonucu gelişir. Aspirasyon pnömonisine yol açma riski nedeniyle ölümcül olabilir (47).

3. Ürolojik İşlev Bozukluğu

Parkinson hastaları sıklıkla detrusör kası aşırı aktivitesi sonucu sık ve acil idrar yapma, yetişememe biçiminde idrar kaçıırma, mesanenin yetersiz boşalımı, çatallama ve sıkışma tarzı inkontinanstan şikayetçidir. İrritatif belirtiler olarakta nitelenen bu yakınmaların PH'da %57-83 sıklığında görüldüğü belirtilmektedir (48).

Bazı yazarlar PH'de üriner disfonksiyon ile nörolojik özörlölük ve hastalık evresi arasında bir korelasyon saptamış olsa da ürogenital yetersizlik PH'nin klasik bir geç özelliğidir, ortalama latansı PH'de 144 ay ve MSA'da 12 aydır (49).

Buna karşı, diğer bazı çalışmalarda bu görüşe karşı çıkmaktadır. Bu nedenle, hastalığın erken evrelerinde spesifik anketler kullanılarak kaydedilmiş noktüriden acil idrar yapma ihtiyacına kadar değişen idrar şikayetleri mevcuttur ve patolojik olarak PH olduğu doğrulanmış 433 olgunun kliniko-patolojik anketinde, üriner disfonksiyonun hastalığın en sık non-motor şikayetleri arasında olduğu gösterilmiştir (50).

4. Cinsel İşlev Bozuklukları

PH'larında libido azalması veya dopaminerjik ilaçların yan etkisi ile ilişkilendirilen libido artışı (hiperseksüalite) görülebilir. Hiperseksüalite genellikle dopamin agonistlerinin yan etkisi olarak belirir.

Hoehn ve Yahr evre 1 ve 2 hastalarda da cinsel disfonksiyon kayıt edilmiştir, erkeklerin %53'ünde ereksiyon zorluğu ve %39'unda ejakülasyon disfonksiyonu, kadınların %39'unda yetersiz vajinal lubrikasyon ve %25'inde orgazm sorunları belirlenmiştir. Gastrointestinal şikayetlerde olduğu gibi PH'ye bağlı cinsel disfonksiyon bir premotor PH özellik olarak kabul edilmektedir (51,52).

5. Ağızda Salya Birikmesi, Siyalore

İleri evrelerde görülmektedir. Ağızda aşırı tükürük birikmesi sonucu dudak kenarından sızmaktadır. Disfaji ile birlikteliği vurgulanmaktadır (53).

6. Aşırı Terleme

PH'da hiperhidroz ve termoregülasyon bozukluklarının sıklığı %30-50 oranında bildirilmiştir (54).

7. Bacaklarda Ödem

Parkinson hastalarının bacaklarında venöz staza bağlı olarak ödem oluşabilir. Agonistler başta olmak üzere dopaminerjik etkili bütün ilaçların bacak ödemi oluşturduğu bilinmektedir (55).

d. Nöropsikiyatrik İşlev Bozuklukları

1. Depresyon

Literatürde PH hastalarında depresyon prevalans oranları değişkendir, %2.7-%90 arasında değişir. Çeşitli çalışmalarda gözlenen bu tutarsızlık PH'de duygu durum bozukluklarının değerlendirilmesine özel zorlukların varlığını ortaya koyar, çünkü her iki bozukluğun bazı özellikleri örtüşmektedir. Ancak, aynı zamanda her bir çalışmadaki nüfus kayıt farklılıkları ve depresyon tanısında kullanılan ölçütler gibi metodolojik yönlerle de ilgili olabilir(56,57). PH'de depresyon sendrom prevalansını değerlendiren farklı çalışmaların son bir sistematik incelemesinde, PH'de major depresif bozukluk prevalansı %17 iken, minor depresyon %22 ve distimi %13 çıkmıştır (57). Depresyon ile hastalık süresi ve şiddeti arasındaki ilişki zayıftır (56,58,59).

PH'de depresyon oluşumu başlangıç döneminde ve hastalığın ileri evrelerinde olmak üzere bimodal bir patern sergiler (60,61). Depresif hastaların aynı zamanda depresyonu olmayanlardan daha genç ve parkinson motor bulgularının da daha hafif olduğu gözlenmiştir (62). Ancak, yeni tanı konmuş PH hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, depresyon semptomlarının erken veya geç başlangıçlı hastalara göre hastalığı orta yaşta başlayanlarda daha sık olduğu bulunmuştur(63). Son çalışmalar depresyonun PH hastalarının %8-28'inde hastalığın erken evrelerinde gelişebildiğini göstermektedir (64,65).

PH'de yeni başlayan depresif semptomların varlığı günlük yaşam aktivitelerinde klinik olarak önemli bozulma ile ilişkilidir ve antiparkinson tedavi başlama ihtimalini artırır(66). Duygudurum bozuklukları hafif-orta PH'de yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisidir. Erken dönem PH'de depresyon bilişsel bozukluk ya da apatinin varlığı ile korele değildir (67).

2. Anksiyete

Anksiyete bozuklukları hem erken hem de ileri evre PH'de sık görülür ve depresyona eşlik eder. Parkinson hastalarının %20-40'ında yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, agorafobi ve sosyal fobi gibi anksiyete

bozuklukları bildirilmiştir (68,69). Parkinson hastalarının %62.9'u erken evrelerde anksiyete semptomları verebilir (70).

Anksiyete bimodal dağılım gösterebilir, ilk zirveye hastalığın başlangıcında ve ikinci zirveye de ileri evrelerde ulaşılır (71,72). Hastalık başladığında orta yaşlı (6.dekatta) olan Parkinson hastalarında anksiyete bozukluğu gelişme olasılığı daha erken veya daha geç başlangıçlı hastalara göre daha fazladır(63). Anksiyete aynı zamanda hafif-orta PH'de yaşam kalitesine depresyona benzer bir şekilde olumsuz katkıda bulunmaktadır(65).

Hem depresyon hem de anksiyete PH'nin premotor özelliklerindedir. Bazı PH hastalarında, depresyon ve/veya anksiyete motor belirtilerin gelişiminden birkaç yıl önce ve özellikle PH tanısından önceki 3-6 yıl boyunca gelişebilir. Birkaç çalışmada depresyon ya da anksiyete bozukluğu olan hastalarda PH gelişme riski depresif veya anksiyöz olmayan olgulardan 2.2 ile 3.2 kat daha fazla çıkmıştır(75,76).

Panik atak PH' larında kolay gelişir ve bazı hastalarda 'off' periodunda düzensiz motor dalgalanmalar geliştirir. 'On' durumunda anksiyete nedeni ise diskinezilerdir. Anksiyete PH da genelde motor dalgalanmalarla ilgilidir. Bu gibi anksiyete durumlarında benzodiazapinler, buspiron, ve SSRI tedavide yardımcıdır. Bununla birlikte PH' larındaki motor semptomların daha iyi kontrolü anksiyete ve korkuyu azaltmada daha etkilidir (77,78).

3. Psikoz

PH'da depresyon ve anksiyete dışındaki psikiyatrik belirtiler genellikle tedavi ile ilişkili komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bunlar canlı rüya görme, varsanılar, sanrılar, mani, deliryum, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğu ve dopamin disregülasyon sendromunu içerir. En sık karşılaşılan varsanıların prevalansının %15-30 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir. Demans gelişimi halinde bu oran %54 düzeyine ulaşır (79). Dört yıldan daha uzun süren bir çalışmada gösterildiği gibi halüsinasyon olan PH hastalarının oranı zamanla artar. Bu çalışmada, başlangıçta hastaların %33'ünde, 18. Ayda %44 ve 48. ayda %63'ünde görsel hallüsinasyonlar vardır. Başlangıçta veya herhangi bir değerlendirme zamanında hallüsinasyon olması tüm takiplerde

devam eden hallüsinasyonlar olacağıının kuvvetli bir öngörücüsüdür, böylece hallüsinasyonların olduğu sendromun kronikliğini de gösterir (80). İçgörünün korunduğu hallüsinasyonlar olarak tanımlanan 'benign' hallüsinasyonların gelişimi araştırılmıştır. Şaşırtıcı olarak, üç yıl sonra, herhangi özgül bir tedavi başlanmamışsa hastaların %81'inde içgörü kaybının eşlik ettiği hallüsinasyonlar gelişmiştir (81).

Hallüsünasyon genelde görsel karakterdedir. Hastalar küçük hayvanlar, böcekler, çocuklar, ölmüş arkadaşlarını görür. Semptomlar akşamları daha şiddetli ve yaygındır. Hastalar rüyalarında korkarlar. Kadın ve erkek hastaların her ikisinde de eşinin aldattığı sanrısı yaygındır. Bu semptomlar dopaminerjik ve diğer psikoaktif ilaçlarla agreeve olabilir. Herhangi bir medikal hastalık hatta ÜSYE veya diare, demans veya psikotik semptomları kötüleştirebilir (82,83).

Tipik nöroleptikler PH de extrapiramidal semptomları anlamlı olarak artırır ve kullanılmamalıdır. Atipik nöroleptikler (ketiapin veya klozapin gibi) kullanılabilir ve bu semptomları geçirir. Bununla birlikte tüm atipik nöroleptikler güvenli değildir veya etkiler sadece eksrapiramidal bölgede değildir. Olanzapin ve risperidon ile PH nin motor semptomları kötüleşebilir ve kullanılmamalıdır (82,83).

4. Kognitif Bozulma Ve Demans

Parkinson hastalığında (PH) görülebilecek non-motor semptomlar arasında, demans hasta ve ailesi üzerinde en büyük etkiyi yapan sorunlardan biridir. PH'de demansın mortalitesi yüksektir, hastane ve huzurevine yerleştirilme oranlarını artırır ve hastalığın motor özelliklerinin etkili tedavisini sınırlandırır. Ayrıca Parkinson Hastalığı Demanslı (PHD) kişilerin yaklaşık %90'ı diğer nöropsikiyatrik semptomlar da yaşar, bunların en sık görülenleri depresyon, apati, anksiyete ve halüsinasyonlardır (84). Demanslı PH'larının bakım verenlerinin, demansı olmayan PH hastalarının bakım verenlerine göre daha yüksek düzeyde stres ve depresyon yaşama riski artmıştır (85).

PHD, Lewy cisimcikli demans ile (LCD) yakın bir ilişki içindedir. Hem PHD hem de LCD, "lewy cisimcikli demanslar" olarak adlandırılırlar. 'Bir yıl kuralı' ile ayrılırlar; eğer ekstrapiramidal motor bulgular demansın

başlangıcından 12 ay veya daha uzun süreden beri mevcutsa tanı PHD olmalı, motor özellikler demanstan önceki 12 ay içinde geliştirse, hatta motor özelliklerden önce demans geliştirse, tanı LCD olmalıdır. Hem PHD hem de LCD, α -sinüklein metabolizma anormallikleriyle desteklenen Lewy cisimcikli hastalık spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir (86).

Parkinson Hastalığında bilişsel gerilemenin başlangıcı sinsidir. AH'na benzer şekilde yıllık Mini-Mental Durum Muayanesi (MMSE) puanında yıllık ortalama düşüş gözlenir (87).

5. Dürtü Kontrol Bozuklukları

Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM-IV), kendine ya da başkalarına zararlı olduğunu bildiği bir hareketi yapma dürtüsüne veya arzusuna direnememe olarak tanımlanır. Bu durum dopaminerjik tedaviye, özellikle de dopamin agonistleri ile tedavi sonrası gelişebilir. Parkinson hastalarının küçük bir bölümünde Dopamin Replasman Tedavisi (DRT) sırasında impulsif kompulsif spektrumunda yer alan bir dizi davranışsal bozukluk bildirilmektedir. Bu davranışlar; Dürtü kontrol bozuklukları (DKB), Punding ve ilişkili tekrarlayıcı davranış bozuklukları adı verilen amaçsız, stereotipik davranışlar ve madde bağımlılığına benzer şekilde aşırı ilaç kullanımı ile karakterize Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS) şeklinde üç ana grupta kategorize edilmektedir. Bu impulsif-kompulsif spektrumdaki davranış bozuklukları, özellikle hastalık başlangıç yaşı genç, yüksek dozlarda dopaminerjik ilaç kullanan, özgeçmişinde depresyon, alkol ve madde kullanım öyküsü bildirilen, impulsif veya sürekli yenilik arayışında kişilik özellikleri içeren Parkinson hastalarında görülmektedir. DDS ile DKB ve punding (Dürtü kontrol ve tekrarlayıcı davranış bozuklukları (DKTDB)) komorbiditeleri sık görülmektedir (88).

