

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA ANTİPARKİNSON
TEDAVİYE BAĞLI CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU
VE HİPERSEKSÜALİTE SIKLIĞI**

Dr. Büşra Sümeyye POLAT

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Cenk AKBOSTANCI**

**ANKARA
2011**

KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın yorucu ve zahmetli dönemlerinde, başım ne zaman sıkışsa ve ne zaman objektif bir yoruma ihtiyaç duysam, tecrübelerini ve yardımlarını bende esirgemeyen, bu süreçteki bilimsel çalışmalarım da her zaman arkamda olan ve ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük katkıda bulunan Prof. Dr.M. Cenk Akbostancı'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Aytaç Yiğit olmak üzere, tüm hocalarıma bana öğrettikleri her şey için teşekkür ederim.

Sadece bu zorlu yolda değil, hayatımın her anında benim yanımda olan, beni destekleyen, banan inanan, maddi ve manevi varlığını her zaman hissettiğim, başarılarımın esas sahibi, kahramanım sevil annem Zehra Betül Arıca teşekkürlerin en büyüğünü hak ediyor. O olmasa, ben olmazdım..

O'nun kızı olmaktan hep gurur duyduğum ve benim babam olduğu için gurur duymasını istediğim ve hayatım boyunca bunun için uğraştığım sevgili babam Ahmet Arıca'yı rahmetle anıyorum.

Hep yanımda olan ve fikirleriyle bana yol gösteren ablam Şeyda Sevde Dilsiz, desteğini esirgemeyen Abdullah Dilsiz ve varlığı ile hayatıma ayrı bir renk katan minik Zeynep Betül'e de teşekkür ederim.

Ve bu uzun maratonun son dönemeçlerinde benimle birlikte olan, sakinliğiyle doğru kararlar almamı sağlayan, desteğini, yardımını ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim M.Lütfü Polat'a da en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Henüz birkaç santimetre boyunda olmasına rağmen, beni heyecanlandırmayı başaran karnımdaki bebeğime de benimle olduğu için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO VE GRAFİKLER	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞI.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	4
2.3.1. Motor Bulgular.....	4
2.3.2. Motor Olmayan Belirtiler	7
2.4. PARKİNSON HASTALIĞININ NÖROPATOLOJİSİ	8
2.5. TEDAVİ.....	9
2.6. PARKİNSON HASTALARINDA CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU, DOPAMİN DİSREGULASYON SENDROMU VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU	10
2.6.1. Cinsel İşlev Bozukluğu.....	10
2.6.2. Dopamin Disregülasyon Sendromu Ve Dürtü Kontrol Bozukluğu	12
2.6.3. Hiperseksüalite	13
3. YÖNTEM VE GEREÇ.....	15
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ.....	28
7. ÖZET	29
8. SUMMARY	30
9. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

COMT	: Katekol-O-metiltransferaz enzimi
DA ED	: Dopamin agonisti eşdeğer dozu
DDS	: Dopamin disregülasyon sendromu
DKB	: Dürtü kontrol bozukluğu
DM	: Diyabetes mellitus
DRT	: Dopamin replasman tedavisi
HS	: Hiperseksüalite
HT	: Hipertansiyon
H&Y	:Hoehn-Yahr skalası
LD	: Levodopa dozu
MAO-B	: Monoamino-oksidadz-B-enzimi
MOB	: Motor olmayan belirtiler
SCOPA-AUT	: Scales for outcomes in PD-Autonomic
SPSS	: Statistical Package for social sciences
SSRI	: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Parkinson hastalığının klinik tanısı	7
Tablo 2.	Cinsel işlev bozukluklarının sınıflandırılması.....	11
Tablo 3.	Dopamin Disregülasyon Sendromunun Tanı Kriterleri	12
Tablo 4.	SCOPA – AUT’un ilgili maddeleri.....	17
Tablo 5.	Cinsel istekte değişiklikler ile ilgili ek sorular	18
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	19
Tablo 7.	Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	19
Tablo 8.	Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri	19
Tablo 9.	Levodopa ve Dopamin agonisti kullanımının cinsiyet dağılımı	21
Tablo 10.	Kullanılan dopamin agonistleri ve kullanım sıklığı	21
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubunda cinsel istekte artış oranları.....	22
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre cinsel istekte artış oranları.....	22
Tablo 13.	Cinsel istekte artış ile levodopa ve DA ED arasındaki ilişki	23

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.	Kadın ve erkek hastalarda levodopa kullanımı oranı.....	20
Grafik 2.	Kadın ve erkek hastalarda dopamin agonisiti kullanımı oranı	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Motor bozukluklar klinik tabloya hakim olsa da, hastalık seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları gibi çeşitli motor olmayan belirtiler (MOB) motor belirtilerden daha fazla problem oluşturabilirler (1). Parkinson hastalığının beyinde dopaminerjik ve non-dopaminerjik hücrelerin ölümü nedeniyle ortaya çıktığı ve nigrostriyatal dopaminerjik nöronların tutulumunun hastalığın motor belirtileri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Motor olmayan belirtiler, olasılıkla, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir (3). Bu belirtiler PH'larda %88'e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor belirtilerden daha fazla etkileyebilir (3) ve karmaşık fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir (4). Ayrıca PH'nin seyri sırasında bu belirtilerin şiddeti ve sıklığı değişebilir (5). Tanı konduğu takdirde semptomatik tedavi MOB'ların önemli bir kısmında başarılıdır. Bu nedenle PH'da MOB'ların erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesi açısından çok önemlidir (6).

Parkinson hastalığının motor olmayan belirtileri arasında yer alan cinsel işlev bozukluğu hem cinsel isteği hem de cinsel fonksiyonu azaltır ve cinsel aktivite sıklığında azalmaya sonuçlanır (7). İnsanlarda normal cinsel fonksiyonun sürdürülmesindeki esas rolün merkezi dopaminerjik sistem olduğu düşünülmekte ve PH'daki cinsel istek ve uyarılmanın azalmasının dopamin tükenmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (8-14). Hasta bireylerdeki cinsel istek azlığı, hastalığın kendisi ve tedavi için kullanılan ilaçların etkileri veya yan etkileri ile açıklanabilir (15). Hastalık kişinin kendine verdiği değeri ve vücuduyla ilgili cinsel imajı etkileyebilir ve bu da cinsel isteğin azlığına neden olabilir (16). Parkinson hastalığında kullanılan bazı tedavilerin orgazm

güçlüğü ya da erken ejakulasyon gibi etkileri olabileceği gibi hiperseksüaliteye de neden olduğu bilinmektedir (17-21).

Hiperseksüalite; dürtü kontrol bozukluğu içinde değerlendirilen, sürekli cinsel düşüncelerle meşgul olma, sık uyarılma arzusu, telefon- internet seks hatları ve pornografi kullanma alışkanlığı veya seks çalışanları ile sürekli iletişim kurma ve parafili gelişimi ile karakterize bir durumdur (22,23). Hiperseksüalitenin Parkinson hastalığında kullanılan dopamin agonistleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,24,25,26).

