



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN AGONİSTLERİ
İLE DEĞİŞEN KRONOTİPLERİN DÜRTÜ KONTROL
BOZUKLUKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem DEMİR BAY

Antalya 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN AGONİSTLERİ İLE
DEĞİŞEN KRONOTİPLERİN DÜRTÜ KONTROL
BOZUKLUKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem DEMİR BAY
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Gül ÖZBEY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya 2022

TEŞEKKÜR

Tezimi oluştururken tezimin her aşamasında bana bilgisi ,deneyimi ve her daim güler yüzüyle yol gösteren ve tezimin oluşmasında emeği çok büyük olan başta danışman hocam Doç. Dr. Gül zbey’e ,

Tez sürecim boyunca hastalarını benden esirgemeyen ve her zaman yardımcı olmaya alışan Prof. Dr. Sibel zkaynak hocama, hastalarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Fatma Genç ve Doç. Dr. Serkan zben hocalarıma,

Tıp fakültesi eğitimim süresince ve uzmanlık eğitimim sırasında bana birçok şey öğreten değerli hocalarıma, Prof Dr. Sadi zdem hocama, Prof. Dr. Coşkun Usta hocama, Prof. Dr. Arda Taşatargil hocama, Prof. Dr. Selvinaz Taşatargil hocama, Prof Dr. Nuray Erin Hocama, Doç. Dr. Cahit Nacitarhan hocama ve Yrd. Doç. Dr. Devrim Demir Dora hocama,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız ve işimi daha da çok severek yapmamı sağlayan tüm çalışma arkadaşlarıma ,

Beni yetiştirip bugüne getiren canım aileme , canım annem ,babama ,kız kardeşime ve her zaman destekçim ve en iyi arkadaşım olan canım eşim Serhat ve bana her gün yeniden yaşama enerjisi veren kızlarım Ayşe Melike ve Aylin Defne’ye,

Ayrıca tezime katılmayı kabul eden tüm hastalara en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

Şekiller Dizini

Çizelgeler Dizini

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1 PH Nedir? 2

2.2.PH Tarihçe 2

2.3 PH Epidemiyoloji 2

2.4 Semptomlar : Motor \ Motor olmayan Semptomlar 3

2.5 PH Patofizyoloji 11

2.6 PH Etiyoloji 14

2.6.1 Risk Faktörleri

2.6.2 Koruyucu Faktörler

2.7 PH Tedavi 17

2.8 Dürtü Kontrol Bozuklukları 22

2.8.1 DKB Tanım

2.8.2 DKB Epidemiyoloji

2.8.3.DKB Risk Faktörleri

2.8.4.DKB Patofizyoloji

2.8.5 DKB Kognitif Fonksiyonlar

2.8.6 DKB Uyku

2.8.7 DKB Tedavi

2.9. Sirkadiyen Sistem 34

2.9.1 Tanım: Kronotip nedir? Sirkadiyen Ritim
Nedir? Nasıl Değerlendirilir?

2.9.2 Parkinson Hastalığında Sık Görülen Uyku
Bozuklukları ve Kronotip Değişimleri

2.9.3 Antiparkinson İlaçlar ve Uyku Üzerindeki
Etkileri

3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 Hasta Grubu	
3.2 Yöntem	
3.3 Değerlendirme Ölçekleri	
3.4 İstatiksel Yöntem	
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA	76
6.SONUÇLAR	86
7.ÖZET	87
8.ABSTRACT	88
9.KAYNAKLAR	89
10.EKLER	108

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

A2AR antagonist	Adenozin Reseptör Antagonisti
ACC	Anterior Singulat Korteks
DR	Dopamin Reseptörü
DA	Dopamin Reseptör Agonisti
DAT	Dopamin Taşıyıcı Protein
DDS	Dopamin Disregülasyon Sendromu
DRT	Dopamin Replasman Tedavisi
DKB	Dürtü Kontrol Bozuklukları
FDA	Food and Drug Administration
GİAU	Gün içi Aşırı Uykululuk
HBS	Huzursuz Bacak Sendromu
Hsp70	Heat shock protein 70
Hsp40	Heat shock protein 40
ipGRH	ışığa duyarlı retinal ganglion hücreleri
KAB	Kompulsif alışveriş bozukluğu
KOMT İnhibitörleri	Katekol-O-Metiltransferaz İnhibitörleri
KYB	Kompulsif yeme bozukluğu
LC	Lewy Cisimciği
MAO	Monoamin Oksidaz
MAO-B İnhibitörleri	Monoamin Oksidaz-B İnhibitörleri
MDKBA	Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Anketi
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tertahidropiridin
MPP	1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidine

NSAİİ	Nonsteroidal Antiinflamatuvar ilaç
OFK	Orbitofrontalkorteks
PH	Parkinson Hastalığı
PK	Patolojik kumar
RAB1A	Ras ilişkili protein
REM	Rapid eye movement
RUB	Rem Uyku Bozukluğu
ROÜ	Reaktif oksijen ürünleri
SN	Substansiya Nigra
SNpc	Substansiya Nigra Pars Kompakta
SKN	Suprakiazmatik nukleus
TH	Tirozin Hidroksilaz
TBH	Travmatik beyin hasarı
UPDRS	Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Derecelendirme skalası
vmPFK	Ventromedial prefrontal korteks
VTA	Ventral-Tegmental alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.5.1 Braak evrelemesine göre hastalığın ilerleyişi	12
Şekil 2.7.1 Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetim Şeması	18
Şekil 2.8.1. Dürtü Kontrol Bozukluklarının bileşenleri	28
Şekil 2.8.2 PH'deki dopaminerjik denervasyon ve reseptör sensitivitesi	30
Şekil 2.8.3 Mezokortikolimbik yollar	31
Şekil 2.9.1 Moleküler Sirkadiyen Ritim kontrolü	36
Şekil 2.9.2 Sirkadiyen Ritim kontrolü	37
Şekil 2.9.3 Akşamcıl Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar	38

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Parkinson Hastalığında Semptomlar	5
Çizelge 3.1 Çalışmanın içleme-dışlama kriterleri	42
Çizelge 4.1 Sosyodemografik Ve Klinik Özellikler	46
Çizelge 4.2 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Ait Bilgiler	47
Çizelge 4.3 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Ait Bilgiler	48
Çizelge 4.4 Dürtü Kontrol Bozuklarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi	50
Çizelge 4.5 Dürtü Kontrol Bozuklarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi	51
Çizelge 4.6 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dürtü Kontrol Bozukları Üzerindeki Etkileri	52
Çizelge 4.7 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dürtü Kontrol Bozukları Üzerindeki Etkileri	53
Çizelge 4.8 Kronotiplerin Sosyodemografik Ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi	55
Çizelge 4.9 Kronotipler Arasında Dürtü Kontrol Bozuklarının Sıklıklarının Karşılaştırılması	56
Çizelge 4.10 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kronotipler Üzerindeki Etkileri	57
Çizelge 4.11 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kronotipler Üzerindeki Etkileri	58
Çizelge 4.12 Horne-Ostberg Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği İle Yapılan Spearman Korelasyon Analizi	59
Çizelge 4.13 Gündüz Uykululuğunun Sosyodemografik Ve	61

Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi	
Çizelge 4.14 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan	62
İlaçların Gündüz Uykululuğu Üzerindeki Etkileri	
Çizelge 4.15 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan	63
İlaçların Gündüz Uykululuğu Üzerindeki Etkileri	
Çizelge 4.16 Epworth Gündüz Uykululuğu Ölçeği	64
İle Yapılan Spearman Korelasyon Analizi	
Çizelge 4.17 Uyku Kalitesinin Sosyodemografik	66
ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi	
Çizelge 4.18 Parkinson Hastalığının Tedavisinde	67
Kullanılan İlaçların Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri	
Çizelge 4.19 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan	68
İlaçların Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri	
Çizelge 4.20 Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği İle Yapılan	69
Spearman Korelasyon Analizi	
Çizelge 4.21 Yaşam Kalitesinin Sosyodemografik ve	71
Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi	
Çizelge 4.22 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan	73
İlaçların Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri	
Çizelge 4.23 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların	74
Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri	

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) substansiya nigra'da kronik dejenerasyonla seyreden, kardinal motor (tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite) ve motor olmayan belirtilerle karakterli nörodejeneratif bir hastalıktır. PH'deki motor belirtilerin farmakolojik tedavisi dopamin replasman tedavisi (DRT) kullanımı ile yapılabilmektedir. Patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamasa da DRT kullanımı ventral striatal döngünün aşırı duyarlanmasına neden olarak ödül mekanizmaları bozulmasına neden olabilir ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) adı verilen, "kendine veya başkalarına zararlı bir dürtüye direnememe hali" olarak tanımlanabilen, kişinin hayat kalitesini azaltan, bakım verenlerin iş yükünü artıran yıkıcı davranış bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. PH'de oluşan DKB'ler için en önemli risk faktörü dopamin agonisti kullanımı olarak bildirilmiştir. Bunun yanında genç yaş, dürtüsel kişilik özelliği, yenilik arayışı, sigara ve alkol kullanım öyküsü DKB'nin görülme sıklığını artıran diğer faktörler arasında belirtilmektedir. Ayrıca PH'de hastalığın kendi patogenezi sürecinde oluşabildiği gibi, DRT'nde kullanılan dopaminerjik tedaviyle de uyku bozuklukları oluşabilmekte, gün içi aktivite ritmi olarak isimlendirilen sirkadiyen ritim bozulabilmektedir ve yine hastanın sabahçıl, akşamcıl ya da ara tip olarak sınıflandırılan kronotip özellikleri değişebilmektedir. Literatüre baktığımızda ise uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritim değişikliklerinin DKB ile ilişkisini inceleyen ve sirkadiyen ritim ile dopaminerjik sistem arasında karşılıklı etkileşim bulunduğunu ileri süren yayınlar bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı PH'de hastalığın kendi patogenezi ya da dopaminerjik agonistlerle değişebilen kronotiplerin, PH patogenezi ya da dopaminerjik agonistlerle oluşabilen DKB üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı Nedir?

PH substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların ölümüyle oluşan motor (bradikinezi, rijidite, tremor) ve motor olmayan (birçok organ sistemlerini tutabilen) semptomlar ile karakterize, dünya genelinde ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (1).