Parkinson hastalarında L-Dopa kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan motor dalgalanmaları takiben genellikle non-motor dalgalanmalarda ortaya çıkar. Ayrıca beraberinde ilaca yanıt veren afektif durumlar ortaya çıkar. Söz konusu non-motor dalgalanmalar arasında yer alan afektif durumlar disfori,

anhedoni, anksiyete, yorgunluk, bitkinlik, iritabilite, depresif duygudurum, allodini, üzüntü ve panik atak gibi tablolarıdır. Afektif durumların birebir motor özürülükler ile direkt ilişkisi yoktur, hastalar açık dönemlerinde de öfori, hipomani, agresyon ve hiperaktivite gibi semptomlar yaşayabilirler. Henüz motor kötüleşme yokken afektif kötüleşme ortaya çıkabilmektedir. Dopamin disregülasyon sendromu (DDS); dopaminerjik ilaçları motor özürülülüğünün optimum kontrolü için gerekli dozun çok ötesinde ve zararlı fiziksel, psikiyatrik ve sosyal sekellere rağmen dürtüsel olarak kullanmayı ifade etmek için kullanılan bir terimdir. DDS gelişen hastalar hekimlerin uyarılarına rağmen sürekli dopaminerjik ilaç dozunu artırırlar. Neden olarak da motor semptomları önlemek için bu yola başvurduklarını ifade ederler. Ayrıca bir grup hasta dopaminerjik ajanlarla duygu durumlarında iyilik hali tarif etmektedirler. Bu hastalarda kapalı dönemlerde motor ve non motor belirtiler daha sık görülmektedir. Açık dönemlerde ise daha fazla diskineziler ve yüksek doz ilaç isteği görülür (89).

DDS tanısı için en iyi yöntem hekimin hasta ile yüz yüze görüşme yapmasıdır. Yine de tanıda bazı yardımcı anketler oluşturulmuştur. PH'de impulsif-Kompulsif Hastalıklar Anketi (The Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson Disease, QUIP) de dürtüsel kumar oynama, Aşırı satın alma, seks, yemek yeme gibi davranışları sorgulayarak oldukça yardımcı bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. DDS ile bir arada görülebilen DKTDB, bireyin kendisine ya da başkalarına zarar verebilecek, dürtüsel uyarılara bağlı gelişen bir davranışı engelleyememe halidir. Bu davranışlar tipik olarak haz verici davranışlar olup tekrarlayıcıdır(90).

DKB'ler sıklıkla aşırı dopaminerjik ilaç kullanımı ile birlikte görülür. PH'deki DKB'leri Patolojik kumar, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, kompulsif yemek yeme, kleptomani, impulsif agresif bozukluklar, ve trikotillomani şeklinde sayılabilir. Her bir DKB'nin klinik dışavurumu da değişik olabilir. Parkinson hastalığında görülen DKB'ler ile obsesif-kompulsif bozukluklar (OKB) arasındaki ilişki tamamen anlaşılmış değildir. DKB'ler OKB'lerden farklı olmalarına rağmen nörobiyolojik mekanizmaları benzerdir.

Her iki bozuklukta da tanı kriterlerine uyması için davranışların aşırı düzeyde ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek kadar bozulması gerekir. Bu davranışların aşırı olarak tanımlanması ise hasta, hasta yakını, ya da hastanın doktoru tarafından yapılır. Bu sebeple tanı kriterlerine dahil olmak için görüşmeler hem yüz yüze, hem de hasta yakını ve hasta ile ayrı ayrı olmalıdır. Davranışlar ile ilgili bilgiler hastanın yakın çevresinden alınmalıdır (91).

i. **Hiperseksüalite**

Hiperseksüalite tanısı için gereken kriterler henüz tam olarak kesinleşmemiştir. Bu hastaların günlük yaşantılarındaki başlıca uğraşları cinsel düşüncelerdir. Genellikle partnerlerine karşı aşırı cinsel istekte bulunurlar. Yine de tablo sürekli seksüel düşünceler içinde olmak, nimfomani, artmış libido, kompulsif mastürbasyon, kompulsif pornografi, parafili, ereksiyon sıklığında artış, artmış cinsel aranma davranışı seksüel mazoşizm vs. gibi değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Hiperseksüalite impotansa rağmen olabilir ve DRT'ye bağlı ereksiyonlara eşlik edebilir. hiperseksüalite uygunsuz frontal inhibisyonun bir semptomu olarak düşünülür (92,93).

Dürtü kontrol sistemindeki bozuklukların sonucu olarak libidoda artış gelişiminin birkaç olası teorik açıklaması vardır. Bu açıklamalardan biri ödül sistemindeki primer bir dejenerasyondur ve bir diğeri dopaminerjik sistemin ilaçlarla uzun süreli, sürekli, fizyolojik olmayan uyarımına sekonder gelişen fonksiyonel ve muhtemelen yapısal değişikliklerdir. Bununla birlikte, klinik sendroma ikisinin bileşiminin yol açması olasıdır. Ayrıca; hiperseksüalite kısmen diğer nörotransmitter düzensizliklerine bağlı gelişebilir. Son zamanlarda Lamotrijin (sinapslarda glutamat salınımını azaltan bir antiepileptik) doza bağımlı hiperseksüalite nedeni olarak bildirilmiştir. Shapiro ve ark. selejilin başlandığında parafili ve hiperseksüalite gelişen ve daha sonra dopamin agonistlerinin eklenmesiyle kompulsif ve yaralayıcı davranış gelişen iki erken başlangıçlı PH olgusu tanımlamışlardır. Cinsel parafili antiparkinsoniyen tedavinin tüm nöropsikiyatrik komplikasyonlarının %3 kadarını oluşturur. Bu ilaçların nasıl hiperseksüaliteye neden olduğunun

kesin mekanizmaları bilinmemektedir, fakat prevalansı semptomların erken yaşta başladığı erkeklerde daha fazladır ve tüm dopaminerjik ilaçlarla geliştiği bildirilmiştir. Deneyimlere göre, artmış libido PH olgularındaki sık davranışsal değişikliklerden biridir. Artmış libidoyu değerlendirirken ilk basamak bir çiftin cinsel ilgileri ve hiperseksüalite arasındaki normal farklılıkları ayırt etmektir. İlgili cinsel terapötik girişimler gerektirir ve ikincisi medikal tedavi gerektirir. Hiperseksüalite erkek hastalarda daha sıktır, genellikle problemin varlığını inkar ederler. Hiperseksüalite hakkındaki veri kaynağı sıklıkla eşlerdir. Genellikle olduğundan daha az bildirilen hiperseksüalitenin saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir ve zaten PH'den dolayı karşılaştıkları zorluklarla başa çıkmaya çalışan ailedeki dikkate değer gerilimi önlemek için mümkün olduğunca erken tedavi edilmelidir (94)

PH' deki cinsel problemler için tedavi seçenekleri Davranışsal tedavi; Cinsel fonksiyon bozukluğunun öğrenilmiş bir maladaptif davranış olduğunu varsayar ve yeni cinsel alışkanlıklar kazanmak ve denemek için eşlere spesifik egzersizler verir. Farmakolojik tedavinin iki yönü vardır: cinsel fonksiyonu bozan ilaçların kesilmesi ve cinsel fonksiyonu güçlendiren ilaçların başlanması. Oral ajanlar arasında anti-anksiyete, antidepresan ve hormonal ilaçlar vardır. Erkekler Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE 5-I), sublingual apomorfin, intrakavernöz injeksiyonlar, intraüretral uygulamalar (alprostadiil) ve Erektile Disfonksiyonu (ED) lokal olarak tedavi etmek için çeşitli cihazlarından fayda görebilir. Sildenafil 28 (%84,8) depresyonlu PH olgusunda ereksiyonları anlamlı derecede düzeltmiştir ve iyi tolere edilmiştir. Ereksiyonun düzelmesiyle birlikte libidoda artış, cinsel tatmin artmış ve hastaların %75'inde depresif semptomlar azalmıştır. Sildenafilin yan etkisi olarak sadece bir olguda baş ağrısı bildirilmiştir(95).

ii. Kompulsif Yemek Yeme

Bu hastalar açlıklarını bastırmak için gerekenden çok daha fazla yemek yerler. İstenmeyen kilo artışları görülebilir. Böyle hastalar geceleri ya da geceleri uykudan uyanarak yemek yeme ihtiyacı duyarlar. Bu hastalarda

şiddetli tatlı yeme ihtiyacı da gözlemlenmiştir. Premorbid obesite, kadın cinsiyet ve erken başlangıçlı PH'ları birer risk faktörüdür. Ancak genel olarak PH'ları kilo verme eğilimindedir. Kilo kaybından sorumlu tutulan mekanizmalar ise artmış enerji ihtiyacı (Parkinsonizm ve diskinezilere bağlı olarak). İştahın azalmasına bağlı olarak az yeme (azalmış GİS motilitesi, depresyon, dopaminerjik yan etkiler, bozulmuş iştah merkezi) ya da yemek yeme güçlükleridir(91).

iii. Kompulsif Alışveriş

Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde alışveriş yapmak önemli eğlencelerden sayılabileceğinden düzenli alışveriş yapmak kompulsif alışveriş alışkanlığı olarak değerlendirilmemektedir. Ancak burada hastalar kompulsif alışveriş yapana kadar giderek artan bir anksiyeteleri olduğunu ve bu giderilmezse mutlak bir eksiklik hissi ile karşılaştıklarını tanımlarlar. Hastalar sonunda kullanılmamış birçok eşya ve ciddi miktarlarda borçlarla karşılaşır. Bazı araştırmacılara göre kleptomani ve kompulsif alışveriş arasında bir ilişki mevcuttur. Poliklinik şartlarında şimdiki kompulsif alışveriş prevalansının %0,4-3,1 olduğu tespit edilmiştir, ancak bozukluk PH'de yeterince çalışılmamıştır(91).

iv. Patolojik Kumar

Parkinson hastalarında tüm kumar çeşitleri ile karşılaşılabilir ve bu amaçla internet kullanımı yaygınlaşmaktadır. PH'de bildirilen patolojik kumar olgularının büyük bir kısmı dopamin agonist tedavisiyle oluşmuştur. Davranış genellikle agonist tedavisinden aylar sonra (ortalama 23 ay) gelişir ve yüksek agonist dozlarıyla risk artmaktadır. Benzer şekilde huzursuz bacak sendromunda da agoniste bağlı patolojik kumar gelişebilir. DDS de eşlik edebilir, ancak çalışmalarda izole patolojik kumarın daha sık geliştiği bildirilmiştir.

Tablo II 1. DSM IV-TR Patolojik kumar ölçütleri

A. Aşağıdaki maladaptif kumar davranışından 5 veya daha fazlasının olması:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kafası kumarla meşgul olmak 2. Kumara hep daha fazla para harcamak 3. Tekrar tekrar başarısız kendini kontrol etme girişimleri 4. Kumarı azalttığında huzursuz ve irrite olma 5. Sorunlardan kaçmak veya disforik duygu durumundan kurtulmak için kumar oynama 6. Kayıpları düzeltme çabası 7. Kumar hakkında yalan söyleme 8. Kumarı finanse etmek için kanunsuz yollara başvurma 9. ilişkilerin, işin veya eğitimin zedelenmesi 10. Para için diğerlerine güvenme
B. Hipomani veya mani dönemlerinde gelişmez

Genel toplumda, patolojik kumar prevalansı %0.25-1,7'dir. Parkinson hastalarında ise daha sıktır. PH'de DDS ve DKB için bireysel yatkınlık faktörleri arasında önemli örtüşme ve genel nüfus için geçerli patolojik kumara duyarlılık faktörleriyle benzerlikler vardır. PH'de patolojik kumar, erkek olmayla, komorbid psikiyatrik veya alkol kullanım bozukluğuyla ve güçlü dürtüsel heyecan arama özellikleriyle bağlantılıdır. Hastalarda başlangıç yaşı nispeten erken olma eğilimindedir. Diğer DKB'lerde olduğu

gibi, agonist ve levodopa kombinasyon tedavisi de dahil olmak üzere, dopamin agonist tedavisiyle güçlü bir ilişkiye sahiptir ve sorun levodopa monoterapisinde nadiren görülür. Belirli bir agonistle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Gallagher ve ark.ı, Parkinson hastalarında en çok tercih edilen kumar türünün %33 oranıyla jackpot makineleri olduğunu göstermişlerdir. Bunu sırasıyla kumarhaneye gitme (%21), internette kumar oynama (%20), piyango biletleri (%16), at yarışları (%13) takip etmektedir. Jackpotla kumar oynama tekrarlayan davranışlar içeren ve çok fazla kortikal aktivite gerektirmeyen bir oyun olduğu için bir tür koşullu şartlandırma olarak değerlendirilebilir (pozitif pekiştirici olarak işlev görür ve dopamin ihtiyacını artırır). Dopamin ise etkili cevabın oluşturulmasında pratik önem taşır (97).