Cinsel işlev bozuklukları ve özellikle hiperseksüalite birçok toplumda gizli ve tabu kabul edildiğinden, bu konular Parkinson hastalığında gerektiği kadar araştırılmamıştır. Ancak bu belirtilerin sorgulanması ve doğru tanı konup tedavisinin düzenlenmesi, hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın esas amacı PH'larda antiparkinson tedavi ile ortaya çıkan cinsel istekte artış sıklığını, Parkinson hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca PH'larda cinsel işlev bozukluğunun sıklığı da kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson Hastalığı ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından, istirahat tremoru, hafif kambur duruş, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğiliminin birlikte görüldüğü bir tablo olarak tarif edilmiş ve 'shaking palsy' (titrek felç) adıyla tanımlanmıştır (27). 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 (28).

Parkinson hastalığı temel olarak bir hareket bozukluğu olup nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve dünyanın her yerinde, tüm ırklarda ve her türlü sosyoekonomik koşulda ve meslekte görülmektedir. Klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize ilerleyici bir bozukluktur. Tanı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (29). PH'nın klinik olarak parkinsonizmin diğer nedenlerinden, özellikle Parkinson plus sendromlarından ayırt edilmesi, bunlarda tedaviye yanıtın kötü olması ve progresyonun daha hızlı olması nedeniyle önemlidir (30).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte ilerlemektedir (31,32). Hastaların %5'inde 40 yaşından önce başlamakta ve erken başlangıçlı Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yirmi yaşından önce başlayanlarda hastalık juvenil parkinsonizm adını alır.

İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü populasyonun %1'ini etkiler (32, 33). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ülkemiz için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (34). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir (32).

2.3. PARKİNSON HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

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.

2.3.1. Motor Bulgular

Parkinson Hastalığı'nın kardinal klinik bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (33). Hastalığın başlangıcı genel olarak sinsidir. Belirtiler başlangıçta tek taraflı veya asimetriktir, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer.

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 (34). Tremor, tipik olarak istirahatte ortaya çıkar, fakat kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da görülebilir (postural tremor).

Postural tremorun ayırt edici özelliği tremorun ortaya çıkmasında latent evre olmasıdır.

PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru gözlenir (33). PH'da tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde

olup para sayma tremoru olarak da adlandırılır. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Tremor hareketle artar ve uykuda kaybolur (35,36).

Rijidite: PH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Genellikle tek taraflı başlar, daha sonra karşı tarafa yayılabilir ve derecesi değişkendir (37). Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkar. 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 (38). Rijidite istemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan bazı hastalar motor işlevlerini rahat sürdürebilirler ve bradikinezi, hastanın özürülülüğünde rijiditeden daha belirleyici bir rol oynar.

Bradikinezi: Parkinson hastalığında bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik belirtisi bradikinezidir. 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır (39).

Bradikinezinin görünümleri arasında yüzün ifadesiz görünüm alması, monoton konuşma, yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması, yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması, göz kırpma frekansının azalması sayılabilir (38). Bradikinezi başlangıçta sadece distal kaslarla kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) zamanla tüm kas grupları etkilenir (40).

Postural instabilite: Parkinson hastalığının en az özgül, ancak en fazla özürülülük yaratan kardinal bulgusudur. Postural instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybolması şeklinde tanımlanabilir (33). Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde

ortaya çıkar ve PH'daki düşmelerin en önemli nedenlerinden biridir (38). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (31).

Yürüyüş ve donma: Küçük adımlarla yürüyüş mevcuttur. Hastalık ilerlediğinde baş göğüğe eğilmiş şekilde fleksör pozisyonda, sırt öne eğik, kollar yanlarda hareketsiz şekildedir. Hastalar öne doğru itildiklerinde ağırlık merkezlerini yakalayamaz ve hızlanırlar (35,36).

Donma ilerlemiş Parkinson hastalarında görülür. Donma birkaç saniye süren ani, geçici hareket edememe halidir. Hasta aniden durduğunda tekrar yürümeye başlamakta zorlanır. Bu durum özellikle dar yerlerden geçerken veya dönmelerde hastayı zor durumda bırakır (35,41).

Parkinson hastalığında baskılanamayan nazopalpebral refleks, artmış snout refleksi (dudakların üzerine vurulduğunda dudakların öne doğru büzülmesi), pozitif palmomenta refleksi gibi canlı yüz refleksleri görülebilir (42).

Parkinson hastalığı tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (39,43) (Tablo 1).

Tablo 1. Parkinson hastalığının klinik tanısı

<p>Parkinson sendromunun tanısı:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bradikinezi- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması•Kas rijiditesi•4-6 Hz istirahat tremoru•Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite <p>PH için dışlama kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none">- Parkinsonizme yol açacak inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik kullanımı, hidrosefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması- Okülojirik kriz- Supranükleer bakış paralizileri- Serebellar bulgular- Erken şiddetli otonomik yetmezlik- Erken şiddetli demans- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt <p>PH için destekleyici kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none">- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması• Unilateral başlangıç• Progresif seyirli olması• Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric daha belirgin devam etmesi• Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması• En az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi• Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması• Klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

2.3.2. Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastalarında motor olmayan belirtiler sık görülür. Demans olmayan Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda motor olmayan bozukluklar bulunmuştur (45). Hatta Parkinson hastalarında sıklıkla motor olmayan belirtilerin, hastalığın ana bir bulgusu olmadan da görüldüğü düşünülmektedir (46). Son dönemlerdeki çalışmalar, bu belirtilerin sıklığı ve özellikle hastalığın ileri dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi üzerindeki ciddi etkilerine açıklık getirmiştir.

PH'da motor belirtilerin dışında depresyon, demans, bradifreni, vizyospasyal defisitler, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, olfaktör bozukluklar, dizartri, palilali, disfaji, siyalore, otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, aşırı terleme, miksiyon ve defekasyon problemleri), kramp, parestezi, ağrı gibi duyuşal semptomlar, distoniler ve sebore yaygındır ve bu MOB, motor belirtilerin öncesinde de gelişebilir (44).

Parkinson hastalarında sempatik ve parasempatik aktiviteden sorumlu olan santral ve periferik otonom merkezdeki nöronların ilerleyici kaybından dolayı otonom sinir sistemi bozuklukları sık görülür (41).

Cinsel işlev bozuklukları erkeklerde ereksiyon zorluğu ve ejakülasyon bozukluğu, kadınlarda vajinismus ve anorgazmi şeklinde ortaya çıkabilir (35,36).

Parkinson hastalarında bir çok nedenden dolayı uyku düzensizlikleri, gece uyayamama ve gündüz uyuklamaları vardır (47). Ana problem; uyku bölünmesi olarak adlandırılan sık sık uyanmalardır. PH'da sık görülen depresyon, insomniyaya neden olabilir ve tedavide kullanılan ilaçlar da uykuyu bozabilir. Fazla gündüz uykululuğu, Parkinson hastalarının % 15'inde, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve kognitif yıkımı olan hastalarda görülmektedir (48).

2.4. PARKINSON HASTALIĞININ NÖROPATOLOJİSİ

Parkinson hastalığındaki patolojik değişiklikler substansiya nigranın pars kompaktasındaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak 'alfa-sinüklein' ve 'ubiquitin' adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı şeklindedir. Bu cisimciklerin saptanması PH için tanımlayıcı sayılır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre

kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir. Parkinson hastalığının patolojik olarak kesin teşhisinin konulması için mutlaka bu değişikliklerin saptanması gereklidir (49).