2.2. Tarihçe

PH ilk olarak hekim James Parkinson tarafından azalmış kas gücüyle birlikte istemsiz kas hareketleri, yürüyüşten koşma hızına geçme eğilimi, gövdede öne doğru bükülme olarak tarif edilmiş ve *shaking palsy* (titreyen felç) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra 1872 yılında Fransız Hekim Jean-Martin Charcot tarafından klinik özellikleri daha ayrıntılı tanımlanarak bradikinezi hastalığının kardinal semptomu olarak belirlenmiş, rijid ve akinetik form olarak 2 tip altında sınıflandırılmıştır. Ayrıca Charcot hastalık seyrindeki artritik değişiklikleri, otonom disfonksiyonu ve ağrıyı tüm detaylarıyla tanımlamış ve hastalığı daha önceden *shaking palsy* ya da paralizi ajitans olarak tanımlayan ilk kişi olan James Parkinson'un adıyla anılmasını önermiştir (2). Bundan yaklaşık 100 yıl sonra 1919'da hastalarda substansiya nigradaki hücre yıkımının, daha sonra 1957'de ise putaminerjik bir nörotransmitter olan dopaminin keşfiyle PH'nın tanımlanması ve tedavi çalışmaları hızlanmıştır (3).

2.3. Epidemiyoloji

Santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıkları arasında dünya genelinde ikinci sırada yer alan PH en sık görülen hareket bozukluğu hastalığıdır. Prevalansı dünya çapında genel popülasyonda %0,2, 60 yaş üstü popülasyonda %1 ve 80 yaş üzeri popülasyonda %3 olarak kabul edilmektedir (1). Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 60 olup (1), 50 yaş altındaki bireylerde nadir görülmektedir (4). PH'nın ana risk faktörü yaş olarak kabul edilmektedir. İnsidansı prospektif popülasyon çalışmaları

ya da vaka kayıt verilerinden yıllık ortalama 100.000’de 8-18 olarak belirlenmiş olup, ölümler tanıdan ortalama 15 yıl sonra meydana gelmekte ve çoğunlukla yaşa bağlı aspirasyon pnömonisine ya da düşmeye bağlı komplikasyonlara bağlı gelişmektedir (5). Erkek cinsiyet PH gelişimi için risk faktörü kabul edilmekte olup, erkeklerde kadınlara göre hem insidans hem de prevelans 1,5-2 kat daha fazla bulunmuştur. PH’nın başlangıç yaşı kadınlarda ortalama 2,1 yıl daha geç olarak saptanmıştır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, dopaminerjik nöron ölümünde östrojenin nöroprotektif rol oynayabileceğini öngörülmektedir. Ayrıca motor olmayan semptomlar erkeklerde kadınlara göre daha ağır seyredebilmektedir (1).

2.4. Semptomlar

PH’nın semptomları motor ve motor olmayan olmak üzere iki kısımda incelenebilir. (Çizelge 2.4.1) Kardinal motor semptomları arasında tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite yer alırken, motor olmayan semptomlar motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce görülebilmekte ve santral sinir sistemi başta olmak üzere, gastrointestinal ve genitoüriner sistemler gibi birçok organ sistemini etkileyebilmektedir (6). Fakat hastalar genellikle motor semptomlara odaklandıkları için motor olmayan semptomlarının farkında olmayabilirler. Bu nedenle hastalık genellikle ilk olarak motor semptomlarla teşhis edilir (5). PH’deki motor bozukluk ve disfonksiyonun değerlendirilmesi için bir dizi derecelendirme ölçeği kullanılmaktadır. Hoehn ve Yahr ölçeği ile UPDRS (Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Derecelendirme skalası) en sık kullanılan ölçeklerdendir. Hoehn ve Yahr ölçeğinde hastalar Evre 0 (belirti yok) ve Evre 5 (tekerlekli sandalyeye bağlı/yardım edilmediği sürece yataktan kalkamaz) arasında değer alır (7),(8). UPDRS ise engellilik ve motor fonksiyonlardaki bozulmayı değerlendirmek için oluşturulmuş ölçeklerdendir (7), (9). Hastalığın tanısı öykü ve fizik muayeneye dayanmaktadır (5). Öyküde motor ve motor olmayan semptom varlığı sorgulanmalıdır. Birinci derece aile yakınlarında PH varlığı tanıyı güçlendirebilir (10). Klinik tanı kriterleri arasında hastalarda Parkinsonizm tablosu olarak tanımlanan bradikinezi ile istirahat tremoru ve/veya rijidite bulunması gerekmektedir. Ayrıca Parkinson tanısını klinik olarak doğrulamak için hastalarda en az 2-4 destekleyici kriterin daha bulunması gereklidir. Bunlar; (1) istirahat tremoru, (2) dopaminerjik tedaviyle dramatik

iyileşme görülmesi (karbidopa-levodopa), (3) levodopa indüklü diskinezi varlığı (4) koku kaybı ya da iodin-123-meta-iodobenzilguanidin ile yapılan miyokardiyal sintigrafide kardiyak denervasyon kaybıdır (11).

2.4.1 Motor Semptomlar

Motor semptomlar çoğunlukla vücudun tek tarafında başlar, kontralateral semptomlar ise birkaç yıl içinde ortaya çıkar ve postür bozulmaya başlar. Hastalarda dişli çark fenomeni olsun veya olmasın aksiyal ve ekstremitte rijiditesi, öne doğru eğilerek yürüme eğilimi ve yürürken kolda katılık bulunur. Bradikinezi (hareketlerde progresif yavaşlama), ifadesiz yüze (hipomimi) yol açabilir ve el yazısının genlikleri küçülür (mikrografi). Hastaların yaklaşık %80'inde ekstremitte titremesi bulunur ve bu semptom genellikle istirahat halindeki bir el titremesi şeklinde ortaya çıkar. Bacaklarda da ara sıra titreme görülebilir (12). Yürüme bozuklukları arasında ayak sürüme, denge kaybına ve düşmelere yol açabilen, adımların giderek küçülmesi ve hızlanması yer alır. Hastaların dörtte biri ile %60'ı genellikle hastalık başlangıcından birkaç yıl sonra hareketlerde donma yaşar (13). Postural stabilite erken veya geç dönemde etkilenebilir, düşmelere ve yaralanmalara neden olabilir. Oral motor bozukluklar yaygındır. Konuşma bozuklukları hastaların yarısından fazlasında çok sessiz ve aceleci konuşma olarak bildirilmiştir (14). Yutma sorunları %40-80 arasında saptanmış olup hastaların dörtte biri ağızdan istemsiz tükürük damladığını bildirmektedir (15).

Bradikinezi

Hastalığın kardinal semptomlarından bradikinezi hareketlerde yavaşlama olarak tanımlanmaktadır, diğer hastalıklarda da görülebilmesine karşın PH'nın en karakteristik klinik özelliğidir. Bradikinezi, bir bazal gangliyon bozukluğu semptomudur ve planlama, hareketi başlatma, yürütücü fonksiyonlar ile ardışık, eşzamanlı görevleri gerçekleştirme ile ilgili zorlukları kapsar (16).

Çizelge 2.4.1 Parkinson Hastalığında Semptomlar

Motor Semptomlar	
<i>Bradikinezi</i>	Tekrarlayan hareketlerde yavaşlama ve progresif küçülme (hipokinezi), (örneğin, işaret parmağı ve baş parmağına dokunmak, yumruğu açıp kapamak)
<i>Rijidite</i>	Dişli çark fenomeni olsun veya olmasın bir eklemde pasif hareketine (örneğin dirsek, bilek) muayene eden tarafından istemsiz, hızdan bağımsız direnç
<i>Dinlenme tremoru</i>	Tam dinlenme halindeki bir uzuvda, uzuv uzatıldığında geçici olarak kaybolan ve daha sonra geri dönen (yeniden ortaya çıkan titreme) ve hareket sırasında mevcut olmayan 4 ila 6 Hz'lik bir titreme
<i>Postural instabilite</i>	Bir kişinin yürüme veya ayakta durma gibi duruşları değiştirme veya koruma yeteneğini etkileyen denge bozukluğu; tipik olarak geç bir Parkinson hastalığı özelliği
Motor Olmayan Semptomlar	
<i>Koku kaybı</i>	Koku alma duyusunda azalma veya yokluk (hiposmi)
<i>Uyku bozuklukları</i>	Uykuda Hızlı göz hareketi bozukluğu, gündüz uykululuk, uyku-sürdürme sorunları ,uykusuzluk belirtileri
<i>Otonom disfonksiyon</i>	Kabızlık, gecikmiş mide boşalması, idrar aciliyeti ve sıklığı, erektil disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, kan basıncı değişkenliği
<i>Psikiyatrik semptomlar</i>	Depresyon, anksiyete, apati, psikoz
<i>Bilişsel semptomlar</i>	Genellikle başlangıçta dikkat, yürütme ve görsel-uzaysal işlevleri etkileyen hafif bilişsel bozukluk veya demans
<i>Diğer</i>	Yorgunluk, hipofoni (sesin yumuşaması), siyalore, yutma güçlüğü

Genellikle ilk olarak günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede, hareketlerde ve tepki sürelerinde yavaşlama olarak bulgu verir (17),(18). İnce motor kontrol gerektiren düğme ilikleme, mutfak eşyalarını kullanma gibi görevlerle ilgili zorlukları içerebilir. Bradikinezinin diğer belirtileri arasında spontane hareketler, el ve kolda hareket kaybı, yutma bozukluğu nedeniyle salya akması (19), mono tonik ve hipofonik dizatri, yüz ifadesi kaybı (hipomimi), göz kırpmada azalma, yürürken ve kol salınımında azalma sayılabilir. Bradikinezi tanınması en kolay semptomlardan biri olduğu için nörolojik muayeneyle kolay saptanabilir. PH'nın diğer semptomlarında olduğu gibi bradikinezi duygudurumla ilişkilidir. Örneğin immobil bir hasta heyecanlandığında bir topu yakalama gibi hızlı hareketleri yapabilir ya da birisi yangın diye bağırdığında aniden koşabilir. *Kinezi paradoksiya* olarak adlandırılan bu fenomen motor hareketleri gerçekleştirmenin mümkün olduğunu fakat dışarıdan bir tetikleyici (yüksek bir ses, marş, bir engeli atlamayı gerektiren görsel bir işaret) olmaksızın hareketleri gerçekleştirmede zorluk yaşandığını göstermektedir (19).