v. Punding (Motor Stereotipiler-Kompulsif Tekrarlayıcı Davranışlar)

Punding tekrarlayıcı hareketlerden yoğun bir haz alma olarak tanımlanır. Bu karmaşık tekrarlayıcı davranışlar ilk olarak psikostimülan bağımlılarında saptanmış ve etkilenen bağımlılar ile birlikte anılır olmuştur. Fenomenin, amfetamine bağlı stereotipi gelişen hayvanlarda görülen stereotipik davranışlarla homolog olduğuna inanılmaktadır. Davranışlar idiosenkratiktir, önceden mevcut alışkanlıklarla gelişir ve kişinin önceki uğraşısı, ilgi alanları ve hobilerine bağlıdır. Nesnelere istifleme, elleme ve etiketleme, bilgisayarın başında aşırı zaman geçirme, yazma veya çizme ve amaçsız dolaşma bu şikayetlere birer örnek olarak verilebilir. Erkekler tipik olarak Derin Beyin Stimülasyonun (DBS) konektörü, kameralar, elektrikli matkaplar veya apomorfin pompaları gibi makinelerle ve araçlarla oynar veya söküp takarlar. Tipik bir kadın ise düğme koleksiyonunu sürekli sıralayan emekli bir terzi veya bir yandan evini sürekli temizleyen ama diğer yandan da ortalığı daha da karıştıran ev hanımıdır. Punding gece ortaya çıktığında genellikle özürnlük verir ve saatlerce sürer, bazen hastanın öncelikli etkinliği haline gelir, bazen öğünü atlamasına veya kişisel hijyeni ve sosyal etkileşimi ihmal etmesine yol açar. Bu davranışları kesme amaçlı dış çabalar tipik olarak akut disfori yapar. Bu bilişsel ve davranış bozuklukları, sosyal, mesleki veya boş zaman fonksiyonelliğinde ciddi bozulma yapar. Hikaye alırken,

hastalar davranışlarının verimli olmadığını ve kayba yol açtığını genelde fark ederler. Ancak, nadiren kendiliğinden bunu ifade ederler ve bunu ifade eden genelde punding'den kaynaklanan sorunları yaşayan bakım verenlerdir. Punderlar sıklıkla nasıl incelemeyi, tasniflemeyi ve parçalarına ayırmayı sevdiğini büyük bir ayrıntı ile anlatırlar. Seçtikleri aktiviteyi yaparken punderlar içine kapanır, cevap vermez bir hal alırlar ve sanki akılları başka yerde gibidir. Sıklıkla açlık, susuzluk ve defekasyon gibi ihtiyaçlar dikkate alınmaz. Bu hastaların uyku süreleri genelde önemli ölçüde kısadır(98).

Punding davranışı rapor edildiğinde, ilk başta obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) sanılabilir. İki hastalığın bazı ortak özellikleri vardır: her ikisi de yatıştırıcı bir etkiye sahiptir ve cinsiyet ve kişisel öyküden fenomenolojik olarak etkilenen karmaşık, kalıplaşmış ve anlamsız davranışlar içerir. Her ikisinde de, içgörü davranışların işe yaramazlığına ve bunların devamlı gerçekleştirilmesine çözümler. Ancak, net bir ayrıma izin veren önemli farklılıklar da vardır: Punding keyifli ve rahatlatıcıdır ve OKB'de olduğu gibi, iç gerilimleri ya da korkuyu gidermek için gerçekleştirilmezler. Sayma, kontrol etme, simetri arzusu veya bulaşma korkusu gibi tipik bir OKB içeriği yoktur. Önemli bir klinik fark, OKB'nin aksine punding'in serotonin geri alım inhibitörlerine (SSGI) yanıt vermemesidir (98).

Punding davranışlarının fenomenolojisi cinsiyetten oldukça etkilenir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 47,8'dir. Parkinson hastalığında punding dopamin disregülasyonu sendromu (DDS) ile ilgili bulunmuştur. Psikostimülan ilaçlarla görülen punding gibi PH'da DRT ile pundingin fenomenolojisi de önceki meslek ve hobiler tarafından şekillendirilir. Bir muhasebeci kağıtları düzenlerken, emekli bir marangoz gereksiz ev tamirleri yapmakta, bir kadın devamlı olarak mücevherleri incelemekte, bir terzi düğmelere büyük merak duymakta, bir müzisyen sürekli şarkı söylemekte ve bir bilişim teknolojisi uzmanı bilgisayar animasyonuna merak duyar hâle gelmektedir. Uzun dönemli DRTkullanımı veya sık DRT dozu muhtemel risk faktörleridir. L-Dopa'nın indüklediği punding'e benzer örnekler literatürde "obsesif-kompulsif davranışlar" veya "hipomani" olarak da geçmektedir.

Pundinglerin hiçbiri, davranışsal bozukluk ile DRT arasındaki bağlantı dikkate alınmasa bile, hipomani için temel ölçütleri karşılamamaktadır. Hipomani ve mani yüzeysel olarak pundinge benzeyebilir ve uykusuzluğa ve artmış hedefe yönelik aktiviteye yol açabilir. Pundingin tersine hipomanide duygudurumun geniş vasfı, kişiler arasında etkileşim için ayırım yapmadan bir heves ile karakterizedir ve hedefe yönelik aktivitedeki artış sıklıkla çok sayıda aktivitenin aşırı ölçüde planlanması ve bunlara katılımı ilişkilidir (99).

Manik hastanın fikir uçuşması herhangi bir motor aktiviteyi uzun süreli olarak yapmasını imkânsız hale getirir. Daha düşük dozda psikostimülan ilaçlar ve dopaminerjik ajanlar ödüle karşı verilen cevaplara yaklaşmayı kuvvetlendirir ve bu durum nükleus akumbens ile ilişkili dopamin aracılığı ile olur. Gerçektende pundinglerin bir kısmında artmış iştah davranışı bulguları görülmektedir. Son olarak kompulsif DDS ile pundingin sıklıkla birlikte görülmesi, pundingin istemli kontrolün kaybedildiği bir çeşit otomatik davranışa zamanla ilerlemede önemli bir adımı temsil edeceğini düşündürmektedir. Giderek artan dozlarla dopamin tarafından dorsal striatal yapılarda aracılık edilen prepotent uyaran yanıt alışkanlıkları kuvvetlenir ve davranışların kontrolünü ele geçirmeye başlar. Prepotent davranışlardan idiosenkratek olan ve bireysel yaşam öyküsüne bağlı stereotipiler gelişir ve insanlarda bunlara hobiler ve zaman geçirmek için meşgaleler gibi repotent alışkanlıklar da dahildir. Bu şekilde otomatik rutinlerin düzenlenememesi muhtemelen bozulmuş frontal lob işlevi kaynaklı kognitif kontrol bozukluğuna bağlıdır. Büyük frontal lezyonlar zorlamalı toplama (depolama) dahil yüksek derecede stereotipik davranışlara yol açabilir(98).

Obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB) görülen ritüel tarzındaki davranışların hiperdopaminerjik durumdaki hayvanlarda görülen stereotipik davranışlara homolog olabileceği ve bunların dorsal bazal gangliyon yapılarındaki hiper dopaminerjiden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Parkinson hastalığında yüksek miktarlarda DRT tarafından indüklenen punding insanlarda OKB ile dorsal striatal hiperdopaminerji arasındaki bağlantıyı test etmek için doğrudan ilgili bir klinik sendrom sağlamaktadır. Mevcut çalışmalar

punding ile OKB arasında açık benzerlikler bulunmakla birlikte önemli farklılıklar da olduğunu göstermiştir. Obsesif-kompulsif bozukluğun tersine punding dini, agresif, cinsel, kontrol etme, simetri, sıraya koyma, sayma kontaminasyon ve temizlik/yıkama kompulsiyonları gibi obsesif davranışlarla ilişkili değildir. Stereotipik rutin davranışların bazı özellikleri PH ve OKB arasında ortak olsa da OKB'de görülen kompulsif fenomenler punding dahil hiperdopaminerjik stereotipizmlerden çok farklıdır. Özellikle Rauch ve arkadaşları bir pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmasında kontrol etme davranışı, sıralama/düzenleme semptomları ve tekrarlanan ritüeller gibi sadece bazı OKB semptomlarının striatal bölgesel serebral kan akımı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Şüphe duygusu ve kontrol bazal ganglionlar aracılıklı eylem izleme işlevlerinin bozulması ile ilişkili olabilir. Ancak punding ile diğer OKB ile ilişkili fenomenler arasında selektif serotonin geri alma inhibitörlerine cevap vermeme dahil olmak üzere birçok farklılık mevcuttur (98).

Sonuç olarak PH'deki pundingin daha önceden tanımlanandan çok daha sık olduğu, L-Dopa ile birlikte dopamin agonisti monoterapisi ile de görülebileceği ve oluşan sosyal bozukluğun sıklıkla gözden kaçtığı düşünülmektedir. Yüksek DRT dozu ihtiyacı, sıklıkla kurtarma dozu gerekmesi ve gece kurtarma ilaçlarının kullanımı bir hastanın alışkanlıklarının özel olarak incelenmesini gerektirebilir. Uyku bozukluğundan yakınan hastalar da uyumadıkları dönemlerde ne yaptıkları özellikle sorgulanmalıdır. Eğer gece daha fazla DRT eklenmesi uykusuzluğu azaltmak yerine artırıyorsa pundingden şüphelenilmelidir. Bu stereotipizmlerin yönetimi hastaya yüksek DRT dozu ile ilişkinin dikkatle ve tekrar tekrar açıklanması, kurtarma ilaçlarının kısıtlanması ve zorunlu ilaç kısıtlama (özellikle geceleri) ve uyku bozukluğunun tedavisi ile yapılır(98).

DKB, Punding, DDS Epidemiyoloji

Parkinson hastalarında yapılan bir araştırmaya göre hayat boyu DKB (patolojik kumar, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş gibi) görülme prevalansı

%6,1, bir başka araştırmaya göre de Parkinson hastalığının herhangi bir döneminde DKB oluşma sıklığı %6,6 ile benzer oranlarda bulunmuştur. Daha sonra yapılan bir çalışmada bu u DKB ye ek olarak kompulsif yemek yeme alışkanlığına da bakıldığında DKB oluşma riski %14 saptanmıştır. U çalışmanın örnekleme de 3. basamak hareket bozukluğu merkezine başvuran hastalardan seçilmiştir. Prevalanslardaki farklılıklar metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür(101).

DKB görülme sıklığı genel topluma göre tedavi alan Parkinson hastalarında daha fazladır. Giladi ve ark. DKB prevalansını yaş ve cinsiyet eşleşmeli bir çalışmada Parkinson hastalarında %14, sağlıklı kontrol grubunda ise %0 olarak buldular. Avanzi ve ark.ı hareket bozukluğu kliniğine gelen Parkinson hastaları ve genel dahiliye kliniğine gelen Parkinson dışı hastaları karşılaştırdıklarında, Parkinson hastalarında kumar oynama alışkanlığının prevalansı %6,1, kontrol grubunda ise %0,25 olarak buldular. Amerika'da 60 yaş uşt normal bireylerde son zamanlarda yapılan bir çalışmada hayat boyu kumar oynama prevalansı %0,29 bulunmuştur. Genel toplumda hiperseksüalite prevalansı belirlenebilmiş değildir. Amerika'da geniş bir yetişkin örnekleme anket formu ile yapılan araştırmada kompulsif alışveriş prevalansı %5,8 gibi yüksek bir değer bulunmuştur. Parkinson hastalarında rapor edilen punding prevalansları %1,4'den %14'e kadar değişmektedir. DDS prevalansı ise %3,4 ile %4 arasında bulunmuştur(91).

a) Yaş ve Cinsiyetin Epidemiyolojik Etkisi

Yapılan çalışmalarda erken yaşta Parkinson hastası olanlarda DKB, DDS ve punding insidansının arttığı görülmüştür. Hastalığın genç yaşlarda ortaya çıkması disinhibitr patolojilerin ortaya çıkması riskini arttırır. Genç hastalar diskinezi ve motor fonksiyon bozuklukları gelişmesine daha yatkın oldukları için dopamin agonistlerinin kullanımı bu hastalarda teşvik edilir. DKB prevalansı disinhibitr psikopatoloji kadar cinsiyetten de etkilenir. DKB ve DDS erkeklerde daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda patolojik kumar alışkanlığı ve hiperseksüalite erkeklerde, kompulsif yeme alışkanlığı ve

kompulsif alışveriş ise kadınlarda daha sık görülmüştür. Punding'de ise cinsiyet farkı görülmemiştir. Hiperseksüalite davranışında erkekler daha ağırlıkta bulunmuştur. Genel popülasyona bakıldığında ise erkekler patolojik kumar ve hiperseksüaliteye, kadınlar ise kompulsif yemek yeme, kompulsif alışveriş ve kleptomaniye daha yatkındır (98,102).

b) DKTDB ve DDS için Diğer Risk Faktörleri

Diğer risk faktörleri: Yüksek L-Dopa eş değer dozu, erken PH başlangıç yaşı, ilerleyen hastalık süresi, impulsif, heyecan arayan mizaç özellikleri, özgeçmişte madde kullanımı ve depresyondur. Ayrıca uzamış hastalık süresi DDS'de relaplara neden olabilir ve ilerleyici nörokognitif kayıp ilaç alım inhibisyonu üzerinde olumsuz etki yapar. Parkinson hastalarında görülen DKB'de dopamin agonist kullanımı, uzun süreli dopamin agonist kullanımı, dopamin agonist dozu, hastalık başlangıç yaşının genç olması, genç yaş, hastalık süresinin uzun olması (patolojik kumar için > 8 yıl, hiperseksüalite için > 9.5 yıl), impulsif, heyecan, yenilik arayan yenilik arayan mizaç özellikleri erkek cinsiyet, bekar olmak, öz geçmişte veya ailede madde kullanımı, özgeçmişte veya ailede alkolizm, depresyon ve ilaçların indüklediği mani, risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (91,103,104).