Parkinson hastalığının histopatolojik olarak doğrulanması için önerilen ölçütler aşağıda özetlenmiştir (50).

1. Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliozis
2. Substansiya nigra ya da lokus seruleusta en az bir Lewy Cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; Progresif supranükleer felç, Multisistem atrofi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

PH'nın patolojik evrelemede presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4'te PH'nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6'da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (51-52).

2.5. TEDAVİ

Parkinson hastalığında tedavinin esas hedefi, hastalarda olabildiğince uzun süre, en iyi fonksiyonel düzelmeyi sağlamaktır. Belirtileri azaltan şekilde etki gösteren ve hastalığın klinik özellikleri üzerine olumlu etkileri olan pek çok ilaç ve cerrahi tedavi, yıllardır Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (53). Levodopa PH'nın tremor, bradikinezi ve rijidite gibi belirtilerinde etkin bulunmuştur. Oral olarak alınan ilaç, diğer organlarda parçalandığından ancak % 1'i kan-beyin bariyerini geçebilir, bu nedenle de levodopanın periferde metabolize olmasını engelleyen ve etkinliğini artıran

'dopa-dekarboksilaz enzim inhibitörleri' levodopa içeren preparatlara eklenmiştir. Ancak levodopanin hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlar (doz sonu kötüleşmesi ve diskineziler) yaratmadaki yatkınlığı nedeniyle, bu komplikasyonlardan kaçınmak ya da ortaya çıkmalarını geciktirmek için, yeni ilaçlar ve tedavi stratejileri geliştirilmiştir (54).

Levodopa semptomatik etkisi en güçlü ilaç olmasına rağmen, yıllar içinde özellikle genç hastalarda motor komplikasyonlar ve istenmeyen etkiler geliştirme riski yüksek olduğu için, farklı dopamin agonistleri araştırılmış ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Dopamin agonistleri, PH tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında semptomatik etkileri levodopadan sonra en fazla olan ilaçlar olup dopamin reseptörlerini doğrudan uyarırlar. Bu ana iki grup dışında Parkinson hastalığının tedavisinde antikolinergik ilaçlar, amantadin, COMT (katekol-O-metiltransferaz enzimi) inhibitörleri, MAO-B (Monoamino-oksidad-B enzimi) inhibitörleri de kullanılmaktadır (53). PH'nın diğer bir tedavi yöntemi ise, seçilmiş hastalar için cerrahidir (55).

2.6. PARKİNSON HASTALARINDA CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU, DOPAMİN DİSREGULASYON SENDROMU VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU

2.6.1. Cinsel İşlev Bozukluğu

PH'lı hastalarda cinsel işlev bozukluğu genel populasyona oranla oldukça sıktır. Yapılan bir çalışmada normal populasyonda cinsel işlev bozukluğunun erkeklerde %43, kadınlarda %31 oranında görüldüğü bildirilmiştir (56). PH'larda ise çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, bu oranın erkeklerde %41,9 - 76,7, kadınlarda ise %28,2-78,1 arasında olduğu bilinmektedir (57,58). PH multisistemik bir hastalık olduğu için, cinsel işlev bozukluğu motor bozukluklardan, emosyonel ve kognitif zorluktan, uyku bozukluğundan, otonomik bozukluklardan ve ilaç yan etkilerinden kaynaklanabilir (57,59). Bu durum yaş ve hastalık ciddiyeti ile

ilişkilidir (60). Cinsel hayatın iyi olması, Parkinsonlu bireylerin kendilerini iyi hissetmesinde ve yaşam kalitelerinin artmasında önemli bir faktördür. Parkinsonlu erkeklerin yaşam kalitelerinin, kadınlara göre cinsel sınırlılıklar yüzünden daha çok etkilendiği bir çalışmada gösterilmiştir (61). Bu yüzden, Parkinson hastalığı olan bireyler değerlendirilirken, semptomatik tedaviye oldukça iyi cevap veren cinsel bozukluklar mutlaka sorgulanmalıdır. Cinsel işlev bozuklukları tabloda özetlendiği gibi sınıflandırılmaktadır (62-64) (Tablo2).

Tablo 2. Cinsel işlev bozukluklarının sınıflandırılması

<p>1- Cinsel istek bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none">- Azalmış cinsel istek bozukluğu- Cinsel tiksinti bozukluğu
<p>2- Cinsel uyarılma bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">- Kadınlarda cinsel uyarılma bozukluğu; cinsel ilişki sırasında yeterli ıslanma ve kabarma tepkisinin sağlanamaması- Erkeklerde cinsel uyarılma bozukluğu; cinsel ilişki sırasında ereksiyonu başlatmada ve sürdürmede zorluk
<p>3- Orgazm bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none">- Kadınlarda orgazm bozukluğu; orgazmın gecikmesi ya da hiç olmaması- Erkeklerde orgazm bozuklukları; geç ejakülasyon veya orgazm güçlüğü
<p>4- Cinsel ağrı bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none">- Disparoni- Vajinismus

PH'lı hastalarda erkeklerde en sık görülen cinsel işlev bozuklukları; erektil disfonksiyon, prematür ejakulasyon, orgazm / ejakulasyon güçlüğü ve gecikmiş ejakulasyon olarak sayılabilir. Kadın hastalarda ise; yeterli ıslanamama veya vajinal kuruluk, cinsel ilişki sırasında ağrı ve ikincil vajinismus ve orgazm olma güçlüğü en sık sörülen cinsel işlev bozukluklarındandır (60).

2.6.2. Dopamin Disregölasyon Sendromu Ve Dürtü Kontrol Bozukluğu

Parkinson hastalarının küçük bir bölümünde dopamin replasman tedavisi (DRT) sırasında impulsif-kompulsif spekturumda yer alan bir dizi davranışsal bozukluk olduğu bilinmektedir. Bu davranışlar; ödöl arayan davranışlar ' dürtü kontrol bozuklukları ' (DKB), 'punding' adı verilen amaçsız, ritüalistik stereotipik tekrarlayıcı davranışlar ve kimyasal madde bağımlılığına benzer şekilde aşırı ilaç kullanımı ile karakterize ' dopamin disregölasyon sendromu' (DDS) şeklinde üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (22). DDS tanı kriterleri tabloda belirtilmiştir (65) (Tablo3).