Tremor

İstirahat tremoru PH belirtileri arasında en yaygın olanıdır. Titremeler unilateral olup, 4 ile 6 frekans arasında meydana gelir. Hemen hemen her zaman ekstremitenin distal kısmında belirgindir. El titremeleri supinasyon-pronasyon hareketi şeklindedir ve "*pill-rolling*", hap yuvarlama ya da para sayma hareketi olarak tanımlanır. PH'de istirahat tremoru dudaklar çene, bacaklarda da gözlenebilir, ancak esansiyel tremorun aksine, nadiren sesi etkiler. Karakteristik olarak, istirahat tremoru hareketle ve uyku sırasında kaybolur. PH'de görülen istirahat tremoru, esansiyel tremordan genç başlangıç yaşı, hareketle artması dinlenme ile azalması, pozitif aile hikayesi, frekans aralığı (5-10 Hz) gibi bazı özellikleri ile ayrılmaktadır (19). Birçok yayında esansiyel tremorun PH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (20). Ayrıca hastalarda daha belirgin ve engelleyici olabilen postural tremor da hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir (21),(22). Postural tremor öyküsü olan bazı hastalarda Parkinson tremoru ya da diğer belirtiler başlamadan 10 yıllar önce esansiyel tremor bulunmaktadır.

Rijidite

Rijidite kaslarda direnç artışı olarak tanımlanmaktadır. Rijiditeye genellikle dişli çark fenomeni eşlik eder ve özellikle altta yatan tremor ile ilişkilidir, ekstremitenin pasif hareketleri (fleksiyon, ekstansiyon ya da rotasyon) süresince devam eder. Proksimal (boyun, omuz, kalçalar) veya distalde (bilek, ayak bileği) ortaya çıkabilmektedir (19). Pekiştirici manevra olarak bilinen Froment manevrası (kontralateral ekstremitenin istemli hareketi) ile rijidite artırılarak hafif rijidite vakalarının yakalanması sağlanabilir. Rijidite genellikle ağrıyla ilişkilidir (23). Ağrılı omuz PH'nın en sık belirtilerinden biri olmasına karşın artrit, bursit, rotator cuff yaralanmasıyla karışabilir (19).

Postüral Deformiteler

Boyun ve gövdenin rijiditesi (aksiyal rijidite) postürün bozulmasına neden olur (anterokollis, skolyoz). Postüral deformiteler boyunda, gövdede, dirseklerde, dizlerde fleksiyona neden olabilir ve rijidite ile ilişkilidir. Postürde eğilme genellikle geç yaşta ortaya çıkar. Bazı hastalarda striatal el, striatal ayak parmağı gibi ekstremita deformiteleri gelişebilir. Striatal elde ellerin ulnar deviasyonu, metakarpofalangeal eklemlerin, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonuna neden olur. Striatal ayak ise ayak parmaklarının ekstansiyonu veya fleksiyonudur (24),(25). Diğer iskelet anomalileri ise boyun fleksiyonu (düşük boyun-eğik omurga), gövde fleksiyonu (kaptokormi) ve skolyozdur (26),(27). Semptomlar otururken, supin pozisyonda uzandığında ya da gövdesini bir yere dayadığında hafiflemekte, yürürken ise şiddetlenmektedir (27).

Postural İnstabilite

Postural reflekslerin kaybına bağlı gelişen postural instabilite genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür. Çekme testi hastanın omuzlarından hızlı bir şekilde geriye veya ileriye doğru çekilerek yapılır ve sırasıyla hastanın geriye ve ileriye itme derecesini değerlendirmek için kullanılır. Geriye doğru iki adımdan fazla atma veya herhangi bir postural yanıtın olmaması postural reflekslerin kaybı

olarak değerlendirilir (19). Postural instabilite düşmelerin en yaygın nedenlerindendir ve kalça kırığı riskini önemli ölçüde artırır (28).

Donma

Motor blok olarak da adlandırılan donma, bir akinezi şeklidir ve hastalığın en sık iş görmezliğe neden olan semptomlardan biridir. Donma, PH'nın karakteristik bir özelliği olmasına rağmen, tüm hastalarda bulunmayabilir (29). En sık olarak bacakları etkiler, ancak kollar ve göz kapakları da tutulabilir (30). Tipik olarak ani ve geçici hareket edememe şeklinde ortaya çıkar (genellikle 10 sn.), yürümeye başlarken tereddüt etme (tereddüt etmeye başlama) veya belirli durumlarda (örneğin, dönme veya dar bir geçitten geçme, yoğun caddeleri geçme, bir hedefe yaklaşma) ayakları aniden hareket ettirememesi olabilir. Donma, önemli sosyal ve klinik durumlarla ilişkilidir ve düşmenin yaygın sebeplerinden biridir (29).

2.4.2 Motor Olmayan Semptomlar

Parkinson tanılı bireylerde motor olmayan semptomlar tipik olarak motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce başlar. Fakat hastalar genellikle bu semptomların farkına varmazlar. Bu bulgular Parkinson'a spesifik olmayıp motor semptomlarla birlikte bulunduklarında tanıyı desteklemektedir (10). Motor olmayan semptomlar genel olarak otonom disfonksiyon, uyku bozuklukları, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar ve duyuşsal semptomlar olarak sınıflandırılabilir (15).

Otonom Disfonksiyon

Otonom disfonksiyon tanıdan yıllar önce veya hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkabilir veya ilaçlar tarafından indüklenebilir (31). Otonom disfonksiyona hem merkezi hem de periferik postganglionik otonom sinir sistemi tutulumu eşlik eder (32). Hastaların yaklaşık %30-40'ını etkileyen ortostatik hipotansiyon, ayakta ya da baş aşağı 60° eğimle 3 dakika beklemeye, sistolik kan basıncında 20mmHg>, diastolik kan basıncında ise 10 mmHg> düşüş olarak tanımlanmaktadır. Dik duruşa

geçildiğinde beyinde hipotansiyonla indüklenen hipoperfüzyon görme bozukluklarına, bilişsel bozukluklara hatta bilinç kaybına neden olabilir. Gastrointestinal semptomlar yaygındır. Gastrointestinal sistemin mobilitesinde yavaşlamayla, postprandial dolgunluk ve gastrik retansiyon gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Kabızlık hastaların %70-80'inde en yaygın görülen gastrointestinal semptomdur (33). Hastalar ayrıca rektal sfinkter disfonksiyonu nedeniyle rektum boşaltımında zorluklar yaşayabilir (34). İdrar kontrol bozuklukları arasında idrar sıklığında artış, sıkışma hissi ve inkontinans görülebilir (32). Sık noktüri hastaların %60'ı tarafından bildirilmiştir ve detrüsör aşırı aktivitesinden kaynaklanmaktadır (35). Eretil disfonksiyon erkeklerde yaygındır (36). Hastalarda aşırı terleme (hiperhidrosis) gibi otonom dermatolojik semptomlar görülebilir. İlerlemiş hastalıkta aşırı tükürük sekresyonuna rağmen hastalığın ilk evrelerinde ağız kuruluğu gözlenmektedir (37).

Uyku Bozuklukları

PH'nın nöropatolojisinin fizyolojik uyku döngüsü sırasında yer alan sistemleri ve nörotransmitterleri etkileyebildiği bilinmektedir. Polisomnografik bulgular PH'de sağlıklı kontrollere göre uyku dalgalarının yapısında değişiklik olduğunu gösterilmektedir. Ayrıca, PH ile ilgili farklı semptomların tedavisinde kullanılan ilaçlar gece uykusunu bozabilmektedir (38). PH'de hastaların yaklaşık üçte ikisinin etkilendiği çeşitli uyku bozuklukları ortaya çıkabilir (39). Parçalanmış uyku, uyku bozuklukları arasında en yaygın olanıdır (40). Uyku çalışmaları, hastaların gece sık uyanma eğilimi gösterdiğini ve daha yüzeysel uyuduğunu göstermiştir (41). Yatakta dönme, noktüri, nokturnal tremor ve depresyon da parçalanmış uykuya neden olabilir (42). Hastaların %50'sinde aşırı gündüz uykululuğu (38) meydana geldiği ve kısmen dopaminerjik ilaçlar tarafından indüklendiği tahmin edilmektedir (43). PH'de uyku bozukluğu sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedir. Hastalar canlı rüyalar görür, gece rüya görürken çırpınma ve tekmelemeyi içeren REM uyku bozukluğu davranışları gösterirler. Uyku bozukluklarının PH'deki sıklığı %27-32 olarak bildirilmiştir, ancak semptomlar motor semptomlardan yıllar veya on yıllar önce ortaya çıkabilir (38),(44). Uykuda periyodik bacak

hareketlerinin görüldüğü huzursuz bacak sendromu da PH hastalarında kontrollere göre daha sık gözlenmektedir (15). Uyku sırasında solunumun ani durmasına neden olan uyku apnesi de PH'de oluşabilen uyku bozuklukları arasında yer alır (15). Dopaminerjik tedavi alan hastalarda genel uyku hali olmadan ani uyku atakları meydana geldiği bildirilmiştir. Dopaminerjik ilaçların neredeyse hepsinin uyku ataklarını indükleyebildiği bilinmektedir (15).