Parkinson hastalarında DRT sırasında ortaya çıkan davranışsal semptomlar açısından en büyük risk dopaminerjik medikasyondur. Çünkü tedavi edilmemiş hastalarda söz konusu davranışsal semptomlar açısından artmış bir risk söz konusu değildir. Hatta Parkinson hastalarının büyük çoğunluğu yenilik arayışı ve risk alma oranları düşük kişilerdir(96). Bununla beraber ilaçların indüklediği istenmeyen davranışsal kompulsiyonlar Parkinson hastalarının sadece küçük bir bölümünü etkilemekte ve bu da kişiye özgü yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Muhtemelen tüm kompulsif davranış bozuklukları spektrumu için ortak bir nörobiyolojik sistem söz konusudur. Mezolimik dopaminerjik ödüllendirme sistemi üzerine olan dopaminerjik ilaçların etkisinin DDS, DKB ve "punding" in ortaya çıkışında ortak bir mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir. İmpulsif ve heyecan

arayan kişilik özellikleri ilaç ve madde bağımlılığı olan kişilerde sık bildirilen kişilik özellikleridir ve mezolimbik dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim birçok ilaç, akkumbens çekirdekte özgün dopamin geri alım kanallarını bloke edip hücre dışı dopamin düzeylerini artırarak bağımlılığa neden olmaktadır (105).

c) Dopamin Agonistleri ve DKB

Dopamin agonisti kullanımı ile DKB arasında ciddi bir ilişki vardır. Örneğin dopamin agonisti kullanılan bir çalışma da DKB prevalansı %13,7 iken, L-Dopa monoterapisinde bu oran %0,7 olarak bulunmuştur. Parkinson hastalarında patolojik kumar ile ilgili yapılan bir yayın taramasında kumar oynama %98 oranında DA tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, bu veriler genç hastalarda DA tedavisinin sık kullanılmasından etkilenmiş olabilir. DA ile DKB gelişimi, fizyolojik şartlarda doğal ödül-cevap mekanizmasını yöneten mezolimbik sistemin aşırı uyarılması sonucu olduğu düşünülmektedir. D3 reseptörleri daha çok limbik sistem ve limbik sistemle ilişkili bölgelerde bulunur. Örnek olarak DA'lerinden pramipeksol en çok D3 reseptörlerini uyarır. Pramipeksol kadar olmasa da diğer DA'ların D3 reseptör etkisi de pramipeksol ile karşılaştırılabilecek kadar fazladır(106).

d) Diğer Dopaminerjik Ajanlar ve DKB

Sadece L-Dopa alırken DKB gelişen çok az hasta rapor edilmesine rağmen L-Dopa'nın kendisi de DKB'de görülen davranış bozukluklarını tetikleyebilir. Selegiline dopamin yıkımını engeller, amfetamin ve metamfetamine parçalanır. Selegiline monoterapisi ile DKB gelişimi ile ilgili sadece tek bir yayında iki hastada selegiline kullanımı ile DKB gelişimi olmuştur (107).

e) PH'da DKB Patogenezine İlişkin Mizaç ve Karakter Özellikleri

Parkinson hastalarında DRT sırasında gözlenen davranışsal semptomların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu davranışlar tekrarlayıcı, ödül arayan davranışlardır. Aberran dopaminerjik stimülasyon ve

mezolimbik dopaminerjik sistem ile ilişkili ve bağımlılığın davranışsal bir çeşidi olduğu ilaç bağımlılığı ile aynı yolları paylaştığı düşünülmektedir. Bağımlılık ve impulsif, heyecan arayan kişilik özellikleri ile ilişkili olarak serotonerjik sistem, monoamin metabolizma yolları (monoamin oksidaz A ve katekol-O-metil transferaz), noradrenerjik sistem GABAerjik sistem ve nitrik oksit sistemlerine ait genetik özellikler etkili olabilecek risk faktörleri olarak bildirilmektedir(108,109).

Dopamin sadece hareket ile ilişkili olmayıp aynı zamanda motivasyon, ödül, öğrenme ve işleyen bellek gibi üst düzey işlevlerden de sorumludur. Parkinson hastalarında DRT sırasında ortaya çıkan davranışsal değişiklikler için bir açıklama şudur: DRT ağır dopaminerjik kaybı olan dorsal striatum ve bağlantılı olduğu dorsolateral prefrontal korteksi işlevsel olarak normalize ederken rölatif olarak sağlam ventral ve bağlantılı olduğu ventral prefrontal korteksi aşırı işlevselliğe sevk eder. Dorsal striatal-dorsolateral prefrontal döngüler üzerine olumlu bir etki olur ve kognitif fleksibilite ve görev değiştirme ödevlerinde düzelmeye gerçekleşirken, ventral striatal ve ventral prefrontal döngüler üzerine olumsuz etki meydana gelir ve artan impulsivite ile birlikte karar verme yetileri bozulur. Ventral tegmental alanın dopamin hücrelerinin nöronal aktivitesi davranışsal ve motivasyonel anlam taşıyan uyarının öğrenilmesi, beklentilerin yeni durumlara adaptasyonu ve dikkat ile ilişkilidir.(110,111)

DRT ile sinaptik seviyede, ilaç bağımlılığındaki duruma benzer bir şekilde dopaminerjik sistemde bir hassasiyet (sensitizasyon) gelişir. Hassasiyet, alışkanlık geliştiren beyinde kullanılan ana mekanizmadır; fazik ve tonik dopamin serbestleşmesinde belirgin bozukluğa neden olur. Spesifik olarak alışkanlık edinmiş beyindeki tonik dopamin seviyesi yüksekliği dopaminerjik sinir sonlanmalarında otoreseptör uyarımına ve dolayısıyla ödül ile ilişkili fazik dopaminerjik serbestleşmede de azalmaya neden olur. Bu nedenle, fazik dopaminerjik sistemi aktive etmek suretiyle ödüllendirici olan bir uyarı çok daha az etkilidir. Fazik dopaminerjik sinyali geri getirmek, tonik dopaminerjik sistem ile dengeyi sağlamak yani normalizasyon için ek

uyaranlara ihtiyaç duyulur (psikostimülan ilaçlar, davranışsal bağımlılık gibi).Bu açıdan bakıldığında glutamati düzenleyerek dopamin serbestleşmesindeki tonik-fazik disregülasyonu restore eden amantadinin DKB'yi düzeltmesi anlamlıdır (112, 113).

Farmakolojik ve genetik çalışmalar davranışsal bağımlılığı D2 ve/veya D3 reseptörlerini içeren değişiklikler ile de ilişkili bulunmuştur. Araştırmacıların hipotezine göre Parkinson hastaları ödüllere karşı azalmış dopaminerjik cevaba sahiplerdir. Bu nedenle ödüle sebep olan davranışı uygulamak daha az ilgi çekicidir. Uzun zamandır üzerinde durulan görüşe göre Parkinson hastalarının karakter özelliği obsesif-kompulsif kişilik, içe dönük ve şizoid kişilik şeklindedir (112). Bu gözlemlerle bağlantılı olarak yapılan nörobiyolojik araştırmalara göre Parkinson hastalarında maddi bir ödüle verilen cevap anında kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmış striatal kan akımı gözlemlendi. Yine benzer bir çalışmada sol hemisfer (dominant) tutulumlu Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrol gruba göre Yenilik arayışı (YA) puanları azalmış olarak saptandı. (98)

PH'de DDS, "PUNDING" ve DKB'de Tedavi

a) Genel Yaklaşım

Hastalar ve yakınları ilaçların davranış bozukluğu yapabileceğinden şüphelenmedikleri için hastalardaki davranışların değiştiğini fark etmeyebilirler. DA başlanması ile patolojik kumar alışkanlığının başlaması arasındaki süre 23 ay olarak tahmin ediliyor. Direkt olarak hastayla yapılan görüşmelerde bile hastalar bu davranışlarını reddedebilirler. Aktif DKB'si olan Parkinson hastalarının yaklaşık %75'i tedavilerini yapan klinisyenler tarafından tespit edilemiyor. Bu yüzden DKB gelişimindeki risk faktörleri ve DKB ile alakalı davranışlar hasta ve hasta yakınları ile rutin olarak belirli aralıklarla tartışılmalıdır. (ancak bazı hastalar aile üyelerinin tepkilerinden çekindikleri için bu konuları sadece doktorlarına anlatmak isteyebilirler). DA

ya da yüksek doz L-Dopa tedavisi alan hastalar özel bir dikkatle takip edilmelidir. Yüksek risk taşıyan hastaları belirlemede yardımcı olacak diğer risk faktörleri; erkek olmak, depresyon öyküsü olması, kendisinde ya da ailesinde madde bağımlılığı öyküsü olması, Parkinson hastalığının erken yaşta başlaması ve disknezinin erken evrelerde ortaya çıkmasıdır. Hastalar “kendini kontrol edememe” şeklindeki toplumsal baskıdan çekindikleri için bu davranışlarından bahsetmek istemeyebilirler. Bu yüzden hastalara önyargısız yaklaşmak hastaların daha dürüst davranmalarını teşvik eder (ancak bazı hastalarsa içgörülerini kayb ettikleri için bu davranışı doğal olarak karşılayabilirler). Bu konuları anti-parkinson ilaçlarının yan etkileri başlığı altında hastayla tartışmak ve tarama çalışmalarında bu davranışların tedavi alan hastalarda artan oranlarda görüldüğünden bahsetmek gerekir. Klinisyen bu konuları ayrıntılı bir şekilde sorgulamalı; hastanın aktiviteleri, geçmiş zamanlardaki alışkanlıkları ve özellikle de gece uyuyamadığı zaman neler yaptığı (noktürnal uyku bozukluğu gibi) dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Bu araştırmalar erken tanıyı ve semptomlarla başa çıkmayı kolaylaştırıyor. Ayrıca bağımlığa yatkınlık şüphesi olan hastalarda L-Dopa ve apomorfine enjeksiyonlarından kaçınmak gerekir. Dikkatli gözlem yapmak, hastaya parayı kısıtlı vermek, internet kullanımını kumar sitelerine karşı filtrelemek, kumarhanelere girişi yasaklılar listesine hastayı kaydettirmek, alışverişe biriyle çıkmasını sağlamak, bağımlılık grup tedavilerine katılmasını sağlamak gibi non-farmakolojik önlemler almak yararlı olur. DKB'ler bir kez fark edildiklerinde gerileme eğilimindedirler. Hastaların bu davranışlarının farkında olmaları, kognitif davranış terapisi işlevi görür ve Parkinson hastası olmayan patolojik kumar alışkanlığı olanlarda da faydalı olmuştur. Gallagher ve ark.nın yaptığı literatür taramasına göre patolojik kumar alışkanlığı olan Parkinson hastalarından sadece 1 tanesi non-farmakolojik yöntemlerle iyileşebilmiştir (91).

b) Farmakolojik Yaklaşım

DKB geliştiren hastalarda dopamin agonist tedavi dozu azaltılmalı, bir diğer agonist tedaviye geçilmeli veya agonist tedavi kesilerek L-Dopa tedavisi

denenmelidir. DDS'ye hipomanik ataklar eşlik ediyorsa hastanın yatırılarak ketiapin gibi atipik nöroleptikler ile tedavi edilmesi gerekebilir. Ketiapin-valproat ve olanzapin-lityum gibi kombinasyonlar hiperseksüalitede etkili bulunmuştur. Dopaminerjik ilaç dozunun azaltılması depresyon ve anksiyeteye neden olabileceği gibi, DDS geliştiren hastaların premorbid depresif duygudurum özelliklerinin risk faktörü oluşturabildiği de göz önünde bulundurulduğunda, antidepresan tedavinin bu hastaların tedavisinde önemli bir rolü vardır. DKB'lerde sitalopram, sertralin ve klomipraminin etkili olabileceğine çalışmalar mevcut olup, komorbid depresyon tedavisinin hiperseksüalite ve kompulsif alışverişin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Kognitif yıkımı olan ve DKB geliştirmiş olan PH'da kolinesteraz inhibitörleri tedavide etkin olabilir. "Punding"de de amantadinin etkili olabileceği bildirilmektedir(114).