Tablo 3. Dopamin Disregölasyon Sendromunun Tanı Kriterleri

- | |
|---|
| <p>(A) Levodopaya cevap veren Parkinson hastalığının bulunması</p> <p>(B) Parkinson hastalığı bulgularını iyileştiren gerekli DRT dozundan daha fazlasını kullanmaya ihtiyaç duyma</p> <p>(C) Patolojik kullanma paterninin olması: 'on' durumunda şiddetli diskineziler olmasına karşın, DRT dozunun artışı isteme, ilaç biriktirme veya ilaç arama davranışları, DRT dozunu azaltmak istememe, ağırılı distonilerin olmaması</p> <p>(D) Sosyal ve mesleki fonksiyonlarda bozulma: kavgalar, şiddet içeren davranışlar, arkadaş kaybetme, işini kaybetme, yasal problemler yaşama, aile ile anlaşmazlıklar ve kavgalar</p> <p>(E) DRT ile ilişkili hipomanik, manik ve siklotimik affektif sendromların Gelişmesi</p> <p>(F) DRT seviyesinin düşmesine bağlı olarak, disfori, depresyon, irritabilite ve anksiyete gibi çekilme bulgularının görülmesi</p> <p>(G) En az 6 aylık bir öykünün bulunması</p> |
|---|

DDS ile birlikte görülebilen DKB, kişinin kendisine veya başkalarına zarar verebilecek, dürtüsel uyarılara bağlı gelişen bir eylemi baskılayamaması halidir. Tipik olarak hedonik davranışlar olup tekrarlayıcıdır. Aşırı dopaminerjik ilaç kullanımı ile birlikte görülür. Patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, kompulsif yemek yeme, kleptomani, impulsif agresif bozukluklar ve trikotilomani PH'da en sık görülen DKB arasındadır (22).

2.6.3. Hiperseksüalite

DKB spektrumunda yer alan hiperseksüalite (HS); cinsel kompulsivite, cinsel impulsivite, artmış cinsel istek ve cinsel tiryakilik olarak da isimlendirilir (60). HS; sürekli cinsel düşüncelerle meşgul olma, sık uyarılma arzusu, telefon- internet seks hatları ve pornografi kullanma alışkanlığı veya seks çalışanları ile sürekli iletişim kurma ve parafili olarak tanımlanabilir (23). Artmış libido, ereksiyon sıklığında artış, cinsel davranışlarda ısrar etmek, sinirlilik ve kompulsif mastürbasyon eşlik edebilir (14,26,65-67). Karşı cinse ait elbiselerin giyilmesi ile teşhircilik de görülebilir (68). HS 'nin dopamin agonisti kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer tüm dürtü kontrol bozukluklarında olduğu gibi levodopa monoterapisine göre dopamin agonisti kullanımında HS daha sıktır. Ancak HS ile özel bir dopamin agonisti tipi ilişkisi bilinmemektedir (23). Selejilin, pallidotomi ve subtaalamik stimülasyona bağlı HS de bildirilmiştir (69-71). Dopamin agonist tedavisi altında yaşam boyu DKB prevalansı değerleri HS için %4-7 arasındadır (72,73). DKB için risk faktörleri; dopamin agonisti kullanımı, uzun süreli dopamin agonisti kullanımı, dopamin agonist dozu, hastalık başlangıç yaşının genç olması, genç yaş, hastalık süresinin uzun olması (HS için 9,5 yıldan fazla), impulsif, heyecan, yenilik arayan kişilik özellikleri, erkek cinsiyet, bekar olmak, özgeçmiş veya ailede alkolizm, mevcut veya öncülük eden depresyon,

ilaçların indüklediği manidir (22). HS için de bu risk faktörlerinden erkek cinsiyet, hastalık başlangıç yaşının genç olması ve depresyon çok değerlidir. Yapılan çalışmalar erkeklerin kadınlara göre belirgin biçimde HS'ye daha eğilimli olduğunu göstermektedir. Bu durum, erkeklerde PH'nın ortalama daha erken yaşta başlama eğiliminden kaynaklanabilir (ortalama yaş 42,9-51,4). Ancak madde ve alkol kullanımı HS için risk faktörü sayılmamaktadır (60). PH'da libido artışı; impuls kontrol sistemindeki bozukluktan kaynaklanır. Bu; ödül sistemindeki primer dejenerasyon, ilaçlarla uzun süreli, sürekli, nonfizyolojik dopaminerjik sistemin stimülasyonuna sekonder işlevsel ve muhtemel yapısal değişiklikler veya her ikisinin kombinasyonu sebebiyledir (23). HS diğer nörotransmisyon düzensizliklerine bağlı olarak da gelişebilir. D2 ve D3 reseptörlerindeki değişikliklerin PH'da davranış problemlerine yol açtığı da bilinmektedir (22). DKB ve HS'nin tedavisi, motor belirtilerden daha zor olabilmektedir. Bunun nedeni, sosyokültürel faktörler, gizlilik ve tabu gibi sebeplerle hastanın bu şikayetlerini ifade etmekten kaçınması, hekimin bu konu üzerinde yeterli olarak durmaması ve bilgilerin doğru olarak aktarılamamasından kaynaklanır. Yaşam kalitesi üzerine oldukça olumsuz etkilere yol açması nedeniyle, bu durumun daha iyi sorgulanması gerekmektedir. Hekim, hastayı utandırmadan, yargılamadan tarafsızca öyküsünü almalı ve tedavisini düzenlemelidir. Yeni tanı alan hastalarda ilaç seçimleri ve doz ayarlanması mevcut risk faktörlerine göre yapılmalıdır. DKB ve HS gelişmiş hastalarda, dopamin agonist tedavi dozu azaltılmalı, başka bir dopamin agonistine geçilmeli veya agonist tedavisi kesilerek levodopa başlanmalıdır (22). HS'nin dopamin agonisti kesilmesiyle düzeldiği bir çalışmada bildirilmiştir (74). Ketiypin, valproat, olanzapin, lityum, sertralin, sitalopram veya bu ilaçların kombinasyonlarının semptomatik tedavide etkili olduğu bilinmektedir. Şiddetli ve medikal tedaviye dirençli olan ve ilaç yan etkileri özürleyici olan genç hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Medikal ve cerrahi yaklaşımların yanı sıra, sosyal destek, aile üyelerinin bilgilendirilmesi, aile içi ilişkilerin güven üzerine kurulmasının sağlanması, rutin görüşmelerde bu konu üzerinde ayrıntılı olarak durulması ve yaşam koşullarının değiştirilmesi de tedavide oldukça etkindir (22).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmaya 2004-2005 ve Mart 2011 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği ile genel Nöroloji polikliniğine başvuran, U.K Beyin Bankası (39) ölçütlerine uyan 96 Parkinson hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş Parkinson hastalığı olmayan 50 kontrol dahil edildi. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek bir hastalık ya da ilaç kullanımı öyküsü yoktu.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Parkinson Hastalığı tanısı almış olması
- 40-90 yaş arasında olması
- En az bir aydır Levodopa, dopamin agonisti ya da diğer antiparkinson tedavilerden bir veya birden fazlasını kullanıyor olması

Sekonder Parkinsonizm, parkinsonizm artı sendromlar veya herediter dejeneratif hastalıkları olan kişiler, anket sorularına koopere olamayan hastalar, PH dışında anket performansını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınmayı kabul etmeyen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubu yukarıdaki tüm kriterleri karşılamaktaydı. Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandıktan sonra, tüm olgular çalışmanın amacı, yapılış şekli hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Olgularla yüzyüze görüşüldü ve bilgiler kendilerinden öğrenildi. Hasta ve kontrol grubuna bir anket uygulandı. Anket iki bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümde olguların yaş, cinsiyet, PH süreleri, evreleri, hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) varlığı ve çalışma anında kullanmakta

oldukları tüm ilaçlar ve dozlarını sorgulayan demografik veriler yer almaktaydı. Derin beyin stimulatörü uygulanmış ise bu durum da kaydedildi. İkinci bölümde olgulara cinsel işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla Scales for Outcomes in PD-Autonomic (SCOPA-AUT) anketinin ilgili maddeleri soruldu (75). Bu sorular erkekler için; ereksiyon, ejakulasyon problemleri ve impotans için kullanılan ilaçlar, kadınlar için ise vajinal kuruluk ve orgazm olma güçlüğü ile ilgiliydi (Tablo 4). Cinsel istekteki değişiklikler ek iki soru ile değerlendirildi (Tablo 5).