Nöropsikiyatrik Semptomlar

Nöropsikiyatrik semptomların hastaların üçte biri ile %40'ında meydana geldiği bildirilmektedir (45). PH'de amigdala ve hipokampüste oluşan nöropatolojik değişikliklerin de bu bulgulara sebep olabileceği düşünülmektedir (46). Hemen hemen tüm anti-parkinson ilaçların halüsinasyonlara ve psikoza neden olabileceği bildirilmiştir, fakat ilaç tedavisi öncesinde de hastalarda görsel halüsinasyonlar bulunabilmektedir (47). Halüsinasyonlar genellikle insan resimleri, küçük hayvanlar, nesneler şeklinde olup, birden fazla içerik olarak da görülebilir. Görüntüler tanıdık gelebilir veya gelmeyebilir. Saniyelerden dakikalara kadar sürer ve gün içinde tekrarlayabilirler (48). Demansı olmayan hastalar genellikle iç görülerini kaybetmezler ve halüsinasyonlar genellikle çok şiddetli değildir. Daha nadir görülen halüsinasyonlar koku alma (49), işitsel (50) ve dokunsal (51) olabilmektedir. Dopaminerjik tedavi dozu kadar hastalığın şiddeti, kognitif bozulma, depresyon, ileri yaş, görme keskinliğinde azalma da halüsinasyonlarla ilişkilidir (48). İleri evrelerde paranoid illüzyonlar gelişebilir (46). Psikoz yüksek ilaç dozları, ileri yaş, bilişsel bozulma ya da depresyon öyküsüyle ilişkili olabilir (52). Dopaminerjik tedavi öfori\hipomani, yürütücü işlevlerde azalma, hiperseksüalite, istifçilik, *punding* ve riskli davranışları indükleyebilir (53). Riskli davranışlar kumar oynama, hızlı araba kullanma ya da aşırı para harcama şeklinde ortaya çıkabilir. Bu riskli davranışlar dopamin disregülasyon sendromu (DDS) ya da dürtü kontrol bozuklukları (DKB) adı altında toplanırlar (54). Bu semptomlar dopaminerjik tedavi yükü ve dopamin reseptör agonistleri kullanımı ile ilişkilidir (53). DDS genç başlangıçlı erkeklerde daha yaygındır (55). Kognitif bozulma ve demans PH'de erken ya da geç dönemde yaygın olarak görülebilmektedir. Erken

dönemde yürütücü fonksiyonların bozulduğunu gösteren semptomlar arasında planlama, organizasyon ve hedef odaklı davranışlarda bozulmalar yer alır. Visüospasyal disfonksiyon, konuşmanın akıcılığında bozulma ve hafıza kaybı da gözlemlenebilir (46). Demansın progresyonu kortikal beyin yapılarındaki nöropatolojik değişikliklerle korelasyon göstermektedir (56). Anksiyete ve depresyon da PH’de yaygın görülen semptomlar arasında yer almaktadır. Anksiyete dopaminerjik tedaviyle ortadan kalkabilmektedir. Fakat hastalığın ilerleyişi boyunca sürekli ya da tekrarlayan şekilde ortaya çıkabilir.

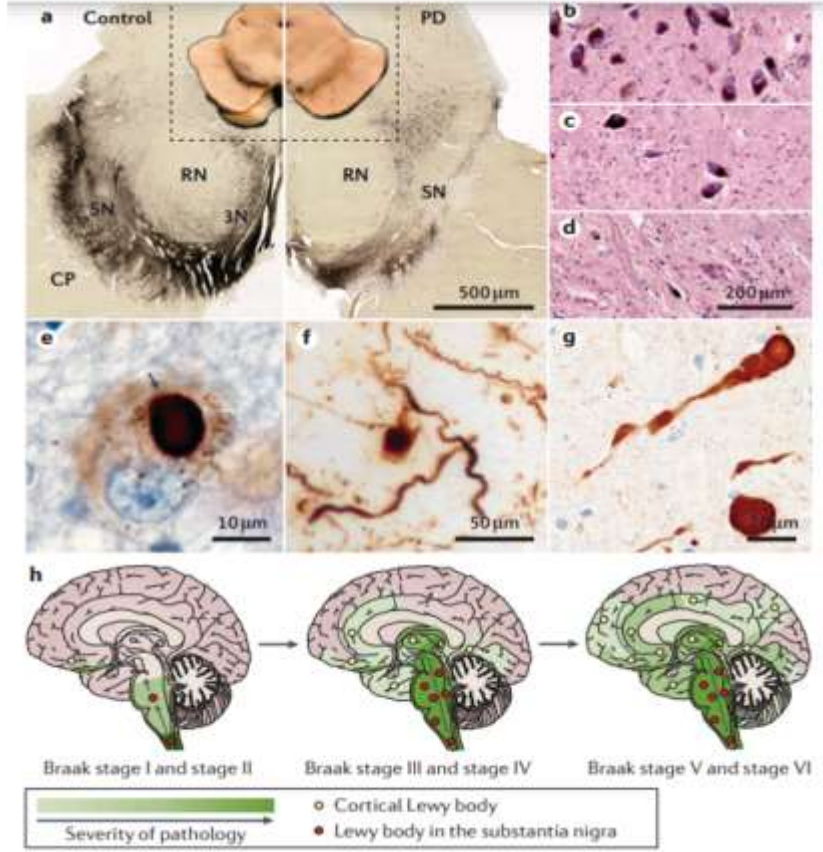
Duyusal semptomlar

Duyusal semptomlar PH’de yaygın olarak görülebilmektedir. Koku kaybı ya da koku almada azalma hastaların %80’inde bulunmaktadır ve genellikle motor semptomlar başlamadan yıllar önce hastalarda mevcuttur (57). Vücutta belirsiz anormal duyumlar algılanabilir ve bu duyumlar tedaviye bağlı olarak dalgalanma gösterebilir (58). Ağrı hastaların %40-85’inde bildirilmiştir (59). Ekstremitte ağrıları sıktır, fakat oral, torakal, abdominal ya da genital bölgelerde de meydana gelebilir (60). Kas-iskelet, radiküler-nöropatik, distonik, santral, nöropatik olmak üzere beş çeşit ağrı tanımlanmıştır. Ayrıca ağrı ilişkili huzursuzluk da (akatzizi) görülür (61). Kas iskelet ağrılarına ileri yaş grubunda sık rastlandığından her zaman PH ile ilişkili olmayabilir.

2.5 Patofizyoloji

PH’nın karakteristik patolojik bulgusu nöronlardaki yaygın Lewy cisimcikleridir (LC). LC α -sinüklein agregatlarından oluşan nöronal inklüzyon cisimcikleridir. Bu protein agregatları PH’de substansiya nigradaki dopaminerjik nöron ölümünden sorumlu tutulmaktadır (5). Ayrıca hastalığın başlangıcından beri substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlar dışında santral ve periferik otonom sinir sisteminde yer alan diğer birçok nöron topluluğu da dejenerasyona uğramaktadır (62). PH oluşum mekanizmalarında en çok benimsenen hipotez Braak hipotezidir (Şekil 2.1.). Bu hipoteze göre PH’nın ilk evreleri olan Evre 1-2’de hastalık medulla ve olfaktor bulbusla sınırlıdır. Bu erken patolojik değişiklikler

hareket hastalığı meydana gelmeden önceki motor olmayan semptomlardan (REM uykusu paralizisi, uyku sırasında istemsiz hareketler, koku almada azalma) sorumlu tutulmaktadır.



Şekil 2.5.1 Braak evrelemesine göre hastalığın ilerleyişi (62)

İleri evrelerde (Evre 3-4) patoloji substansiya nigra pars kompakta ve diğer orta beyin ve bazal ön beyin yapılarına ilerler. Substansiya nigradaki dopaminerjik hücre ölümü %50-70'lere ulaştığında ise klinik olarak motor semptomlar oluşmaya başlar. Bu alanlardaki patolojik değişiklikler PH'nın motor semptomlarından sorumlu tutulmaktadır ve hastalar genellikle bu evrede tanı almaktadır. En son evrelerde (Evre 5-6) ise patoloji serebral kortekse ilerler ve kognitif bozukluklar ve halüsinasyonlar görülmeye başlanır (5). Yani Lewy patolojisi başlangıçta kolinerjik ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarında ve koku alma sistemindeki nöronlarda meydana gelirken, hastalığın ilerlemesiyle limbik ve neokortikal beyin bölgelerinde de görülmeye başlanır (62). PH'nın sıklıkla sporadik formu görülmesine rağmen olguların %5-10'i kalıtsal formdan oluşmaktadır. Hastalığın kalıtsal formunda altta

yatan mekanizmalar, PH patogenezi için ipuçları sağlamıştır (62). PH'nın altında yatan mekanizmaları, epidemiyolojik çalışmalar, genetik çalışmalar, otopsi analizleri, in vitro ve in vivo araştırmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Protein agregasyonunu indükleyen protein homeostaz bozuklukları ve mitokondriyal disfonksiyon (bozulmuş biyoenerjetik ve oksidatif stres) SNpc'daki nöron kaybının temel nedenleri olarak belirlenmiştir. PH'nın ortaya çıkış mekanizmaları arasında genetik mutasyonlar, dopamin disregülasyonu, Ca^{++} kanal aktivitesinin değişmesi ve nöroinflamasyon da yer alır (63).

2.5 Parkinson Hastalığının Gelişiminde Etkili Mekanizmalar

Protein Homeostazi

Protein homeostazi (ubikuitin-proteaz, şaperon aracılı süreç ve otofaji sistemi gibi), bozulmuş olan proteinin hızlıca tespiti sonrasında onarılması veya ortadan kaldırılması için hücrenin kendi denetleme mekanizmalarıyla gerçekleştirilmektedir (64),(65). Bu denetim sırasındaki aksamalar hücredeki proteinleri etkiler ve hücrenin denetim mekanizması bozulur. Fizyolojik şartlarda denetim mekanizmalarında kullanılan proteinler, α -sinüklein ile doğal olarak etkileşirler. Fakat 129. aminoasit olan serin'den fosforile olmuş α -sinüklein ya da α -sinükleinin bazı mutasyonları denetim mekanizmalarının başarısızlığıyla sonuçlanır. Sonuç olarak α -sinüklein Lewy cisimciklerinde birikir ve hücrede işlevsel olarak kullanılamaz hale gelir (66). α -sinüklein agregasyonu, Hsp70 ve Hsp40 gibi mekanizmaları bozarak hücresel denetimi bozabilir (67). Benzer şekilde, α -sinükleinin yanlış katlanması da agregasyona neden olur (68). Yani α -sinükleinin doğal yapısındaki değişiklikler Lewy cisimcikleri patolojisine neden olarak, SNpc nöronlarında dejenerasyona da neden olur. Ayrıca α -sinüklein agregasyonu, RAB1A proteinini inhibe ederek hücrede otofaji bozukluklarına ve proteazom kompleksi inhibisyonuna ve dopaminerjik nöronlarda ölüme neden olabilmektedir (69),(70).

Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres

Dopaminerjik nöronlar mitokondriyal reaktif oksijen ürünlerine (ROÜ) oldukça duyarlıdır (71). PH'de beyinde bulunan dopamin, dopamin kinonları oluşturmak üzere ya kendi kendine oksidasyon ya da mitokondriyal dış zarına bağlı monoamin oksidazlar (MAO) ile MAO-A (nöronlarda) ve MAO-B (glia'da) ile serbest radikaller oluşturmak üzere oksitlenir. Dopaminin oksidasyonu sonucu oluşan ürünler, aminokromlar oluştururlar ve süperoksit radikalleri üretecek kadar reaktiftirler (72). ROÜ birikiminin hücrel komponentlerde yaygın hasara neden olduğu bilinmektedir (73). PH beyin dokularının postmortem histolojik incelemelerinde mitokondriyal disfonksiyonun gösterilmesi ile oksidatif stresin PH oluşumunda ana patolojik mekanizmalar arasında yer aldığı kabul edilmiştir (74), (75). PH beyin dokularının postmortem mitokondriyal elektron taşıma zinciri bileşenlerinin kantitatif ölçümünde, diğer kompleksler değişmeden kalırken kompleks I'in 8 kDa'luk alt biriminde %34'lük bir kayıp olduğu ortaya konulmuştur (73). Ayrıca gerçekte bir toksin olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tertahidropiridin (MPTP) maruziyetinin geri döndürülemez mitokondriyal kompleks I inhibisyonuna neden olarak PH'ye benzer bir klinik oluşturması, mitokondriyal disfonksiyonun PH patogenezinde rol oynadığını doğrulamıştır (76),(77). MPTP veya rotenon gibi kompleks I inhibitörleri ile deneysel hayvan modellerinde mitokondriyal kompleks I aktivitesinin kaybıyla indüklenen dopaminerjik nöron dejenerasyonu ile PH'nın klinik özellikleri deneysel olarak oluşturulabilmektedir (78).

2.6 Etiyoloji

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi PH'nın etiyolojisi de çevresel ve genetik faktörlerin ortak etkisine bağlanmaktadır. Genetik alt yapı, pestisit ve ağır metal maruziyeti, kuyu suyu kullanımı, çiftçilik, kafa travması öyküsü de dâhil olmak üzere PH için çeşitli risk faktörleri belirtilmiştir (79). Kafein ve sigara içiciliği, alkol tüketimi, NSAİİ kullanımı, statinler, Ca⁺⁺ kanal blokörleri, hiperürisemi, egzersiz ise koruyucu faktörler arasında yer almaktadır (1).

2.6.1 Risk Faktörleri

Pestisitler

1-metil-4-fenil-1.2.3.6-tetrahidropiridinin (MPTP) yan ürünü olan sentetik opioid 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidine (MPP+) dönüşümüyle klinik olarak PH benzeri bir olgunun tespit edilmesi çevresel toksinlerin dopaminerjik hücreler üzerinde zararlı etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Yapıcı MPTP'ye benzeyen pestisitlerden paraquat ve rotenon da PH patogenezinde şüpheli bulunmuştur (1).

Mesleki faktörler

Bazı çalışmalar, çiftçilikle uğraşmanın PH riskini arttırdığını göstermektedir. Fakat bu sonucun pestisit maruziyetinden mi yoksa yaşam şartlarından mı kaynaklandığını söylemek zordur. Madencilik, özellikle ağır metallere maruziyet PH için risk faktörleri arasında görülmektedir. Sanatla uğraşmak ise PH için koruyucu bir faktör olarak gösterilmektedir (1).

Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBH) yaşayan kişilerde geç dönemde PH gelişebilmektedir. TBH'nın beyinde inflamasyon, metabolik düzensizlik ve protein birikimini tetikleyerek PH gelişimini başlattığı ya da hızlandırdığı düşünülmektedir (80). Literatürde bu korelasyonla ilişkili tıbbi kayıtlardan yapılan çalışmalarda TBH yaşayan kişilerde hayatın geç dönemlerinde PH oluşma olasılığı daha yüksek bulunmuşken, anket çalışmalarında PH ile TBH oranı arasında ilişki gösterilememiştir. Sonuçlardaki çelişkiler PH'nın da denge bozukluklarına sebep olabileceği ve hastaların geriye yönelik taranması sırasında hatırlama yanlılığı oluşabileceğine bağlanmıştır (81).

2.6.2. Koruyucu Faktörler

Kafein

Kafeininin dopaminerjik hücrelerde nöroprotektif etkisiyle ilgi çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve deneysel çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kafein tüketimi ile PH riskinin azaldığı görülmüştür. Kafein glutamerjik eksitoksisiteyi modüle ederek nöroinflamasyonu azaltsa da esas nöroprotektif etkisini adenosin reseptörlerini inhibe ederek oluşturur. Ayrıca kafeinin PH patogenezinde otofajiyi düzenleyerek (kafeinin metabolizma ile ilgili etkisi) ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek (bağırsakta kafeinin doğrudan etkisi) koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. 2019 yılında A2AR antagonisti (Adenosin reseptör antagonisti) olan istradefilin FDA tarafından onaylanarak Amerika Birleşik Devletleri'nde PH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (82).

Sigara

Sigara kullanımıyla PH riskinin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Mekanizması nikotinin striatumda nikotinik kolinerjik reseptörler ile dopaminerjik nörotransmitter sisteminin yakın anatomik komşuluğuna bağlanmaktadır. Nikotin ve reseptörleri striatal aktivite ve dopaminerjik sistem üzerinden davranışların düzenlenmesinde anahtar rol oynayabilmekte ve dopamin salıverilişini düzenleyebilmektedir (83). Bununla birlikte, literatürde hastalardaki düşük dopamin seviyelerinin sigarayı bırakmayı kolaylaştırabileceği ve sigara bağımlılığını azaltacağını savunan görüşlerde yer almaktadır. Bu teori prodromal PH'nın sigara bağımlılığına karşı koruyucu olabileceğini savunmaktadır (1).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Deneysel çalışmalar nöroinflamasyonun PH'de nöron ölümüne neden olabileceğini göstermiştir. Nöroinflamasyonun azaltılmasının PH için nöroprotektif olabileceği düşünülmektedir. NSAİİ'lerden en çok ibuprofenin PH riskini azalttığına dair veri bulunmaktadır (1).

Alkol

Alkol tüketimi ve PH riski arasında literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Genel olarak orta düzey alkol tüketimi PH riskini arttırırken, vaka kontrol çalışmalarında alkol tüketiminin PH riskini azalttığı yönünde bulgular da mevcuttur (1).

Statinler

Statinlerin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve PH için potansiyel nöroprotektif ilaçlar olabilecekleri hipotezler arasındadır. Statin kullanımıyla PH arasındaki ilişkiyi inceleyen iki büyük kohort çalışmasında düzenli statin kullanımıyla PH riskinin azaldığı bildirilmiştir (1).

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokajının deneysel modellerde dopaminerjik nöronları eksitotoksisteden koruyabileceği gösterilmiştir. Faz 3 denemelerine devam edilmektedir (1).

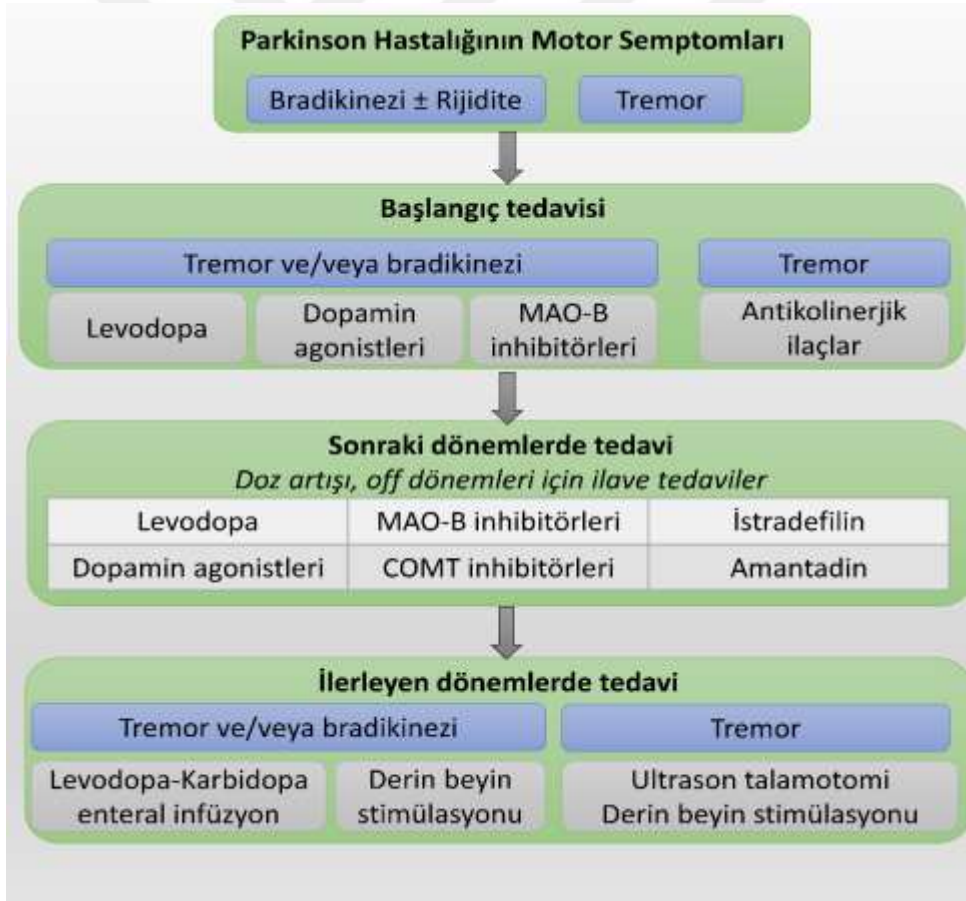
Egzersiz

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PH'deki motor olmayan semptomların egzersiz ile iyileşeceğini göstermiştir. 2013-2015 yılları arası yapılmış randomize kontrollü çalışmada egzersizin PH'de işlevsellik üzerinde faydaları olduğu da vurgulanmıştır (1).