Bugün için PH cerrahisinin davranışsal semptomlar üzerine etkisi belirsizdir. Subtalamik nükleus stimülasyonu sonrası DDS semptomlarının ortadan kalktığını veya belirgin iyileştiğini belirten yayınlar da vardır. DKB açısından değerlendirildiğinde bilateral subtalamik nükleus beyin stimülasyonu sonrası bazı yazarlar patolojik kumarın düzeldiğini ve DRT dozunun belirgin aşağı çekilebildiğini bildirmişlerdir. Postoperatif süreçte gelişen veya kötüleşen DKB de bildirilmiştir. Ayrıca, preoperatif DDS veya DKB postoperatif intihar girişimleri açısından bir risk faktörü oluşturabilir. Özetle, cerrahi sonuçlara yönelik veriler çelişkili olmakla birlikte, DDS, DKB ve "punding"ın derin beyin stimülasyonu (DBS) sonrası tamamen ortadan kalkabileceği gibi, devam edebileceği, kötüleşebileceği veya ilk defa ortaya çıkabileceği de akılda bulundurulmalıdır(115).

Prognoz ile ilgili yapılan takiplerde genellikle DKB'ler dopamin agonisti tedavisinin kesilmesiyle iyileşir ya da geriler. L-Dopa dozunun azaltılması da gerekebilir. Bazı otoritelere göre günlük total L-Dopa dozu değiştirilmeden, dopamin agonisti/Ldopa'ya kaydırılırsa motor semptomlarda bozulma olmadan DKB'lerin (%83 tam,%17 kısmi) düzelmesi mümkündür(116).

Medikal ve cerrahi yaklaşımların yanı sıra, sosyal destek programları, hastanın yaşam koşullarının değiştirilmesi, aile ilişkilerinin güven üzerine tekrar kurulması ve multidisipliner yaklaşım ile hasta ve hasta yakınları ile düzenli kooperasyon kurulması oldukça etkin olmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniğinde izlenen U.K Beyin Bankası ölçütlerine (100) uyan 100 idiyopatik Parkinson hastası 1 Ekim 2014 ile 1 Mart 2015 tarihleri arasında değerlendirildi. Hasta popülasyonu erken evreden ileri evreye kadar tüm spektrumu kapsamaktaydı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- U.K. Beyin Bankası ölçütlerine uyan idiyopatik Parkinson hastaları
- 30–80 yaşları arasında olmak,
- En az bir senedir Parkinson hastalığı için tedavi almak,

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Öyküde PD gelişiminden önce tedavi gerektiren psikiyatrik hastalık
- Parkinson Plus sendromları
- Herhangi bir MSS hastalığı varlığı

Her hastaya çalışmanın tüm detayları anlatıldıktan sonra yazılı onamları alınarak, motor aktivitelerinde dominant olan taraflarına göre (sağ ve sol dominans) sınıflandırıldı. Hastalara aşırı kumar oynama, aşırı yemek yeme, kontrolsüz alışveriş yapma, hiperseksuelite, obsesif kompulsif davranış bozukluğu ve dopamin disregülasyon sendromunu içeren sorulardan oluşan impulsif-kompulsif bozukluk için anket (QUIP) formu kullanılarak değerlendirildi(131). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilen ve çalışmamıza etik açıdan izin verildi.

3.1.Hastaların Değerlendirilmesi

Hasta ve yakınları ile yüz yüze görüşüldü ve bilgiler kendilerinden, yakınlarından ve dosyalarından öğrenildi. Çalışmanın tüm detayları anlatıldıktan sonra anket uygulaması yapıldı(Anket-1). Bu bölümde hastaların

yaş, cinsiyet, Parkinson hastalığı süreleri ve Parkinson hastalığı için kullanmakta olduğu medikasyon ve motor aktivitelerine göre dominant olan taraflarına göre öyküsünü sorgulayan demografik verileri alındı. Anketin ikinci kısmında tüm hastalara Parkinson hastalığında dürtü kontrol ve davranış bozukluklarının tesbitinde Daniel Weintraub ve ark.ı tarafından 2009 yılında onaylanmış “QUIP-Current Short” anketi uygulandı.

3.2.İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 programı ile değerlendirildi. $P < 0,05$ 'ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya belirlenen kriterlere uyan 100 hasta alındı. Hasta grubunun 42'si kadın(%42), 58'i (%58) erkekti. Yaş ortalaması 63 yıldı.

Tablo IV.1: Sosyodemografik Özellikler

	SAYI	YÜZDE
CİNSİYET		
Erkek	58	%58.0
Kadın	42	%42.0
YAŞ		
70 Yaş altı	76	%76.0
70 Yaş üstü	24	%24.0
HASTALIK SÜRESİ		
3 Yıl ve altı	17	%17.0
3 Yıl ve üstü	83	%83.0

Hastaların 76'sı (%76) 70 yaşın üzerinde, 24 'ü (%24) 70 yaşın altında idi. 83' ünün (%83) PH tanısı aldıktan sonra geçen süre 3 yılın üzerinde, 17' sinin (%17) hastalık süresi 3 yıl ve altında, 58'i(%58) erkek, 42'si(%42) kadın idi.

Tablo IV.2:DKB'larının Yaş ve hastalık süresi ile ilişkisi

		TOPLAM	YAŞ		HASTALIK SÜRESİ	
			<70	>70	<=3	>3
PATOLOJİK KUMAR OYNAMA	E	5	5	0	0	5
	H	95	71	24	17	78
HİPERSEKSÜALİTE	E	7	6	1	1	6
	H	93	70	23	16	77
KOMPULSİF YEMEK YEME	E	6	6	0	0	6
	H	94	70	24	17	77
KOMPULSİF ALIŞVERİŞ	E	4	4	0	0	4
	H	96	72	24	17	79

Dopaminerjik tedavi altındaki 100 hastanın 13'ünde (%13) en az 1 tane DKB'luğu tespit edildi. DKB olan bu 13 hastada toplam 22 tane DKB'luğu saptandı. Bu 13 hastanın 3'ünde 3 DKB'luğu, 3'ünde 2 DKB'luğu, 7'sinde sadece 1 DKB'luğu saptandı. Bunların 7'si hiperseksüalite, 6'sı Kompulsif yemek yeme, 5'i patolojik kumar oynama, 4'ü Kompulsif alışveriş yapma şeklinde idi. Böylece %13 olarak saptanan genel DKB prevalansı, Hiperseksüalite için %7, Kompulsif yemek yeme için %6, Patolojik Kumar oynama için %5, Kompulsif alışveriş için %4 olarak bulundu. DKB saptanan 13 hastanın 12'si (%92,3), 70 yaş altında 1'i (%7,7) 70 yaş üstünde idi. Yine hastalık süresi açısından bakıldığında bu 13 hastanın 12'si (%92,3) 3 yılın üzerinde ve 1 hasta (%7,7) ise 3 yıl ve altında hastalık süresi mevcuttu.

Tablo IV.3:Lateralizasyonun cinsiyet ile ilişkisi

		LATERALİZASYON			
		SAĞ		SOL	
CİNSİYET	E	34	58,6%	24	41,4%
	K	28	66,7%	14	33,3%

Çalışmaya alınan toplam 58 erkek hastanın 34'ü (%58,6) sağ tarafına, 24'ü(%41,4) sol tarafına, toplam 42 bayan hastanın 28'i (66,7) sağ tarafına, 14'ü sol (%33,3) tarafına lateralize idi. Toplamda hastaların 62'si (%62) sağa lateralize 38'i (%38) sola lateralize idi.

Tablo IV.4:Lateralizasyon ile DKB(1 veya daha fazla) varlığı ilişkisi

			DKB		Toplam	
			EVET	HAYIR		
LATERALİZASYON	SAĞ	Sayı	2	60	62	P=0.001
		Yüzde	3,2%	96,8%	100,0%	
	SOL	Sayı	11	27	38	
		Yüzde	28,9%	71,1%	100,0%	
TOPLAM		Sayı	13	87	100	
		Yüzde	13,0%	87,0%	100,0%	

Sağ tarafına lateralize 2 (%3,2) hastada, sol tarafına lateralize 11(%28,9) hastada, toplam 13 (%13) hastada en az 1 DKB saptandı. P değeri=0.001 ile anlamlı idi.

Tablo IV.5:Lateralizasyonun patolojik kumar oynama ile ilişkisi

			PATOLOJİK KUMAR		
			EVET	HAYIR	
LATERALİZASYON	SAĞ	Sayı	1	61	P=0.047
		Yüzde	1,6%	98,4%	
	SOL	Sayı	4	34	
		Yüzde	10,5%	89,5%	
TOPLAM			5	95	
			5,0%	95,0%	

Sağ tarafına lateralize 1(%1,6) hastada, sol tarafına lateralize 4(%10.5) hastada, toplam 5 hastada patolojik kumar oynama saptandı. P değeri=0.047 ile anlamlı idi.

Tablo IV.6:Lateralizasyonun Hiperseksüalite ile ilişkisi

			HİPERSEKSÜALİTE		
			EVET	HAYIR	
LATERALİZASYON	SAĞ	Sayı	1	61	P=0.007
		% LATERALİZASYON	1,6%	98,4%	
	SOL	Sayı	6	32	
		% LATERALİZASYON	15,8%	84,2%	
TOPLAM			7	93	
			7,0%	93,0%	

Sağ tarafına lateralize 1(%1,6) hastada, sol tarafına lateralize 6(%15,8) hastada, toplam 7 hastada Hiperseksüalite saptandı. P değeri=0.007 ile anlamlı idi.

Tablo IV.7:Lateralizasyonun Hiperfaji ile ilişkisi

			HİPERFAJİ		
			EVET	HAYIR	
LATERALİZASYON	SAĞ	Sayı	2	60	P=0.136
		% LATERALİZASYON	3,2%	96,8%	
	SOL	Sayı	4	34	
		% LATERALİZASYON	10,5%	89,5%	
TOPLAM			6	94	
			6,0%	94,0%	

Sağ tarafına lateralize 2(%3,2) hastada, sol tarafına lateralize 4(%10.5) hastada, toplam 6 hastada Hiperfaji saptandı. P değeri=0.136 ile anlamlı değildi.

Tablo IV.8:Lateralizasyonun kompulsif alışveriş ile ilişkisi

			KOMPULSİF ALIŞVERİŞ		
			EVET	HAYIR	
LATERALİZASYON	SAĞ	Sayı	0	62	P=0.009
		Yüzde	0,0%	100,0%	
	SOL	Sayı	4	34	
		Yüzde	10,5%	89,5%	
TOPLAM			4	96	
			4,0%	96,0%	

Sağ tarafına lateralize 0(%0) hastada, sol tarafına lateralize 4(%10,5) hastada, toplam 4 hastada kompulsif alışveriş saptandı. P değeri=0.009 ile anlamlı idi.

Tablo IV.9: DKB'larının Cinsiyet ile ilişkisi

		CINSİYET				
		ERKEK		KADIN		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
PATOLOJİK KUMAR	EVET	5	100%	0	0%	P=0.051
	HAYIR	53		42		
HİPERSEKSÜALİTE	EVET	7	100%	0	0%	P=0.002
	HAYIR	51		42		
HİPERFAJİ	EVET	6	100%	0	0%	P=0.003
	HAYIR	52		42		
KOMPULSİF	EVET	3	75%	1	25%	P=0.48
ALIŞVERİŞ	HAYIR	55		41		
DKB (TOPLAM)	EVET	12	%92	1	8%	P=0.007
	HAYIR	46		41		

DKB saptanan 13 hastanın 12'sinin (%92,3) cinsiyeti erkek idi. Sadece 1 (%7,7) bayan hastada DKB saptandı. DKB saptanan bayan hastada Kompulsif alışveriş mevcuttu. P=0.007 ile anlamlı idi.