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası (H&Y) ile yapıldı(76).

Hoehn-Yahr skalası, hastalığı 5 evrede incelemektedir.

- Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik
- Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler
- Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.
- Evre 4: Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.
- Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

Dopamin agonisti ilaç dozları toplam eşdeğer levodopa dozu olarak şu şekilde hesaplandı (22,77):

100 mg L-dopa = 1 mg Pergolid = Bromokriptin = 1 mg Lisurid = 1.3 mg Kabergolin = 100 mg piribedil = 1 mg Pramipeksol = 4 mg Ropinirol ve 100 mg L-dopa = Apomorfın x 8

İstatistiksel analizler ise bilgisayar yardımı ile 'SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 11,5' kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama \pm standart sapma ve medyan olarak verilirken, nominal değerler % olarak ifade edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında parametrik test olarak Pearson Ki-Kare, nonparametrik test olarak Fischer's Ki-Kare testi seçildi. P değeri 0,05'in üstünde olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 4. SCOPA – AUT'un ilgili maddeleri

Aşağıdaki iki soru sadece erkekler içindir:

22- Geçen bir ay içinde iktidarsızlık yaşadınız mı (sertleşmede ya da sertleşmeyi devam ettirmede güçlük yaşadınız mı?)

- 0- Hiç bir zaman.
- 1- Bazen
- 2- Sıklıkla
- 3- Her zaman
- 4- Sağlık sorunları, eşinin olmaması vb nedenlerle cinsel partneri yok.

23- Geçen bir ay içinde cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşalamadınız?

- 0- Hiç bir zaman.
- 1- Bazen
- 2- Sıklıkla
- 3- Her zaman
- 4- Sağlık sorunları, eşinin olmaması vb nedenlerle cinsel partneri yok.

23a- Geçen bir ay içinde sertleşme sorunu için ilaç kullandınız mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet (İlaç.....)
- 2- Sağlık sorunları, eşinin olmaması vb nedenlerle cinsel partneri yok.

Aşağıdaki iki soru sadece kadınlar içindir:

24- Geçen bir ay içinde vajinanız cinsel ilişkiye izin vermeyecek kadar kuru oldu mu?

- 0- Hiç bir zaman.
- 1- Bazen
- 2- Sıklıkla
- 3- Her zaman
- 4- Sağlık sorunları, eşinin olmaması vb nedenlerle cinsel partneri yok.

25- Geçen bir ay içinde orgazm olma gücünüzü yaşadınız mı?

- 0- Hiç bir zaman.
- 1- Bazen
- 2- Sıklıkla
- 3- Her zaman
- 4- Sağlık sorunları, eşinin olmaması vb nedenlerle cinsel partneri yok.

Tablo 5. Cinsel istekte değişiklikler ile ilgili ek sorular

Parkinson hastaları için:

Ek Soru-1: Parkinson hastalığı ilaçları kullanmaya başladığınızdan beri cinsel isteğinizde artış var mı?

0- Hayır

1- Evet

Ek Soru-2: Parkinson hastalığı ortaya çıktıktan sonra cinsel isteğinizde azalma var mı?

0- Hayır

1- Evet

Kontrol grubu için:

Ek Soru-1: Son iki yılda cinsel isteğinizde artış var mı?

0. Hayır

1. Evet

Ek Soru-2: Son iki yılda cinsel isteğinizde azalma var mı?

0. Hayır

1. Evet

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 96 PH (yaş ortalaması: 65,46±11,17) ve 50 kontrol olgusu (yaş ortalaması: 67,32±4,78) alındı. Tüm hastalar ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri tablo 6,7,8'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

	N	Min	Max	Ortalama
Hastalık Süresi (yıl)	96	,16	25,00	6,6±5,99
HYE	96	1,00	5,00	2,67±1,00
Levodopa dozu (mg)	85	100	1450	610,88±354,02
DA ED dozu	58	,25	12,00	3,18±2,27

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

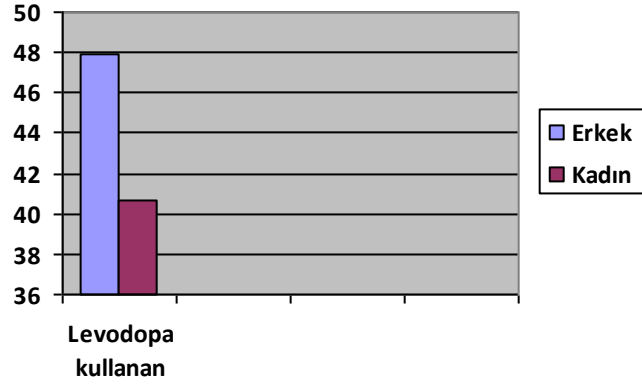
Cinsiyet	Erkek	Kadın
Hasta	47	49
Kontrol	25	25

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

YAŞ	N	Ortalama
Hasta	96	65,46 ± 11,17
Kontrol	50	67,32 ± 4,77

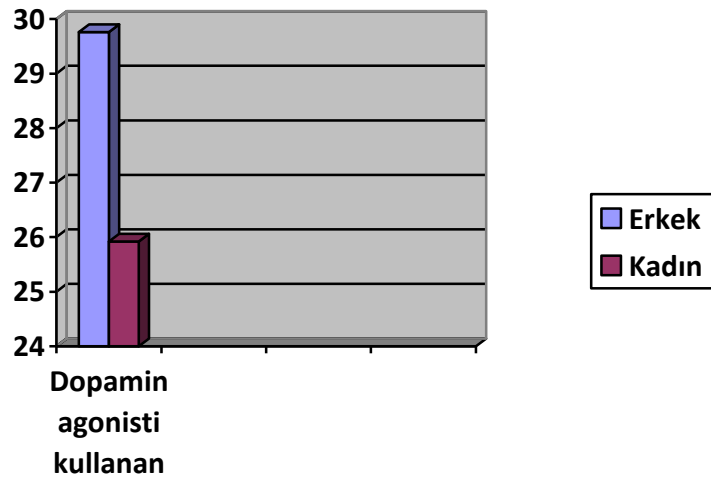
Hastaların % 88,54'ü (85 hasta) levodopa kullanırken, % 60,41'i (58 hasta) bir veya birden fazla dopamin agonisti (DA) kullanıyordu.

Levodopa kullanma oranı kadın hastalarda % 40,62 (39 hasta), erkek hastalarda % 47,91'ü (46 hasta) idi (Grafik1).