2.7 Tedavi

Hastalığa karşı kesin nöroproteksiyon sağlayan bir ilaç bulunmadığından mevcut farmakoterapiler semptomları hafifletmeye yöneliktir (Şekil 2.7.1). Farmakoterapide ilaç seçimi kısa ve uzun dönem etkiler değerlendirilerek karar verilmelidir. Hafif bulguları olan hastalar sıklıkla semptomatik tedavi olmaksızın

işlevselliklerini yeterli derecede sürdürebilirler. Tedavi seçiminde hastanın beklentileri, işlev kaybının düzeyi, çalışabilirlik düzeyi, ilaçların etkililik ve güvenilirlikleri, önceki tedavilere yanıt oranları değerlendirilir. Hasta fonksiyonel ve genç ise tedaviye genellikle ilk olarak monoterapi ya dopaminerjik olmayan bir ilaç ya da bir dopamin agonisti ile başlanmalıdır. PH ilerleyen bir hastalık olduğu için, zaman içinde farmakoterapide ayarlamalar gerekir. Daha fazla semptomatik rahatlama istendiğinde veya ileri yaştaki hastalarda levodopa tedavisi düşünülmelidir. Motor dalgalanma gelişirse, bir COMT inhibitörü veya MAO-B inhibitörü eklenmesi gerekebilir. Levodopaya bağlı diskinezi tedavisi için amantadin eklenmesi bir seçenektir. Şiddetli motor komplikasyonlar ya da ek tedaviye ihtiyaç duyulduğunda cerrahi tedavi tercih edilebilir (84).



Şekil 2.7.1 Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetim Şeması

Levodopa

Dopamin öncüsü olan levodopa, PH'nın semptomatik tedavisi için en etkili ilaçtır. Levodopanin PH tedavisinde kullanımı 1970'lerde FDA (Food and Drug Administration), tarafından onaylanmıştır. Levodopa genellikle bir l-amino grup asit dekarboksilaz inhibitörü (karbidopa veya benserazid) ile kombine edilerek kullanılır. Levodopanin l-amino grup asit dekarboksilaz inhibitörü ile kombine edilmesi, periferde dönüşen dopaminin bulantı gibi yan etkilerini azaltır ve levodopanin santral sinir sistemindeki biyoyararlanımını artırır. Santral sinir sisteminde levodopa l-amino asit dekarboksilaz tarafından dopamine dekarboksilatlandıktan sonra postsinaptik nöronların D1 ve D2 reseptörlerini uyarmak üzere presinaptik nöronlarda depolanır. Dopamin aktivitesi, dopamin taşıyıcı protein vasıtasıyla presinaptik nörona geri alınarak sonlandırılır. MAO (Monoaminooksidaz) ve KOMT (Katekol O Metil Transferaz) enzimleri de dopamini inaktive eder. Bu enzimlerin inhibitörleri bu nedenle kullanılmaktadır. Uzun süreli levodopa tedavisi çeşitli motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskinezi) neden olabilmektedir (84).

Monoamin Oksidaz-B İnhibitörleri (MAO-B İnhibitörleri)

İki selektif MAO-B inhibitörü (selejilin, rasajilin) PH tedavisinde kullanılmaktadır. MAO-B'nin SSS'de selektif inhibisyonu dopamin degradasyonunu azaltarak dopaminerjik aktivitenin uzamasını sağlar. Her iki ilaç da MAO-B'nin geri dönüşümsüz inhibisyonunu sağlamak için gerekli olan propargilamin kısmı içerir. Terapötik dozlarda bu ilaçlar MAO-B'yi MAO-A'ya göre daha fazla inhibe ederler. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili en yaygın endişe, gıdalar ve diğer ilaçlardaki aminler ile etkileşim potansiyelleridir. Terapötik dozlarda, diyetteki tiramin alımı $400\text{mg} \geq$ çıkmadıkça ve selektif olmayan bir başka MAO inhibitörü kullanılmadıkça peynir reaksiyonu (geçici hipertansiyon, baş ağrısı) gerçekleşmesi olası değildir. Sempatomimetik ilaçlarla MAO-B substratlarının birlikte alınması sırasında hipertansif etkiler oluşturabilir. Meperidinle MAO-B inhibitörlerinin birlikte kullanımı serotonin sendromuna neden olabileceğinden kontrendikedir. Selejilinin en sık görülen yan etkileri

insomnia, halüsinasyon ve gerginliktir. Selejilin levodopanın pik etkisini arttırabilir ve önceden var olan diskinezi ya da delüzyon gibi psikiyatrik semptomları kötüleştirebilir (84) .

Katekol-O-Metiltransferaz İnhibitörleri (KOMT İnhibitörleri)

KOMT inhibitörleri levodopanın santral biyoyararlanımını arttıran bir diğer ilaç grubudur. KOMT inhibitörlerinden entakapon ve tolkapon, levodopanın etkilerini uzatır ve off dönemini yönetmek için kullanılırlar. Fakat levodopa yokluğunda parkinson semptomlarına karşı etkileri yoktur. Tolkapon hem periferik hem santral KOMT inhibitörüdür. Hepatotoksisiteye neden olabilir. Entakapon ise tolkapona göre daha kısa yarı ömürlüdür. Dopaminerjik yan etkiler oluşturabilir. Her iki ilaç da idrarda kahverengi-turuncu diskolorasyona neden olabilir. Entakapon hepatotoksisite oluşturmaz (84).

Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri (DA) ergot türevleri (bromokriptin, pergolid) ve ergot olmayan türevli (pramipeksol, ropinirol, rotigotin, apomorfin) olmak üzere iki farmakolojik sınıfa ayrılmaktadır. Ergot türevi olmayan dopaminerjik agonistler ergot kaynaklı olanlara göre daha güvenlidir. Hafif/orta dereceli PH'de hem monoterapi olarak hem de levodopa tedavisi alan motor dalgalanmaları olan hastalarda tedaviye ek olarak etkilidir. DA hem off dönemlerin sıklığını hem de levodopa dozunu azaltmaya yardımcı olabilir. DA'nin tedaviye eklenmesi, levodopa monoterapisiyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az motor komplikasyon riskiyle ilişkilidir. Ayrıca levodopayla karşılaştırıldığında başlangıç monoterapisine pramipeksol ya da ropinirol gibi bir dopamin agonistiyle başlanması dopaminerjik biyobelirteçlerde daha yavaş düşüşle ilişkilidir. Bu bulgu DA'nin nöroprotektif bir etkisi olabileceği düşündürmektedir (85)(86). DA'nin en yaygın yan etkileri mide bulantısı, zihinde karışıklık, halüsinasyonlar, sersemlik, alt ekstremitte ödemi, postural hipotansiyon, sedasyon ve canlı rüyalar dır. Ciddi, ancak daha az yaygın yan etkileri ise psikoz ve uyku ataklarıdır. Potansiyel ciddi yan etkileri ise kompulsif davranışlar (*punding* gibi) ve dürtü kontrolü

bozukluklarıdır (patolojik kumar oynama, alışveriş bağımlılığı, hiperseksüalite gibi). Levodopa tedavisine DA eklenmesi levodopanin neden olduğu diskinezi sıklığını ve şiddetini artırabilir. Apomorfin ise ergot türevi olmayan bir dopamin agonistidir. Orijinal olarak apomorfin morfinden türetilmiş ancak narkotik özellikleri bulunmayan bir alkaloiddir. Geniş hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle, apomorfin oral uygulama için uygun değildir. Subkutan olarak uygulanır (84).

Antikolinerjikler

PH'de nigrostriatal dopaminerjik nöronlarının dejenerasyonu dopamin düzeylerinde azalma ile sonuçlanır. Dopamin striatumdaki nöronları tonik olarak inhibe ettiğinden bu eksiklik striatal kolinerjik internöron aktivitesi artışı ile sonuçlanır. Bu da PH tremoruna neden olur. Antikolinerjik ilaçların (ör., benztropin ve triheksifenidil) tıpkı dopaminerjik ajanlar gibi tremora karşı etkili olduğu kabul edilmektedir. Bazen PH ile ilişkili distonide de etkili olabilirler. Yaygın görülen yan etkiler arasında bulanık görme, zihin karışıklığı, kabızlık, ağız kuruluğu, hafıza güçlüğü, sedasyon ve idrar retansiyonu yer alır. Antikolinerjik ilaçlar tek başına veya levodopa ve diğer antiparkinson ilaçları ile birlikte kullanılabilir (84).

Amantadin

Amantadinin PH semptomları üzerindeki etkisi orta düzeydir. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte dopaminerjik etki mekanizmaları olduğu kadar, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörlerinde inhibisyon gibi dopaminerjik olmayan etki mekanizmaları da bulunmaktadır. Levodopa indüklü diskinezide antidiskinetik olarak kullanılmaktadır. Antidiskinetik özelliklerinin antiglutamat mekanizmaları aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Amantadinin yaygın yan etkileri arasında zihin karışıklığı, baş dönmesi, ağız kuruluğu ve halüsinasyonlar bulunmaktadır. Yaşlılar özellikle bilinç bulanıklığı ve konfüzyona eğilimlidir. Yaygın olmamakla birlikte amantadin livedo reticularis'e neden olabilir. Üst veya

alt ekstremitelerde meydana gelen cilt bulgularına ve sıklıkla alt ekstremitelerde ödem eşlik eder (84).