Tablo IV.10: DKB'ların Dopaminerjik tedavilerle ilişkisi

		AGONİST	L DOPA	HER İKİ İLAÇ
Patolojik Kumar	Var	5(%100)	4(%80)	4 (%80)
	Yok	88(%92,6)	83(%87,4)	76(%80)
Hiperseksüalite	Var	6(85,7)	5(%71,4)	4(%57,1)
	Yok	87(%93,5)	82(%88,2)	76(%81,7)
Hiperfaji	Var	5(%83,3)	5(%88,3)	4(%66,7)
	Yok	88(%93,6)	82(87,2)	76(%80,9)
Kompulsif	Var	3(%75)	4(%100)	3(%75)
Alışveriş	Yok	90(%93,8)	83(%86,5)	77(%80,2)
DKB	Var	12(%92,3)	10(%76,9)	9(%69,2)
	Yok	81(93,1)	77(%88,5)	71(%81,6)

DKB saptanan 13 hastanın 12'sinin Dopamin Agonisti, 10'nun L Dopa ve 9'unun her iki ilacı birlikte kullanımı mevcuttu.

4. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı (PH) Substansiya Nigradaki (SN) dopaminerjik nöronlarda progresif kayıp sonucu oluşan bir hastalıktır. Dopamin preküsörü olan L-Dopa veya sentetik dopamin analogları ile dopamin replasman tedavisi (DRT), PH'nın semptomlarına yönelik temel tedavi yaklaşımıdır(117). Ancak DRT sonucunda birtakım komplikasyonlar oluşabilmektedir. Örneğin tedavinin geç evresinde diskineziler ve "on-off" fenomenleri tedavinin geç evresinde sık karşılaşılan motor komplikasyonlardandır. Son dönemlerde Parkinson hastalığına veya tedaviye bağlı gelişen non motor komplikasyonlar da dikkati çekmektedir. Bunlar depresif bozukluklar, uyku bozuklukları, kognitif bozukluklar ve dürtü kontrol bozukluklarıdır(118). Bu davranışlar; DKB, punding ve ilişkili tekrarlayıcı davranış bozuklukları adı verilen amaçsız, ritüelize stereotipik davranışlar ile karakterize üç ana grupta kategorize edilmektedir. Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB); DSM-IV'e göre; Kendine ve başkalarına zararlı olacak bir dürtüye ya da içgüdüye karşı gelememe olarak ifade edilmektedir. Bu nörodavranışsal bozukluk aşırı istek, kompulsif aranma, öfori, disfori, kıskançlık, fobiler, dürtüsellik, hiperseksüalite ve patolojik kumar gibi geniş bir bir davranış topluluğunu içermektedir. Bu impulsif-kompulsif spektrumdaki davranış bozuklukları, özellikle hastalık başlangıç yaşı genç, yüksek dozlarda dopaminerjik ilaç kullanan, depresyon öyküsü olan, madde kullanım öyküsü olan, impulsif veya sürekli yenilik arayışında kişilik özellikleri içeren Parkinson hastalarında görülmektedir. Özellikle tipik olarak erken başlangıçlı Parkinson'u olan ve Dopaminerjik ilaçları yanlış veya kötüye kullanan erkeklerde gözlenir(119).

Dürtü Kontrol Bozukluklarının (DKB) tespitinde yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca poliklinik şartlarında yeterince sorgulanmayan hafif olguların gözden kaçması muhtemeldir. Yakınmalar hasta ve yakınları tarafından yeterince ifade edilmediğinden gerçek prevalansları net değildir. Hastalar ve yakınları tarafından PH'nın ve kullanılan ilaçların davranış bozukluğu yapabileceği konusunda yeterli bilgileri bulunmamaktadır. Daha önce yapılmış birçok çalışmada Dürtü Kontrol Bozukluğu(DKB) ile kullanılan

dopaminerjik medikasyonlarla ilişkisi belirlenmekle beraber, Dürtü Kontrol Bozukluğu ve Dominant motor lateralizasyon ilişkisi konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki hedefimiz kronik ve uzun süreçli Parkinson hastalığının takip ve tedavi sürecinde, görece olarak karanlıkta kalmış, sosyal, ekonomik, ailevi ve daha birçok yönden hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu durumlara karşı farkındalığı artırmak, risk faktörlerini belirlemek ve ortaya çıktıklarında uygun ve hızlı tedavi yaklaşımlarını ortaya koymaya yardımcı olmaktır.

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nden takipli 100 hasta incelenmiş ve dominant motor lateralizasyona göre DKB sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca DKB'luğu ile ilişkili olabilecek birtakım risk faktörleri de belirlenmeye çalışılmıştır. Patolojik kumar oynama Kompulsif alışveriş, Anormal cinsel davranışlar, aşırı yemek yeme gibi DKB'lerinin standardize edilmiş testlerle (QUIP test) değerlendirilmesi, örneklem seçiminde meydana gelebilecek yanlılığı azaltmak için Parkinson tanısı almış hastaların hastane bilgi sisteminden rastgele seçilmesi ve araştırma üyelerinin hastaları Parkinson ilaçlarını kullanımı açısından körleme seçmeleri bu çalışmayı güçlendiren faktörlerdir.

Çalışmaya alınan 100 parkinson hastasının 58'i (%58) erkek, 42'si(%42) kadındı. Yapılan testlerde (QUIP test) DKB tespit edilen 13 hastanın 12'si (%92,3) erkek, 1'i(%7,7) kadındı. DKB'si olmayanların 46'sı (%52,9) erkek, 41'i (%47,1) kadındı. DKB saptanan grupta erkek hakimiyeti mevcut olup, sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlı idi. (P=0.007)

En az bir DKB saptanan toplam 13 hastanın 11'i (%84,6) sola lateralize, 2'si(%15,4) sağa lateralize idi. DKB prevalansı sola lateralize hastalarda belirgin olarak yüksek saptandı. P değeri=0.001 ile anlamlı idi. Yapılan bir çalışmada sol hemisfer (dominant) tutulumlu Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrol gruba göre Yenilik arayışı (YA) puanları azalmış olarak saptanmıştır(98).

İtalyada, lateralize PH'da kişilik ve davranış özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada Sola lateralize hastalarda somatik semptomlar(konversif profile), hipomani, hipokondriazis, histerik ve konversif kişilik daha fazla saptanmıştır. Bu kişilik yapısının DKB için yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir. Bu konuda yapılmış az sayıda çalışmaya göre sola lateralize hastalarda DKB sıklığı artmış olarak saptanmıştır. Ventral striatal ve ventral prefrontal döngülerde dopaminerjik etkinin bozulması ile karar verme yetilerinde bozulma ile birlikte impulsivite ortaya çıkabilmektedir(132), Çalışmamızın sonuçları da daha önce yapılmış çalışma sonuçları ile uyumlu olarak, sola lateralize hastalarda tüm DKB'larında (Patolojik kumar, hiperseksülaite, hiperfaji, kompulsif alışveriş) yüksek prevalans saptanmıştır.

Literatüre göre DKB prevalansı disinhibitör psikopatoloji kadar cinsiyetten de etkilenir. DKB ve DDS literatürlere göre de erkeklerde sık görülmektedir. Gallagher ve ark.ının yaptığı çalışmada, erkeklerde DKB prevalansının yüksek olduğu, patolojik kumar alışkanlığının %75 oranda erkeklerde olduğu saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda hem DKB hemde patolojik kumar oynama bozukluğu erkek hastalarda yüksek saptandı.

Parkinsonu olan hastalarda yapılmış çalışmalarda Patolojik kumar prevalansı %2,3 ile %8 arasında değiştiği saptanmıştır (120). Bizim çalışmamızda 5 hastada (%5) patolojik kumar oynama saptandı. Patolojik kumar oynama saptanan 5 hastamızın da cinsiyeti erkekti. Gallagher ve ark.ı, Parkinson hastalarında en çok tercih edilen kumar türünün %33 oranıyla jackpot makinaları olduğunu göstermişlerdir. Bunu sırasıyla kumarhaneye gitme (sınıflandırılmamış aktiviteler %21), internette kumar oynama (%20), piyango biletleri (%16), at yarışları (%13) takip etmektedir (101). Çalışmamızda patolojik kumar oynama saptanan hastalarda en çok tercih edilen kumar türü şans oyunları 4 hasta (%80) ve 1(%20) hastada internette kumar oynama şeklinde idi.(97)

Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak DKB ve patolojik kumar oynama genç hastalarda daha sık görüldü. Patolojik kumar oynama saptanan

hastalarımızın hepsi 70 yaş altında idi. 70 yaşın üzerinde hiç patolojik kumar oynama saptanmadı. Yine patolojik kumar oynama saptanan 5 hastamızın tamamının (%100) Parkinson hastalığı tanısından itibaren geçen süre 3 yılın üzerinde idi. 5 hastanın 4'ü(%80) sola lateralize, 1'i (%20) sağa lateralize idi.

Literatürlerde PH'de bildirilen neredeyse tüm patolojik kumar oynama olguları dopamin agonist tedavisiyle oluşmuştur. Bu davranış genellikle agonist tedavisinden aylar sonra (ortalama 23 ay) gelişir ve yüksek doz agonist dozları ile daha yaygındır (97). Çalışmamızda patolojik kumar oynama saptanan 5 hastanın 5'inde (%100) de en az 1 dopamin agonisti, 4'ünde aynı zaman Levodopa kullanımı da mevcuttu. sadece 1 hasta tek başına dopamin agonisti kullanmakta idi. Molina ve ark. Patolojik kumar ile levodopa tedavisi arasındaki bağlantıya ilk dikkat çekenlerdendir. Bu yazarlar, İspanya Madrid'de bir PH kliniğinde takip edilen 250 hasta arasından seçilmiş patolojik kumar davranışı olan 12 hasta (%4,8) tarif etmişlerdir. Bu rakam İspanya genel nüfusu içindeki tahmin edilen patolojik kumar prevalansının (%1,5 -%1,7) yaklaşık 3 katı idi. Ayrıca "ON" zamanı ile kumar oynama isteği arasındaki bağlantı, patolojik kumar ile dopaminerjik etki artışı arasında bir ilişki olduğuna işaret etmekteydi. Hastalardan ikisinin PH tanısı öncesinde de patolojik kumar işaretleri göstermiş olması ve üçünün de OKB ile tutarlı geçmişleri olması, bazı bireylerin kumara karşı daha fazla eğilimi olduğunu akla getirmiştir ki bu eğilim, anti-parkinson ilaçları tarafından tetikleniyor olabilir ya da genetik bir temelle ilişkili olabilir (121). Patolojik kumar oynayan 12 kişiden 5 tanesinin (%42) aynı zamanda aşırı alkol kullanımı ve bağımlılığı sergilediği gözlemi de bunu desteklemektedir.

Dopaminerjik tedaviyle ilişki henüz net değilse de, patolojik kumarın ortaya çıkışı levodopadan ziyade dopamin agonistlerinin kullanımıyla daha çok ilişkili görünmektedir. Literatürlerde de en çok esas olarak D3 reseptörleri üzerinde etki eden bir dopamin agonisti olan pramipexole ile ilişkili olgular bildirilmektedir. Grosset ve çalışma arkadaşları çalışmalarında saptadıkları Patolojik kumar vakalarının yarısından fazlasında, hastaların başlangıçta böylesi davranışları inkâr ettiğini belirtmektedirler; bu da hekimle hasta arasında

güven ilişkisi gibi bazı koşullar olmadığı sürece, hastaların sosyal kabul görmeyen şeyleri itiraf etme konusundaki istekleri hakkındaki kaygıları artırmıştır (122).

PH'lı "272 hasta kapsayan uygun bir örneklem" ile yapılan bir başka çalışmada, 18 hasta (%6,6) DKB kriterlerini karşılamıştır, 7'sinde (%2,6) Hiperseksüalite ve 6'sında (%2,2) Patolojik kumar oynama saptanmıştır. DKB'li PH hastalarında günlük dopamin agonisti dozu daha yüksek olmasına karşın, çeşitli agonistler arasında DKB ile ilişkisi açısından bir farklılık saptanmamıştı (123).

Anti-parkinson ilaçları alan 388 İskoç PH hastasını kapsayan ileriye dönük bir çalışmada 212 dopamin agonisti kullanan (57'si monoterapi olarak) PH'sının 17'sinde (%4,4) DSM-IV kriterlerine göre patolojik kumar olduğu bulunmuştur. Patolojik kumar davranışı olan hastaların %65'i erkek ve ortalama yaşları 59'dur (108). Bununla birlikte, pramipexole alan (n = 9/81; %11), özellikle de yüksek dozajlar alan hastalar arasında, etkilenen vakaların oranı X2 analizine göre (P = 0,3) ropinirole'den (n = 7/114; %6,1) önemli bir fark göstermese de, daha yüksek bir risk eğilimi görülmüştür. Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi başlamadan önce patolojik kumarın nadir görüldüğü düşünülüyordu, PH'nin aslında patolojik kumara karşı karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (124).