Grafik 1. Kadın ve erkek hastalarda levodopa kullanımı oranı

Dopamin agonisti kullanma oranı kadın hastalarda % 25,92 (27 hasta), erkek hastalarda % 29,76 (31 hasta) idi (Grafik 2).



Grafik 2. Kadın ve erkek hastalarda dopamin agonisiti kullanımı oranı

96'ı hastanın 48'i hem Levodopa hem de DA kullanıyordu (Tablo 9).

Tablo 9. Levodopa ve Dopamin agonisti kullanımının cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın
Levodopa	46 (%47,91)	39 (%40,62)
Dopamin Agonisti	31(%29,76)	27(%25,92)

Kullanılan dopamin agonistleri tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Kullanılan dopamin agonistleri ve kullanım sıklığı

Dopamin Agonisti	Sıklık	%
Apomorfin	1	1,0
Cabergolin	7	7,3
Pergolid	2	2,1
Piribedil	13	13,5
Piribedil+Pergolide	1	1,0
Pramipeksol	19	19,8
Pramipeksol+apomorfin	1	1,0
Ropinirol	13	13,5
Ropinirol+apomorfin	1	1,0
Kullanmıyor	38	39,6

Erkek ve kadın hastalar arasında HYE, DA kullanımı, Levodopa ve DA dozları açısından fark yoktu. Levodopa kullanımı erkeklerde daha fazla idi (Erkeklerde %97,9 n:46/47, kadınlarda %79,6 n:39/49; **p:0.008**) (Tablo9).

Hastaların %34,9'unda (n:51), kontrollerin %16,4 (n: 24) ünde HT vardı. Hastaların %8,2 'si(n:12), kontrollerin ise %6,2'si (n:9) diyabetes mellitus hastası idi. 96 hastanın 16'sında selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRI) kullanım öyküsü vardı. Bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Cinsel istekte artış açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,24) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda cinsel istekte artış oranları

	Cinsel istekte artış	
	<i>Hayır</i>	<i>Evet</i>
Hasta	66 (%68,8)	30 (%31,3)
Kontrol	39 (%78,0)	11(%22,0)

Hem hasta hem de kontrol grubunda erkeklerde cinsel istekte artış olduğu görüldü (**p:0,001 / 0,037**) (Tablo12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre cinsel istekte artış oranları

		Cinsel istekte artış	
		<i>Hayır</i>	<i>Evet</i>
Hasta	Erkek	25 (%53,2)	22 (%46,8)
	Kadın	42 (%83,7)	8 (%16,3)
Kontrol	Erkek	16(%64)	9 (%36)
	Kadın	23(%92)	2 (%8)

Cinsel isteğinde artış olduğunu belirten hastalarda Levodopa ya da DA kullanım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,49 /0,26). Bu grupta Levodopa, DA eşdeğer dozu ve toplam Levodopa eşdeğer dozu açısından da farklılık yoktu (p: 0,97 /0,51 / 0,86) (Tablo 13).

Tablo 13. Cinsel istekte artış ile levodopa ve DA ED arasındaki ilişki

	Cinsel istekte artış	N	Ortalama
Levodopa dozu	Hayır	57	611,84 ±351,34
	Evet	28	608,92±365,92
DA ED	Hayır	37	3,38±2,46
	Evet	21	2,81±1,9

Hasta ve kontrol grubunda cinsel istekte artış ile HT ve DM karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. Hasta grubunda cinsel istek durumu ile SSRI kullanımı ilişkili değildi.

Hastaların %31,3 ünde(n:30), kontrollerin %52 (n:26)'sinde cinsel istekte azalma olduğu gözlemlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (**P: 0,014**). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde tüm olgularda cinsel istekte azalmanın kadınlarda daha fazla olduğu görüldü (%50 / % 26,4, **p:0,003**). Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı incelendiğinde, kontrol grubunda kadınlarda cinsel istekte azalma gözlenirken (%80 / %24,**p:0,000**), hasta grubunda cinsiyet açısından farklılık yoktu (%34,7 / %27,7, p:0,46). Cinsel istekte azalma olduğunu belirten hastaların %50 si (n:15) DA (p:0,159), %27,1 i (n:26) Levodopa (p: 0,73) kullanıyordu. Levodopa, DA eşdeğer dozu ve toplam dopaminerjik ilaç eşdeğer dozu açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubunda cinsel istekte azalma ile HT, DM, SSRI kullanımı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Hastalık süresi ile cinsel isteği artan/artmayan, azalan/azalmayan hastalar benzerdi.

Hasta ve kontrol grubu, son bir ay içinde yaşadığı iktidarsızlık açısından değerlendirildiğinde, 15 hasta ve 7 kontrol olgusunun sıklıkla veya her zaman sertleşme ya da sertleşmeyi devam ettirmede güçlük yaşadığı saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (**p: 0,020**). Ancak hasta grubunda sağlık sorunları, eşinin olmaması gibi nedenlerden dolayı cinsel partneri olmayanların oranı kontrollere göre daha yüksek olduğu için (%24/%6), bu grup çıkartılarak istatistiksel değerlendirme tekrarlandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Elde edilen önceki farkın partnersizlikten kaynaklandığı düşünüldü.

Geçen 1 ay içinde cinsel ilişki sırasında boşalamama ve sertleşme sorunu için ilaç kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu (p: 0,14/ 0,06).

Geçen bir ay içinde cinsel ilişki sırasındaki vajinal kuruluk sorgulamasında 4 hasta (%36,4) ve 7 kontrol olgusunun (%63,6) sıklıkla veya her zaman sıkıntı yaşadığı öğrenildi. Bu değerlendirme anlamlı idi (**p:0,019**). Cinsel partneri olmayanlar değerlendirme dışı bırakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p: 0,020**).

Orgazm olma güçlüğünün karşılaştırılmalı değerlendirilmesinde, hastaların %30,8 inde (n:4), kontrollerin %69,2 sinde (n:9) orgazm olma güçlüğü saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p: 0,01**). Cinsel partneri olmayanlar çıkarıldığında da bu anlamlılığın devam ettiği görüldü (**p: 0,001**).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, en az bir aydır antiparkinson tedavi alan Parkinson hastalarında tedavi ile ortaya çıkabilecek hiperseksüalite sıklığı, Parkinson hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırıldı. Ayrıca PH ve kontrol grubu arasında cinsel işlev bozukluğu varlığı da sorgulandı.