2.8. Dürtü Kontrol Bozuklukları

2.8.1. Tanım

Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) DSM-V'e göre yıkıcı bozukluk, davranış bozukluğu, aralıklı patlayıcı bozukluk, piromani ve kleptomaniyi içeren yeni bir bölüm içerisinde yer almakta (American Psychiatric Association 2013-DSM-V) (87), kendine veya başkalarına zararlı bir dürtüye ya da dürtülere karşı tekrar tekrar direnememe ile karakterize, yaygın ve engelleyici psikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (88). Ödül odaklı faaliyetlerle ilgili olarak dürtü kontrol bozukluklarını karakterize eden üç özellik şunlardır ;1. Dürtüsel yönlerin varlığı (öngörü eksikliği veya sonuçların dikkate alınmaması) 2. Kompulsif yönlerin varlığı (öz kontrol eksikliği ile tekrarlayıcı davranışlar) 3. Kendine veya başkalarına zarar verebilen olumsuz bir davranış varlığıdır (89). Dürtüsel ve kompulsif davranışları olan hastalar, bazı ödül temelli aktiviteleri kaynaklanan potansiyel kişisel ve kişilerarası sonuçları düşünmeksizin yanlış kararlar alabilirler. Herhangi bir davranışın psikiyatrik bir bozukluk olarak nitelendirilebilmesi için, bu davranış ve semptomların günlük yaşam aktivitelerine, kişilerarası ilişkilere, sosyal-mesleki işleyişlere ve yaşam işleyişinin önemli alanlarına müdahale etmesi gereklidir. DKB'lerde, bu davranışların tekrarlayan, aşırı ve kompulsif doğası yıkıcı olabilmektedir (90). PH'de tipik olarak dopaminerjik tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen dürtü kontrol bozuklukları (DKB), patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif yeme ve kompulsif alışveriş bozukluğu aşırı davranışlar olarak ortaya çıkabilmektedir ve kompulsif olarak tekrarlar. (91)

Patolojik kumar

Patolojik kumar (PK) kişisel, ailevi veya mesleki uğraşları bozan kalıcı ve tekrarlayan kumar oynama davranışı olarak tanımlanmaktadır (88). Patolojik kumar

madde bağımlılığı ile benzer özellikleri dikkate alınarak (risk faktörleri, klinik özellikleri, kognitif değişiklikler, nörobiyolojik bileşenleri, tedavi yöntemleri) DSM-5'te 'Madde ilişkili ve bağımlılık bozuklukları' kategorisinde incelenmektedir (89). Dürtüselliğin yanı sıra, irade eksikliği ve şüphecilik muhtemelen duygusal kararsızlık bozukluğu şiddetlendirebilir (92). Genel popülasyonda patolojik kumar prevalansı %0,2 ila %1,6 olarak bildirilmiştir ve prevalansı erkeklerde daha yüksektir (2-3:1). Genel popülasyonda başlangıç tipik olarak erken ergenlik dönemindedir. Özellikle nikotin bağımlılığı (%60.1), madde kötüye kullanımı (%57.5), duygu durum bozuklukları (%37.9) ve anksiyete bozuklukları (%37.4) olmak üzere psikiyatrik komorbideteler bu bozukluğa eşlik edebilmektedir.(93).

Hiperseksüalite

Kompulsif cinsel davranışlar , bireyin sosyal yaşantısını sıkıntıya düşürecek ya da kişide işlev bozukluğuna yol açabilen uygunsuz veya aşırı takıntılı cinsel düşünce veya davranışlar olarak tanımlanmaktadır (94). Hiperseksüalite DSM-V'in 'Cinsel ve Cinsiyet Kimliği Bozuklukları' arasında yer almaktadır (89). Kompulsif cinsel davranışlar genellikle parafilik ve parafilik olmayan davranışların bir karışımını içerir. Kompulsif cinsel davranışlar, özellikle duygudurum, anksiyete ve madde kullanım bozuklukları ölçütlerini karşılayan Eksen I bozuklukları arasında sayılmaktadır. Ancak pedofili, gözetlemecelik, cinsel mazoşizm, sadizm ve transvestik fetişizm gibi alt tipler parafilik ölçütlerine uyabilir. Cinsel dürtüler aralıklı veya sürekli olabilir ve parafilik bireyin cinselliğinin bir parçası veya tek ifadesi olabilir. Hiperseksüalite ağırlıklı olarak erkekleri etkilemektedir (94). Madde kötüye kullanımında olduğu gibi, hastalar kısa süreli bir ödül peşinde koşar ve tolerans ve yoksunluk benzeri sendromlar geliştirebilirler (89).

Kompulsif yeme Bozukluğu

Kompulsif yeme bozukluğu (KYB) DSM-V'de beslenme ve yeme bozukluklarına dahil edilmiştir (89). KYB, genel popülasyonda en yaygın yeme bozukluğu ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. KYB olan kişiler benzer koşullar

altında çoğu insanın yiyeceğinden çok daha fazla miktarda ve çok daha kısa sürede besin tüketirler ve yemek yeme üzerinde kontrol kaybı hissine sahip olan tekrarlayan aşırı yeme epizotları ile karakterize edilirler. Hastalar, rahatsızlık veya utanç duymaları nedeniyle aşırı yeme semptomları olduğunu nadiren kabullenirler. Aşırı yeme davranışı genellikle göz ardı edilir ve tedavide temel yeme psikopatolojisine değinmekten çok, obeziteye ve bunun komplikasyonlarına odaklanılır. Hastalar, bulimia nervozadan farklı olarak telafi edici davranışlara, örneğin kendi kendine kusma veya aşırı diüretik veya laksatif kullanımına girmezler. Aşırı yeme atakları, suçluluk ve sıkıntı duygularıyla ilişkilidir ve art arda 3 ay boyunca haftada en az bir kez meydana gelir. KYB olan hastalar genellikle gizlilik içinde yemek yerler; aşırı yeme davranışından ve aşırı yemek yeme dürtüsünü kontrol edemediklerini algıladıkları için utanırlar (94)

Kompulsif Alışveriş Bozukluğu

Kompulsif alışveriş bozukluğu (KAB), gereksiz veya kişinin karşılayabileceğinden daha fazlasını satın almakla sürekli meşgul olma ve başlangıçta amaçlanandan daha uzun süre alışveriş yapma, kişinin sosyal ve mesleki yaşantısında zorlanmayla ile karakterize bir bozukluktur (95). Satın alınan nesneler genellikle atılmaz, başkasına verilmez ve geri iade edilmezler (96). Bozuklukla ilgili en eski araştırmalar, psikodinamik yorumlara dayanmaktayken, daha yeni araştırmacılar nörobiyolojik bir bileşeni olduğunu savunmaktadırlar. Kompulsif alışveriş çoğunlukla kadınları etkilemektedir (94).

Kleptomani

Kleptomani o anda zevk veren fakat daha sonra kişisel sıkıntı ve işlev bozukluğuna neden olan, kişisel kullanım veya parasal değeri olmayan herhangi bir eşyayı çalma dürtüsüne tekrarlı olarak direnememe olarak tanımlanmaktadır (88). Çalınan eşyaların değeri zamanla artma eğilimindedir ve bu da madde bağımlılığına benzer bir tolerans gelişimini düşündürür (97). Kleptomani genel popülasyonda kadınlarda daha yaygındır (klinikte 2:1) ve ortalama başlangıç yaşı geç ergenlik veya ergenliktir (97). Kleptomanide yaşam boyu diğer psikiyatrik bozuklukların

birlikte görülme oranları yüksektir, bunlar arasında kişilik bozuklukları (%55.0), madde kötüye kullanımı (%29.0-50.0), intihar davranışı (%36.0), afektif bozukluklar (%27.0), anksiyete bozuklukları (%18.0), ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%15.0) ve ayrıca diğer DKB'ler (%36.0), özellikle kompulsif satın alma (%18.0) ve trikotilomani (%9.0) bulunmaktadır (98).

Diğer ilişkili dürtüsel davranışlar

Diğer ilişkili dürtüsel-kompulsif davranışlar arasında, dopamin disregülasyon sendromu (DDS), *punding* (amaçsız stereo tipik hareketler), hobizm, aşırı amaçsız dolaşma (*walkabaout*) ve istifçilik (*hoarding*) bulunmaktadır (90). DDS ilaç bağımlılığına benzer şekilde hastanın uygunsuz şekilde kendi kendine yüksek dozlarda yüksek potensli ilaçlarla tedavi almasıdır. Hastalar kısa etkili ilaçlarla (örneğin, levodopa ve subkutan apomorfine), "yüksek" (açık, *on*) durumlarını sürdürme ve motor dalgalanmalar sırasında yaşadığı "kapalı" (*off*) durumdaki semptomlardan kaçınma arzusu ile kendi kendilerine önerilen dozların üzerinde dopaminerjik ilaç uygular (99). *Punding*, belirli etkinliklerin tekrarlayan, amaçsız yoğun bir meşguliyetle yapılmasıdır (örneğin, nesneleri toplama, düzenleme veya parçalarına ayırma) (100); diğer tekrarlayan davranışlardan olan hobizm (örneğin, aşırı egzersiz, internet kullanımı veya sanatsal çabalar), aşırı amaçsız dolaşma (*walkabaout*) ve istifçilik (*hoarding*, nesnel değeri çok az olan veya hiç olmayan çok sayıda öğenin aşırı istiflenmesi) kişinin hayat kalitesinin bozulmasına yol açar. DKB'ler kimileri tarafından "davranışsal" bağımlılık olarak tanımlanmıştır ve ilaç bağımlılığı veya madde bağımlılığına benzerliklerinden dolayı risk faktörlerinin, klinik özelliklerin, bilişsel değişikliklerin, nörobiyolojik substratların ve tedavi yaklaşımlarının çoğunu paylaştıkları gösterilmiştir (90).

2.8.2 Dürtü Kontrol Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Dopamin replasman tedavisi (DRT) alan PH'de yapılmış çeşitli çalışmalarda DKB prevalansı %3,5 ile %43 arasında değerlendirilmiş ve dopamin reseptör

agonisti (DA) tedavisi alan hastalarda DKB gelişme olasılığı yaklaşık 2–3,5 kat daha fazla bulunmuştur (101). DKB prevalansı kesitsel çalışmalarda patolojik kumar için %1,7-%7.0, kompulsif cinsel davranış için %0,4 ve %3,5 arasında (102) (kompulsif alışveriş bozukluğu için %3 olarak belirlenmiştir (103),(104). Kompulsif yeme bozukluğu PH'da bildirilmiş fakat prevalansı belirlenmemiştir (98),(105). DKB insidansının, DRT alan PH'de zamanla arttığı belirlenmiştir (106). DKB muhtemelen hastaların semptomların varlığını ve şiddetini hafife aldıkları için bildirilenden çok daha fazla sıklıktadır. Bu kısmen iç görü eksikliği, utanç ve suçluluk duygularının zemininde semptomların reddi ve en aza indirgeniyor olmasından kaynaklanıyor olabilir (91).