Parkinson hastaları çocukluktan itibaren "dikkatli" bir eğilim geliştirme, daha az dürtüsel heyecan arama eğiliminde oldukları, sigara içme gibi yeni ve risk arayan davranışlardan çoğu kez kaçındıkları için, ikizlerle ve başka çalışmalarda yapılan gözlemler tarafından da desteklenmektedir. Bu premorbid özellikleri değerlendiren ileriye dönük çalışmalar olmasa da, Parkinson hastalarının premorbid alışkanlıklarını değerlendiren geriye dönük çalışmaların meta analizleri, kontrollerle kıyaslandığında, PH başlangıcından önce kafein kullanımı ve sigara içiminin çok daha az yaygın olduğunu doğrulamaktadır (124,125).

Ödül sisteminde dopamin rol aldığı için, presemptomatik dopamin eksikliği bazı bireylerin "sigara içmeyen kişilik" sergileme eğiliminde olmalarına neden olabilir ve bu da parkinson hastaları arasındaki daha düşük sıklığı açıklar (125).

Ek olarak, bir vaka-kontrol çalışmasında idiyopatik PH ve patolojik kumarı olan 21 hasta ile kompulsif davranışlar göstermeyen 42 PH vakası karşılaştırılmış. Dopamin agonistleri kullanılırken, daha genç yaşta hastalık başlangıcı (7,5 yıl fark), daha fazla yenilik arama özellikleri ("Yenilik Arama Puanı" hemen hemen iki misli, $P = < 0,001$), kişisel ya da alkol kullanımı bozuklukları geçmişi (%60'a kıyasla %19, $P = 0,002$) daha yüksek patolojik kumar ile ilişkilendirilmiştir (123,125).

177 patolojik kumar hastasının incelendiği bir seride; hastaların çoğunluğunun erkek olduğunu (%75,6) göstermiştir. Patolojik kumar tanısı konan ortalama yaşın 57,3 yıl ($\pm 9,9$, Aralık 30-78, $n = 80$) olduğunu ortaya koymuştur. (123,125).

1960'larda levodopanın çıkmasından bu yana parkinson hastalarında hiperseksüalite gözlenmektedir. Hiperseksüalite şu şekilde tanımlanmaktadır: "Cinsel davranış gereksinimi o kadar çok para, zaman, konsantrasyon ve enerji alır ki, hasta kendini kontrolden çıkmış olarak tanımlar; zorlayıcı, istenmeyen parafilik düşünceler başka yaşam konularına yoğunlaşmayı engeller ve anksiyete kaynağı olurlar; ve orgazm aynı yaşlardaki eşlerle tipik olarak verdiği doygunluğu yaratmaz (126,127).

Görece küçük bir hasta örnekleme ile yapılan bir PH çalışmasında, ömür boyu hiperseksüalite prevalansı %2,4 ve ömür boyu kompulsif satın alma prevalansı %0,7 olarak bulunmuştur. 23 hiperseksüalite davranışı gösteren altı hastada eş zamanlı depresyon gelişmiştir. Bu çalışmada patolojik kumar ve hiperseksüalite gibi patolojik davranışların ömür boyu prevalansı %6,1 olarak, dopamin agonisti alan hastalarda %13,7 olarak belirlenmiştir (123,125).

Bizim çalışmamızda hiperseksüalite 7 (%7) hastada hiperseksüalite saptandı. bu hastaların 6'sının dopamin agonisti, 5'inin levodopa ve 4'ünün levodopa+dopamin agonisti kullanımı mevcuttu. Hiperseksüalite saptanan hastaların tamamı erkekti. Kadın hastalarda hiperseksüalite saptanmadı. yaş dağılımına bakıldığında hastaların 6'sı (%85.7) 70 yaş altında 1'i (%14.3) 70 yaş üzerinde idi. Hastalık sürelerine bakıldığında 6'sı (%85.7) 3 yılın üzerinde, 1'i (%14.3) 3 yılın altında idi. Dominant motor lateralizasyonla ilişkisine bakıldığında 6'sı (%85.7) sola, 1'i (%14.3) sağa lateralize idi.

100 parkinson hastasıyla yapılan bir çalışmada (34 kadın) 9'unda OKB, 4'ünde patolojik kumar, 4'ünde hiperseksüalite, 2'sinde kompulsif alışveriş saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer sayıda hasta (cinsiyet oranları da benzer) değerlendirildi. Çalışmamızda hiperseksüalite daha yüksek (7 hasta>4 hasta) patolojik kumar oynama (5 hasta>=4 hasta) benzer oranda tespit edildi.

Bazı parkinson hastalarında saptanan başka bir DKB kompulsif yemek yemedir. Bu davranış çoğu kez aşırı yeme ve kilo alma ile ilişkilendirilir ki bu da parkinson hastalarında gözlenen ve daha çok beklenen kilo kaybının tam tersi bir bulgudur (128). Nadiren görülmekle beraber bazı Parkinson hastalarında aşırma (ör :tatlılara) ve kompulsif ve tıkabasa yeme(gece yarısı da dahil) gelişir ve çoğu zaman istenmeyen kilo alımına neden olur. Premorbid obesite, kadın cinsiyet ve erken başlangıçlı PH birer risk faktörüdür. (98) Bizim çalışmamızda 6 hastada (%6) hiperfaji gözlemlendi. 6 hastada erkek idi. 6 hastanın 5'i en az 1 dopamin agonisti kullanmakta idi. Hastaların 4'ü (%66) dominant motor lateralizasyona göre sola, 2'si (%33) sağa lateralize idi. Sola lateralize hastalarda sağa göre anlamlı yükseklik mevcut idi. (P=0.001)

Dopaminerjik tedavi altındaki Parkinson hastalarında yapılan çalışmalara göre yaşam boyu kompulsif alışveriş prevalansı %1.5-7 arasındadır. Bizim çalışmamızda 4 (%4) hastada kompulsif alışveriş saptandı. 3'ü (%75) erkek, 1'i(%25) kadın hasta idi. hastaların tamamı 70

yaşın altında ve hastalık süreleri 3 yılın üzerinde idi. 4 hastanın 3'ü L Dopa+Dopamin agonisti, 1 hasta sadece L Dopa kullanmakta idi. 4 hastada motor lateralizasyonuna göre sola lateralize idi. Bulgularımız arasından erkek hakimiyeti dışındaki tümü literatür sonuçları ile uyumlu idi.

Parkinson hastalarında tanımlanan düşük risk alma davranışı, kısmen nörodejenerasyona ve ventral tegmental alanda dopamin kaybına bağlanmaktadır. Çalışmalar, bu alanın ve ventral orta beyin projeksiyonlarının potansiyel ödülün zamanlaması ya da büyüklüğü hakkında belirsizlik olduğunda özellikle aktif olduklarını göstermektedir. Dopaminerjik ilaçların doğrudan bu ödül sistemi üzerinde mi, yoksa yardımcı koşullu öğrenme ve yanıt başlatmada rol alan dorsolateral prefrontal korteks gibi diğer beyin yolları üzerinde mi etkide buldukları ve zayıf bir bireyde patolojik kumar eğilimi oluşturdukları bilinmemektedir (129).

Levodopa verilmesinin dorsal striatum'da DRD3 reseptörlerini indükte ettiği ve bu sensitizasyon artışının D3 reseptörü aktivasyonuna anormal davranış yanıtı verilmesine yol açabileceği gösterilmiştir. Yapılan birkaç çalışma, patolojik kumarın ve diğer impuls kontrolü bozukluğu semptomlarının patofizyolojisinde rol oynayabilen ödül işlemleri, büyük olasılıkla ventral tegmental alandan nükleus accumbens'e ve frontal loba uzanan mezolimbik projeksiyonlar vasıtasıyla olduğunu düşündürmektedir (123,125).

PH'larında DKB'lerinin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışma sadece patolojik kumar üzerine yapılmıştır. Diğer DKB'lerde en az patolojik kumar kadar sık olabilir. İkinci olarak çalışmaların birçoğu klinik kayıtlardan taranmak suretiyle yapılmıştır. Yeterince sorgulanmadığı için pek çok DKB klinik kayıtlarda bulunmamaktadır. Üçüncü olarak hastalar DKB'lerinden bahsetmekte sosyokültürel nedenlerden dolayı pek hevesli olmayabilirler (123,124).

Pramipexole gibi D3 agonistleriyle raporlanan patolojik kumar frekansının daha yüksek olduğu bilindiğine göre, olası bir opsiyon olarak D3

reseptörleri üzerindeki etkisi daha az olan farklı bir dopamin agonistine geçme öne sürülmüşse de, D3 uyarımı patolojik kumar oynama ile ilişkilendirecek net kanıtlar yoktur. Bu nedenle, farklı bir dopamin agonistine ya da levodopa monoterpisine geçme en akıllıca terapötik strateji olmayabilir (123,125). Dopamnerjik ilaçlarda dozaj azaltma ya da son verme istenmeyen davranışları elimine edebilir, ancak parkinson semptomlarının bozulması nedeniyle bu mümkün değilse, DKB tedavisinde yararlı olduğu görülen ilaçların eklenmesi uygun olabilir. Böylesi ilaçlar arasında α 2-Adrenerjik reseptör agonistleri (guanfacine, clonidine), seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve hatta belki de quetiapine ve clozapine gibi atipik nöroleptikler sayılabilir. Sınırlı çift körlü, plasebo kontrollü çalışmalar seçici serotonin yeniden alım inhibitörleri fluoxetine ve paroxetine ve yanı sıra opioid antagonist naloxan ile patolojik kumarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (123,130). Eş zamanlı olarak bipolar bozukluğu olan hastalarda lityumun patolojik kumar tedavisinde bir miktar etkili olduğu gösterilmiştir. Bilateral subtalamik nükleus Derin Beyin Stimülasyonunun (DBS) parkinson hastalarında obsesif özellikleri ve patolojik kumar davranışının iyileştirildiği raporlanmıştır. (123)

Bazı sınırlı sayıda vakada hiperseksüalitenin spontan olarak ya da dopamin agonisti tedavisinin azaltılması veya kesilmesiyle çözüldüğü de rapor edilmiştir. Klos ve çalışma arkadaşları olanzapine ya da quetiapine ile birlikte agonist ya da levodopa ile tedavi edilen 4 hastada azaltmayla hiperseksüalitenin çözüldüğünü, sertraline'nin ise tek bir hastada "düzelme yol açtığını" bildirmektedir. Tek bir vaka raporu ise, bir parkinson hastasında kompulsif hiperseksüalite tedavisinde donepezilin etkili olduğu belirtilmektedir. Bu nörolojik davranışsal bozukluklara ilişkin bilgilerimizi artırmak ve tedavisinde uygun procedürleri saptamak amacıyla daha çok kontrollü deneyler ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (123).

Tüm Parkinson hastaları DKB semptomları konusunda sorgulanmalıdır. Ayrıca, hekimler DA tedavisi başlatırken hastalarını DKB riski konusunda uymalıdır, çünkü bu davranışların çoğu gizlice

yapılmaktadır ve bu nedenle hekimin özellikle de daha genç erkek hastalarda yüksek bir kuşku taşıması gereklidir. PH'deki DKB semptomlarını saptamaya yönelik testler ve anketler mevcuttur ve risk altındaki tüm hastalara uygun şartlarda uygulanması önerilir (123,126).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; Parkinson hastalarında motor semptomların yanında en az motor semptomlar kadar non-motor semptomlar da görülür. Bu semptomlar kognitif, psikiyatrik, otonomik, uyku ve duyuşsal semptomları kapsar. Non-motor semptomlar motor semptomlardan önce başlar ve yeterince sorgulanmadığı takdirde sıklıkla gözden kaçabilir. Fakat bu semptomlar Parkinson hastalarında daha büyük sorun oluştururlar ve tedavileri de sıkıntılıdır. Dolayısıyla Parkinson hastaları değerlendirilirken motor semptomlar yanında non motor semptomlarda sorgulanarak tedavi buna göre düzenlenmelidir. PH'da görülen Non-motor semptomlardan biride dürtü kontrol bozukluklarıdır. Son zamanlarda bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre dürtü kontrol bozuklukları hastalıkla ilgili olabileceği gibi daha çok kullanılan anti-parkinson ilaçlarla özellikle de dopamin agonistlerinin tek başına veya dopamin agonisti ve L dopamin kombine kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak DKB ile motor lateralizasyon ilişkisi konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmaya göre sağa ve sola lateralize hastalarda farklı kişilik özellikleri saptanmıştır. Sola lateralize hastalarda somatik semptomlar, hipomani, hipokondriazis, histerik ve konversif kişilik daha fazla saptanmıştır. Bu kişilik yapıları DKB için risk oluşturmaktadır. Yine az sayıdaki bu çalışmalara göre sola lateralize hastalarda DKB sıklığı artmış olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür sonuçları ile benzer olarak Sola lateralize hastalarda DKB daha fazla saptanmakla birlikte gerek tek merkezli bir çalışma olması, gerekse hasta sayımızın azlığı bizim çalışmamızı sınırlamaktadır. Daha kesin ve doğru bilgiler için daha geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyöruz.

KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66.
2. Duvasion RC. History of Parkinsonizm. Pharmacology and Therapeutics. 1937;32:1- 17
3. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 996;55:259-272.
4. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 1997:137-152.
5. Parkinson Hastalığı Murat Emre Güneş Tıp Kitabevleri 2010 baskısı.
6. Nichols WC, Pankradz N, Hernandez D, et all. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial parkinson's disease. Lancet 2005; 365:410-412.
7. Tomas B, Beal MF. Parkinson's disease Hun Mol Genet 2007;16: 183-194.
8. Benito-Leon J, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. J Neurology Neurosurgery psychiatry 2008 (in press).
9. Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W. ve Irwin, I. (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-ana-log synthesis. Science. 219, 979-80.
10. Priyadarshi, A., Khuder, S.A., Schaub, E.A. ve Priyadarshi, S.S. (2001) Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. Environmental Research. 86:122-7.
11. Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K. ve Rocca, W.A.(1999) Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. Neurology. 52, 1214- 20.

12. Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K.S., Nelson, L.M., Rocca, W.A., Ross, G.W. Strickland, D., Van Den, Eeden S.K. ve Gorell, J. (2007) Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 64, 990-997.
13. Quik, M., O'Neill, M. ve Perez, X.A. (2007) Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in Pharmacological Sciences*. 28, 229-35.
14. Ross, G.W. ve Petrovitch, H. (2001) Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 18, 797-806.
15. Joseph J, Shannon KM. Movement Disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G, Jankovic J, editors. *Neurology in clinical practice*. 5th ed. München: Butterworth-Heinemann; 2008. p. 2081-111
16. Parkinson Hastalığı Murat Emre Güneş Tıp Kitabevleri 2010 baskısı. p. 101-102
17. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004 Apr;19(4):397-405.
18. Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *TINS* 2007, 30(5):
19. Cookson MR, Bandmann O, Parkinson's disease: insights from pathways *Hum Mol Genet*,19(1):21-27, 2010 244-250
20. Shapira AHV. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008, 7:97-109
21. Hattori N, Machida Y, Sato S, Noda K, Iijima-kitami M, Kubo S, Mizuno Y. Molecular mechanisms of nigral neurodegeneration in Park2 and regulation of parkin protein by other proteins. *J Neural Trans Suppl* 2006, 70:205-208

22. Lu YW, Tan EK. Molecular biology changes associated with LRRK2 mutations in Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2008, 86(99):1895-1901
23. Daniels V, Baekelandt V, Taymans J.-M. On the road to leucine-rich repeat kinase 2 signaling: evidence from cellular and in vivo studies *Neurosignals* 19(1):1-15, 2011
24. Cookson MR, van der Brug M. Cell systems and toxic mechanism(s) of a-synuclein. *Exp Neurol.* 2008, 209(1):5-11
25. Halliday GM, Stevens CH. Glia:Initiators and progressors of pathology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(19):6-17, 2011
26. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 1983;23:783-790.
27. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 71-107
28. Hareket Bozuklukları, Bülent Elibol, Rotatıp Yayınevi, 2011 baskı s.115
29. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol.* 1993;60: 595-599.
30. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;15-17.35
31. Hareket Bozuklukları, Bülent Elibol, Rotatıp Yayınevi, 2011 baskı s.114-1
32. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, LopezPousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA: Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community*

- Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan;62:10-5.
33. Hareket Bozuklukları, Bülent Elibol, Rotatıp Yayınevi, 2011 baskı s.118-1
 34. Korrell, M.,Tanner, C.M. (2005) Epidemiology of Parkinson's disease: An overview. Ebadi, M. and Pfeiffer, R.R.F.(ed.) *Parkinsons Disease*. CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A. s. 39-50.
 35. Bloem, B.R.,Hausdorff, J.M., Visser, J.E., Giladi, N. (2004) Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*. 19, 871-884.
 36. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. J. The genetic of Parkinson disease. *Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec;23(4):228-242
 37. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.
 38. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-7.
 39. Goetz, C.G., Lütge, W, Tanner, C.M. (1986) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*. 36, 73-75.
 40. Ford, B., Pfeffer, R.F. (2005) Pain Syndromes and Disorders of Sensation. Pfeiffer, R.F. ve Bodis-Wollner, I. (ed.) *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. Humana Press, Ttowa, N.J., U.S.A., s. 255-267.
 41. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, et al, Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986; 1: 1366-9.

42. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2004; 10: 129-36.
43. Wolters, ECh. (2009) Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 15 Suppl 3, S6-12.
44. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, Involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113:421-9.
45. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:107-16
46. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMMJ, *et al.* Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6: 151-6.
47. Castell, J,A,, Johnston, B.T., Colcher, A., Li, Q., Gideon, R,M,, Castell, D.O. (2001) Manometric abnormalities of the esophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterology and Motility*. 13, 361-4.
48. Singer, C. (2005) Urological Dysfunction. Pfeiffer, R.F. ve Bodis-Wollner, I. (ed.) *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. Humana Press, Ttowa, U.S.A., s. 139-148.
49. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, *et al.* Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 92;67: 620-3.
50. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DAJ, *et al.* Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23: 101-6

51. Verbaan D, Marinus J, Visser MJ, *et al.* Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333-41.
52. Gao X, Chen H, Schwarzschild M, *et al.* Erectile Function and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1446-50.
53. Nobrega, A.C., Rodrigues, B., Torres, A.C., Scarpel, R.D, Neves, C.A., Melo, A. (2008) Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 14, 243-245.
54. Hirayama, M. (2006) Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 253(Suppl 7), 42-47.
55. Antonini, A., Tolosa, E., Mizuno, Y., Yamamoto, M., Poewe, W.H. (2009) A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 8, 929-937.
56. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 120-6.
57. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WEJ, *et al.* A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-9.
58. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, *et al.* Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492-6.
59. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 1-8.
60. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *J Psychol Med* 2001; 31: 65-73.
61. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65: 61-84

62. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130-3.
63. Post B, Speelman JD, de Haan RJ, CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 716-22
64. Ravina B, Camicioli R, Como PG, *et al.* The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 342-7.
65. Muslimovic D, Post B, Speelman JDJ, *et al.* CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-7.
66. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, *et al.* A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 465-9.
67. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, *et al.* Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*
68. Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001; 77: 89-93.
69. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 507-10.
70. Borroni B, Turla M, Bertasi VJ. *et al.* Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47: 53-61.
71. Stein M, Heuser IJ, Juncos IL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-20.

72. Mondolo F, Jahanshahi M, Grana AJ. *et al.* Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurol Sci* 2007; 28: 270-5.
73. Hernan, M.A., Takkouche, B., Caamo-Isorna, F. ye Gestal-Otero, J.J. (2002) A meta-analysis of coffe drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 52, 276-284.
74. Kuopio, A.M., Marttila, R.J., Helenius, H. ye Rinne, U.K. (1999) Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*. 52, 302-8.
75. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-77.
76. Leentjens AFG, Van den Akker M, Metsemakers JFM, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18: 414-8.
77. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-45.
78. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and metaanalysis. *72 Mov Disord*. 2005 Sep;20(9):1161-9. Review. PubMed PMID: 15.954.137; PubMed Central PMCID: PMC1989731.
79. Aarsland, D., Ballard, C., Larsen, J.P.,McKeith, I. (2001a) A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *In-ternational Journal of Geriatric Psychiatry*. 16, 528-536
80. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, *et al.* Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2078-82.

81. Goetz CG, Wu J, Curgian L, Leurgans S. Age-related influences on the clinical characteristics of new-onset hallucinations in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2006; 21: 267-70.
82. Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:165-71.
83. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:169-76.
84. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
85. Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 35-41.
86. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and POD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812-19.
87. Aarsland D, Andersen K, Lar JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1906-11.
88. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Mar;16(3):202-7.
89. Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov Disord*. May 15;25(7):867-76.

90. Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse-control disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006 Jun;29(2):539-51, x.
91. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct; 1142:85-107.
92. Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Dec;3(12):664-72.
93. Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2008 Aug;13(8):690-8.
94. Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 273-80.
95. Zesiewicz TA, Helal M, Hauser MD. Sildenafilcitrate (Víaagra) for the treatment o erectil dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2000; 15: 305-8.
96. Hareket Bozuklukları, Bülent Elibol, Rotatıp Yayınevi, 2011 baskı s.101-2
97. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, *et al.* Pathological gambling in Parkinson vs disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007; 22: 1757-63.
98. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, *et al.* Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.
99. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Dec 7;76(3):305-10.

100. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184
101. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol.* 2007 Jul;21(5):501-6.
102. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist
103. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafrro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007 Feb;64(2):212-6.
104. Sullivan PF, Fifeild WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *Am J Psychiatry.* 1998 Jan;155(1):98-101.
105. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 4:S111-5.
106. Cunningham-Williams RM, Grucza RA, Cottler LB, Womack SB, Books SJ, Przybeck TR, et al. Prevalence and predictors of pathological gambling: results from the St. Louis personality, health and lifestyle (SLPHL) study. *J Psychiatr Res.* 2005 Jul;39(4):377-90.
107. Pietrzak RH, Morasco BJ, Blanco C, Grant BF, Petry NM. Gambling level and psychiatric and medical disorders in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007 Apr;15(4):301-13

108. Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Dec;27(6):1027-35.
109. Kreek MJ, Nielsen DA, LaForge KS. Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):85-108.
110. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):595-604.
111. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004 Aug;17(4):393-8.
112. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S119-28.
113. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punning in Parkinson's disease-observation in a patient. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):129-30.64
114. Martin Fernandez F, Martin Gonzalez T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson' disease. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009 Mar-Apr;37(2):118-22.
115. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009 Sep;16(9):1148-52.
116. Kimber TE, Thompson PD, Kiley MA. Resolution of dopamine dysregulation syndrome following cessation of dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2008 Feb;15(2):205-8.

117. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr;68(4):423-8.
118. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry*. 1994 Jun;55(6):242-8.
119. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol*. Jun;69(6):986-96.
120. Seppi K. MRI for the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; Suppl 3:S400-5. Review. PubMed PMID: 18.267.272.
121. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of Pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66,1750-52.
122. Kolla BP, Mansukhani MP, Barraza R, Bostwick JM. Impact of dopamine agonists on compulsive behaviors: a case series of pramipexole-induced pathological gambling. *Psychosomatics*. 2010 May;51(3):271-3. PubMed PMID: 20.484.726.
123. Kenangil G, Ozekmekçi S, Sohtaoglu M, Erginöz E. Compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease. *Neurologist*. 2010 May;16(3):192-5. PubMed PMID: 20.445.429.
124. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):411-5. PubMed PMID: 18.067.187.
125. Chris B. Aiken, M.D. Pramipexole in Psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007; 68,1230-1236.

126. WenHui Fan, Hui Ding, JingHong Ma, Piu Chan. Impuls Kontrol Disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neuroscience Letters* 2009; 465:6-9.
127. Kyle G. The physical, social and emotional effects of bowel dysfunction in Parkinson's disease. *Nurs Times*. 2010 Aug 24-30;106(33):20-2. Review. PubMed PMID: 20.863.022.
128. Welch JM, Lu J, Rodruguz RM, et al. Cortico-Striatl synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007;448:894-900.
129. Casey LM, Oei TP, Melville KM, et al. Measuring self-efficacy in gambling:the Gambling refusal Self-Efficacy Questionnaire. *J Gambli Stud*. 2007; (Epub ahead of print).
130. Roberto Ceravolo, Daniela Frosini, Carlo Rossy, Ubaldo Bonuccelli. Impulse control disorders in parkinson's disease: Definition, epidemiology risk factors, Neurology and management. *Parkinsonism and Related Disorders*: 15S (2009); 111-115.
131. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Jul 30;24(10):1461-7.
132. S.Piacentini, R.Versaci, L.Romito, F.Ferre and A. Albanese. Behavioral and personality features in patients with lateralized Parkinsons disease. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 772–777