HS; sürekli cinsel düşüncelerle meşgul olma, sık uyarılma arzusu, telefon- internet seks hatları ve pornografi kullanma alışkanlığı veya seks çalışanları ile sürekli iletişim kurma ve parafili olarak tanımlanabilir (23). Artmış libido, ereksiyon sıklığında artış, cinsel davranışlarda ısrar etmek, sinirlilik ve kompulsif mastürbasyon eşlik edebilir (14,26,65-67). Karşı cinse ait elbiselerin giyilmesi ile teşhircilik de görülebilir (68). HS için risk faktörleri; erkek cinsiyet, hastalık başlangıç yaşının genç olması, genç yaş (50 yaşın altı) ve depresyondur (60).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda cinsel istekte artışın erkeklerde daha sık olduğu saptandı. Bu bulgu Parkinson hastalarında hiperseksüalite değerlendirilmesi için yapılan diğer çalışmalarla benzerdi (22,26,60,74). Cinsel istekte artış tarifleyen hastalarda levodopa, dopamin agonisti kullanımı ve bu ilaçların dozları ile toplam levodopa eşdeğer dozu açısından fark saptanmadı. Elde edilen bu bulgu, özellikle dopamin agonisti kullanımı ve dopamin agonisti dozu ile artan hiperseksüalite ilişkisini belirten diğer çalışmalardan farklıdır (22,23). Önceki çalışmalar, dopamin agonisti kullanımının levodopa monoterapisine göre, %4ila7 arasında görülen HS sıklığını arttırdığını bildirmektedir (23,72,73). Ancak biz çalışmamızda HS ile dopamin agonisti arasında herhangi bir ilişki elde etmedik. Yine risk faktörleri arasında sayılan hastalık süresi ve evresi ile, HS arasında da ilişki bulunmadı. Hastalar arasında en sık kullanılan dopamin agonisti pramipeksol ve piribedil idi(%19,8 / %13,5). HS ile özel bir dopamin agonisti ilişkisi bilinmediği için,

cinsel istekte artış tarifleyen hastalar arasında bir değerlendirilme yapılmadı (23).

Tüm olgular arasında cinsel istekte azalma kadınlarda daha fazlaydı. Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kadınlardaki cinsel istekteki azalmanın kontrol grubunda daha fazla olduğu, ancak hasta grubunda bir fark olmadığı gözlemlendi. Yine bu grupta kullanılan ilaçlarla herhangi bir ilişki saptanmadı.

HT, DM ve SSRI kullanımı ile cinsel istek arasında bir fark yoktu.

PH multisistemik bir hastalık olduğu için, cinsel işlev bozukluğu motor bozukluklardan, emosyonel ve kognitif zorluktan, uyku bozukluğundan, otonomik bozukluklardan, ilaç yan etkilerinden ve eşlik eden başka hastalıklardan kaynaklanabilir (57,59). Parkinson hastalarında depresyon, normal popülasyona göre daha sık görülür ve cinsel istekte azalma depresyonla ilişkili olabilir (23). Bu çalışmanın zayıf yönü, depresyonun çalışmaya katılan olgularda standardize yöntemlerle değerlendirilmemiş olmasıdır.

Onbeş hasta ve 7 kontrol olgusunda cinsel ilişki sırasında sertleşme ya da sertleşmeyi devam ettirmede güçlük yaşandığı bulundu. Hasta grubunda cinsel partneri olmayanların sayısı daha fazla olduğu için, bu grup çıkarılarak istatistik değerlendirilme tekrarlandı ve anlamlı fark saptanmadı. Önceki farkın cinsel partnersizlikten kaynaklandığı düşünüldü. Kadınlarda ise; 4 hasta ve 7 kontrol olgusunda cinsel ilişki sırasında vajinal kuruluk olduğu tarif edildi. Kadın hastaların %30,8'i, kontrollerin %69,2'si orgazm olmakta zorluk yaşamaktaydı. Cinsel partneri olmayanlar değerlendirilme dışı bırakıldığında da bu farkın devam ettiği görüldü. Bu bulgular da, yapılan önceki çalışmalarla farklılık göstermektedir. Bir çalışmada normal popülasyonda cinsel işlev bozukluğunun erkeklerde %43, kadınlarda %31 oranında görüldüğü bildirilmiştir (56). PH'larda ise çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, bu oranın erkeklerde %41,9 - %76,7, kadınlarda ise %28,2-78,1 arasında olduğu bilinmektedir (57,58). PH'lı

hastalarda en sık görülen cinsel işlev bozuklukları; erkeklerde erektil disfonksiyon, prematür ejakulasyon, orgazm / ejakulasyon güçlüğü ve gecikmiş ejakulasyon iken; kadın hastalarda yeterli ıslanamama veya vajinal kuruluk, cinsel ilişki sırasında ağrı ve ikincil vajinismus ve orgazm olma güçlüğüdür(60). Bizim çalışmamızda cinsel işlev bozukluğunun kontrol grubunda daha sık olduğu saptanmıştır. Cinsel işlevselliğin, yeni tanı konmuş PH'larında ilaç tedavisi başlangıcı sonrası sıklıkla normaleştiği bildirilmiştir (78). Hastalarımızın ortalama hastalık süresi 6,6 yıldır ve yeni tanı almış hasta sayısı oldukça azdır. Hasta grubunda cinsel işlevselliğin daha iyi olması kullanılan antiparkinson tedaviye bağlı olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmanın tüm bulguları önceki çalışmalar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde üç önemli sonuca ulaşılmaktadır:

- 1- Parkinson hastalığı, süresi ve evresi ile bu hastalıkta kullanılan ilaçlar hiperseksüalite için risk faktörü değildir. Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan hastalar hiperseksüalite sıklığı açısından benzerdir.
- 2- Uygun tedavi altında olan PH'lı hastalarda, Parkinson hastalığı olmayanlara oranla cinsel işlev bozukluğu sıklığında artış görülmemektedir.
- 3- Parkinson hastalığı olan kadınların cinsel işlevleri, olmayanlara göre daha iyidir.

7. ÖZET

Parkinson hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bu hastalıkta motor belirtileri yanı sıra motor olmayan belirtiler de oldukça sık görülür. Motor olmayan belirtiler arasında yer alan cinsel işlev bozukluğu ve hiperseksüalite hastalığının kendisine ya da kullanılan ilaçlara bağlı olabilir.

Bu çalışmada Parkinson hastalığında antiparkinson tedavi ile ortaya çıkan cinsel istek artışı sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Ayrıca Parkinson hastalarında cinsel işlev bozukluğunun sıklığı da araştırıldı.

Parkinson hastalığı, süresi ve evresi ile bu hastalıkta kullanılan ilaçların hiperseksüalite için risk faktörü olmadığı bulundu. Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan hastalar hiperseksüalite sıklığı açısından benzerdi.

Uygun tedavi altında olan Parkinson hastalarında, Parkinson hastalığı olmayanlara oranla cinsel işlev bozukluğu sıklığında artış görülmedi.

Parkinson hastalığı olan kadınların cinsel işlevlerinin olmayanlara göre daha iyi olduğu bulundu.

Özellikle dopamin agonisti kullanımı ile ortaya çıktığı bilinen hiperseksüalitenin başka faktörlere bağlı da olabileceği akılda tutulmalıdır. Cinsel işlev bozukluğu ve hiperseksüalitenin iyi sorgulanması ve varsa tedavisinin düzenlenmesi yaşam kalitesi açısından çok önemlidir.

8. SUMMARY

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases. The motor symptoms of this disease, as well as non-motor symptoms is quite common. Among non-motor symptoms of sexual dysfunction, and hypersexuality, may be due to the disease itself or the drugs used.

In this study, anti-Parkinson medication caused by the increased frequency of sexual desire were evaluated and compared with the control group. In addition, the frequency of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease were also investigated.

Parkinson's disease, duration and stage of the disease and the medication were not risk factors for hypersexuality. Patients with and without dopamine agonist were similar in terms of frequency of hypersexuality .

Under the appropriate treatment of Parkinson's patients, the incidence of sexual dysfunction were not increased compared to those without Parkinson's disease.

It was found that sexual function is better in women with Parkinson' disease.

Hypersexuality which is known induced by antiparkinson medication especially with dopamine agonists, may be also associated with other factors. Good evaluation and treatment of sexual dysfunction and hypersexuality is very important in terms of quality of life in Parkinson's disease.

9. KAYNAKLAR

1. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000;7(1):41-50.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*79:368-76. 2008
3. Simuni T, Sethi K.. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 64 (Suppl 2): S65-80.. 2008
4. Fitzgimmons B, Burtin LK. Parkinson's disease, quality of life issues. *Nurs Clin of North Am*;28(4):807-17. 1993
5. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007
6. Aygün D, Türkel Y, Onar MK. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtilerin Tanı ve Tedavisi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*;12(2):80-90, 2009
7. Koller WC, Vetere-Overfield B., Williamson A ve ark. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1990;13(5):461–463.
8. Giuliano F, Allard J. Dopamine and sexual function. *International Journal of Impotence Research* 2001;13(Suppl.3):S18–S28.
9. Basson R. Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 1996;2:177–185.
10. Courty E, Durif F, Zenut M ve ark. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1997;20:140–147.

11. Fernandez HH, Durso R. Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998;13:597–598.
12. Hyppa M, Rinne UK, Sonninen V. The activating effect of L-Dopa treatment on sexual functions and its experimental background. *Acta Neurologica Scandinavica* 1970;46:223–224.
13. Korpelainen JT, Hiltunen P, Myllyla VV. Moclobemide-induced hypersexuality in patients with stroke and Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1998;21:251–254.
14. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH ve ark. Hypersexuality in antiparkinsonian therapy. *Clinical Neuropharmacology* 1989;12:375–383.
15. Welch M, Hung L, Waters CH. Sexuality in women with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1997;12:923–927.
16. Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory. *Drugs & Aging* 2000;16:365–379.
17. Brown E, Brown GM, Kofman O ve ark. Sexual function and affect in parkinsonian men treated with L-Dopa. *American Journal of Psychiatry*. 1978;135: 1552–1557.
18. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD ve ark. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol*. 1995;65:115-138.
19. Damino AM, Snyder C, Strausser B ve ark. A review of health-related quality of life concepts and measures for Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1999;8:235-43.
20. Sprinzeles LL. Parkinson's disease-manual of the health care team. Parkinson's Disease Foundation –PDF. 1999.

21. Calne S, Schulzer M, Mak E ve ark. Validating a quality of life rating scale for idiopathic Parkinsonism: Parkinson's impact scale (PIMS). *Parkinsonism Rel Disord* 1996;2(2):55-61.
22. Ertan S, Benbir G. Parkinson hastalığında dopamin disregülasyon sendromu ve diğer psikiyatrik sorunlar: Tanı ve tedavisi. *Turk Norol Derg* 2011;17:65-75.
23. Chaudhuri KR, Tolosa Eduardo, Schapira Anthony, Poewe Werner. *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press. P 358-359. 2009.
24. Voon V, Hassan K, Zurowski MSM et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-7.
25. Courty E, Durif F, Zenut M et al. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:140-7.
26. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 381-6
27. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66.
28. Duvasion RC. *History of Parkinsonizm*. *Pharmacology and Therapeutics*. 1937;32:1- 17.
29. Forno LS. *Neuropathology of Parkinson's disease*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:259-272.
30. Poewe W, Wenning G. *The differential diagnosis of Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*. 2002;9(suppl.3):23-30.

31. Rajput AH, Birdi S: Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.
32. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152.
33. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa 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.
34. Torun S, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G: Parkinson's disease in Eskisehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(1):44-45.
33. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
34. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1983;23:783-790.
35. Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: *Neurology in Clinical Practice* (third edition). 2000.s:1891-1899
36. Victor M, Ropper AH: *Adams and Victor's Principles of Neurology* (seventh edition). 2001.s:1128-1137
37. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol*. 1993;60:595-599.
38. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;15-17.

39. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L ve ark. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
40. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972; 75:203-212
41. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N England Journal of Medicine* 2005; 335:1021-1027
42. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*. 1999;83(2):469-480.
43. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE ve ark. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Neurology*. 1992;42:1142-1146. Erratum in: *Neurology* 1992 Jul;42(7):1436.
44. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N ve ark. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79:561-565.
45. Shulman LM, TabackRL, Bean J, Weiner WJ: Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:507-510.
46. Langston JW: The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-96.
47. Askenasy JJM: Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993;87:167-70.
48. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K: Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: A community-based study. *Mov Disord* 1999;14:922-7.

49. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:183-191. 1993
50. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 32:133-137. 1982
51. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U ve ark. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318 (1):121-134.
52. Del Tredici K, Rob U, De Vos RA ve ark. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(5):413-426.
53. Fahn S, Jankovic J: *Principles and Practice of Movement Disorders*, Churchill Livingstone/Elsevier, 2007.
54. Fahn S: Adverse effects of levodopa. In Olanow CW, Lieberman AN (eds): *The Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease*. Carnforth, UK, Parthenon Publishing Group, 1992, pp 89-112.
55. Arıca B, Akbostancı C. Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarında cerrahi uygulamalar için hasta seçimi: preoperatif ve postoperatif değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Nöroşirurji* 2008;1(2):13-18.
56. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
57. Bronner G, Royter V, Korczyn AD et al. Sexual Dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* 2004; 30:95-105.
58. Beier KM, Luders M, Boxdorfer SA. Sexuality and partnership aspects of Parkinson 's disease: results of an empirical study of patients and their partners. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 564-75.

59. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15: 1112-8.
60. Chaudhuri KR, Tolosa Eduardo, Schapira Anthony, Poewe Werner. *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press. P 225-240. 2009.
61. Mott S, Kenrick M, Dixon M et al. Sexual limitations in people living with PD. *Australasian Journal on Ageing*. 2005; 24: 196-201.
62. Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J. Urol* 2000;163:888-893.
63. American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
64. Berman JR, Goldstein I. Female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):404-416.
65. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Less AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2000; 68:423-428
66. O Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 536-9.
67. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S et al. New-onset heightened interest or drive for gambling, eating, shopping or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* 2007;21: 501-6

68. Quinn NP, Toone B, Lang AE et al. Dopa-dose dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
69. Shapiro MA, Chang YL, Munson SK et al. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Sep;12(6):392-5. Epub 2006 May 26
70. Mendez MF, O'Connor SM, Lim GT. Hypersexuality after right pallidotomy for Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Winter;16(1):37-40.
71. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 701-7.
72. Voon V, Hassan K, Zurowski M et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-7
73. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonist use with impuls control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63:969-73
74. Bostwick MJ, Hecksel KA, Stevens SR et al. Frequency of new-onset Pathologic compulsive Gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson Disease. *Mayo Clin Proc*.2009; 84(4): 310-316
75. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306-1312
76. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967, 17:427-442.
77. Erdoğan İN, Parkinson hastalarında dopamin disregulasyon ve punding sendromu, Uzmanlık tezi, Ankara 2007.

78. Bowers MB, Van Woert M, Davis L. Sexual behavior during L-dopa treatment for Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1971;127:1691-3.