2.8.3 Parkinson Hastalığında Dürtü Kontrol Bozukluklarının Gelişimine Neden Olabilecek Risk Faktörleri

Dopaminerjik ilaçlar ve DKB

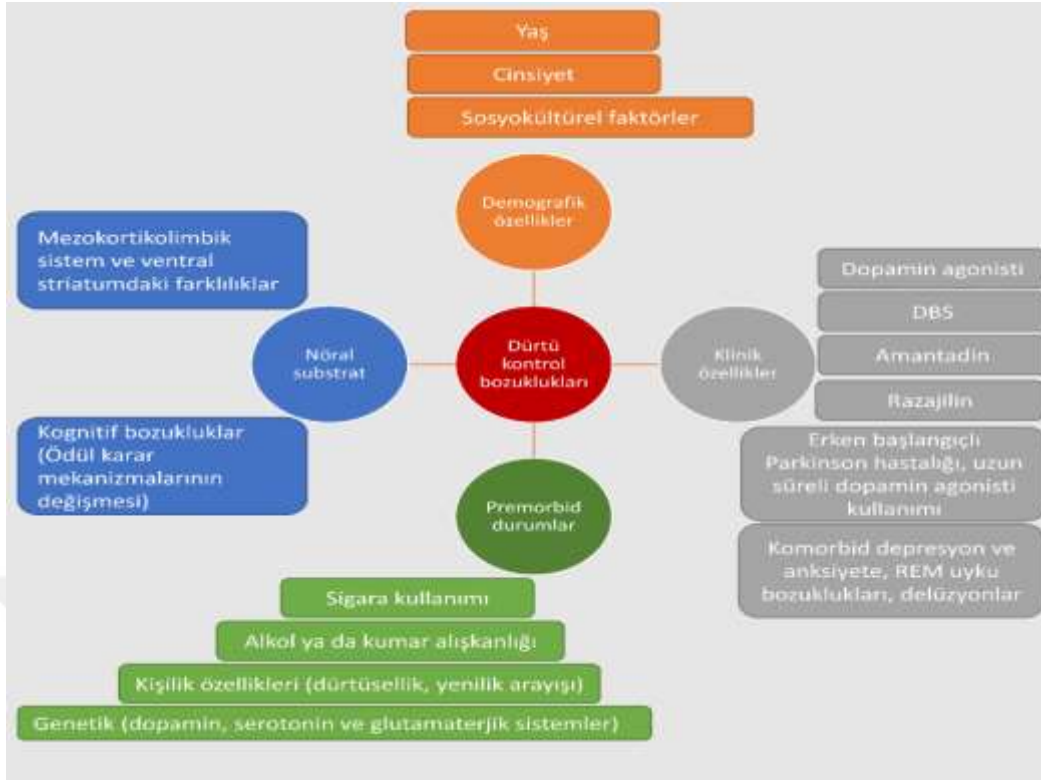
PH'de DKB gelişimi için ana risk faktörü DRT'dir (Şekil 2.8.1.). Dopaminerjik ilaçların özellikle DA kullanımı ile DKB gelişimi birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak halen dopaminerjik ilaç dozları ve DKB davranışları arasındaki ilişki tartışmalıdır (107),(108),(104),(109),(110). DKB'lerin farklı alt tiplerinde özel mekanizmalar mevcut olduğu düşünülmektedir. Örneğin, kompulsif yeme bozukluğu ve *punding* daha yüksek levodopa dozu ile ilişkiliyken; Kompulsif alışveriş bozukluğu ve Patolojik Kumar daha yüksek DA dozu ile ilişkili bulunmuştur. Uzun etkili ve kısa etkili DA'yle DKB oluşumuna ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar az sayıdadır, ancak gözlemsel çalışmalarda uzun etkili veya transdermal DA ile nispeten düşük DKB oranı bildirilmiştir (111),(112). DA'ların uzun süre kullanımı ile DKB oluşma riski artabilmektedir (105),(113). DA'ların kesilmesinden sonra DKB'lerin ve ilgili davranışların tersine çevrilebilirliği farklı çalışmalarda bildirilmiştir (114),(115),(116),(104). DKB prevalansı genel popülasyonla kıyaslandığında tedavi almayan PH'de farklı bildirilmemiştir, ayrıca dopaminerjik denervasyon gösteren PH'ler DA ile tedavi edilen diğer hastalara göre (prolaktinoma, huzursuz bacak sendromu) DKB gelişimi

riski açısından üç kat riskli bulunmuştur (117). Bu hastalarda kullanılan düşük doz DA'larla yapılmış çalışmalardan elde edilen farklı prevalansların doz ilişkisini açıklayabileceği öne sürülmekte, ancak DA ile DKB'ler arasında bilinen net bir doz etki ilişkisinin olmaması, bu hipotezle çelişmektedir. Genel olarak PH'de kronik DRT (özellikle D3/D2 agonistleri) uygulamasının DKB gelişimine neden olabileceği söylenebilir (87).

Diğer Risk Faktörleri

Demografik risk faktörleri

Yaş, cinsiyet ve kişilik özellikleri gibi birçok demografik faktör PH'de DKB gelişmesine katkıda bulunmaktadır. PH'de DKB başlangıcı için genç yaş en iyi bilinen bağımsız risk faktörlerinden birisidir. PH'de DKB (+) ve DKB (-) hastalar karşılaştırıldığında DKB (+) hastaların daha genç oldukları gözlenmiştir. Genel olarak, DKB erkeklerde kadınlara göre belirgin bir şekilde daha sık görülür. Hiperseksüelite erkeklerde daha fazlayken, kompulsif yeme ve alışveriş kadınlar arasında daha sık gözlenmektedir. Ayrıca erkek cinsiyet, bekâr olma, sigara, kumar, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı, önceden var olan veya mevcut depresyon/anksiyete semptomları, dürtüsellik ve yenilik arayışı gibi kişilik özellikleri de PH'de DKB için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. DKB gelişimine nörobiyolojik, çevresel ve genetik faktörlerin tümü katkıda bulunmaktadır .Bu faktörlerin nöropsikiyatrik değerlendirmeye dâhil edilmesi PH'de DKB gelişimi için risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir (91).



Şekil 2.8.1. Dürtü Kontrol Bozukluklarının bileşenleri (118)

Semptomlarla İlişkili Risk faktörleri

PH'de tedavi süresi ve DKB gelişimi arasında korelasyon bulunmaktadır (113). REM uyku bozukluğunun (RUB) PH'de DKB için bir risk faktörü olup olmadığı ise tartışmalıdır. Baig ve ark. yapmış olduğu çalışmada, RUB'un artmış DKB riski ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (119). Yeni tanı konmuş PH'de DKB insidansının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, REM uyku bozukluğu erken PH'de DKB ile ilişkisiz olarak bulunmuştur (120). Bununla birlikte 10 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, PH'de REM uyku bozukluğunun DKB riskini 2 kattan fazla arttırdığı görülmüştür (OR 2.12, $p < 0.01$) (121). Sonuç olarak PH'deki REM uyku bozukluğunun DKB riski üzerinde etkisi olup olmadığının anlaşılması için daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Genetik Risk Faktörleri

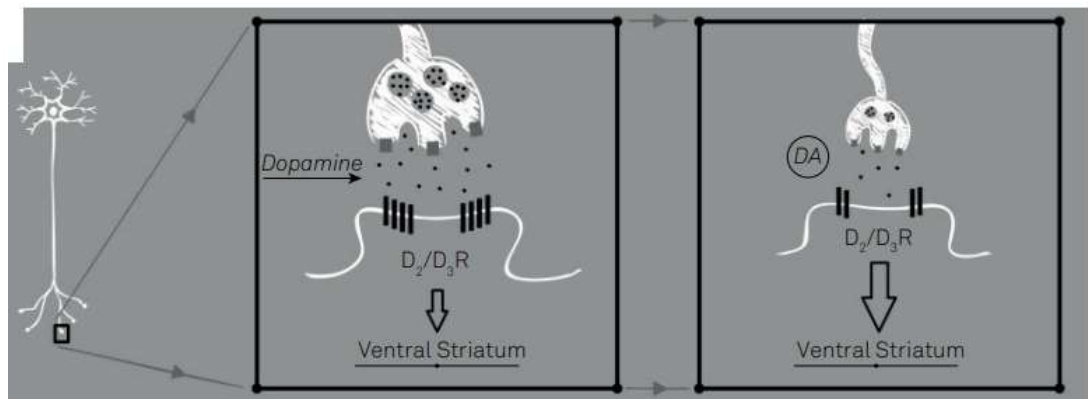
Genetik çalışmalar, dopamin reseptörlerini kodlayan genler (genel popülasyonun tersine DRD2 değil DRD3) ve serotonin reseptörleri (5HT2AR) gibi çeşitli genlerin polimorfizmleriyle DKB geliştirme riskini ilişkilendirmiştir (122). Kraemmer ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PH'de DKB kalıtsallık oranı %57 olarak belirlenmiş ve bu bulgu bazı hastalarda DKB'ye genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür (123). Nörotransmitter metabolizmasındaki heterojenlik bazı bireylerin neden daha fazla DKB riski altında olduğunu açıklayabilir. DKB (+) ve DKB (-) PH'ları karşılaştıran yedi aday gen ilişkilendirme çalışmasında tümü dopamin sinyalizasyonu ve metabolizmasında yer alan DRD1, DRD2, DRD3, SLC22A1 ve DDC polimorfizmleri ile artmış DKB riski görülmüştür. DRD4'deki polimorfizm ise levodopayla Iowa kumar testi ile ilişkili bulunmuştur (124). Bununla birlikte, yapılmış diğer çalışmalarda sonuçlar, muhtemelen tanı kriterleri, etnik köken ve aday gen seçimindeki farklılıklar nedeniyle değişken ve çelişkili sonuçlanmıştır. Ayrıca serotonin, norepinefrin, glutamat ve opioidler de kumar ve madde kullanımı gibi bağımlılık yapıcı davranışlarda rol oynamaktadır. PH-DKB ilişkisinde ayrıca nörotransmitter sinyalizasyonunda yer alan diğer genler (GRIN2B; glutamat, HTR2A; serotonin ve OPRK1; opioidler) suçlanmaktadır.(123)

2.8.4 Dürtü Kontrol Bozukluklarının Patofizyolojisi

PH'da DKB oluşum mekanizması halen tam olarak açıklanamasa da genel olarak DRT alan hastalardaki dopaminerjik denervasyonun dürtüselliği kolaylaştırdığı söylenebilir. Son yıllarda elde edilen veriler DKB'nin dopaminerjik kortikostriyal ağların dışında serotonerjik ve noradrenerjik etkileşim de dahil olmak üzere karmaşık multifaktöriyel mekanizması bulunduğunu düşündürmektedir (89). Genel olarak değerlendirildiğinde ise PH'da gelişebilen DKB'ler için 3 teori ortaya atılmaktadır.

Nörokimyasal Teori

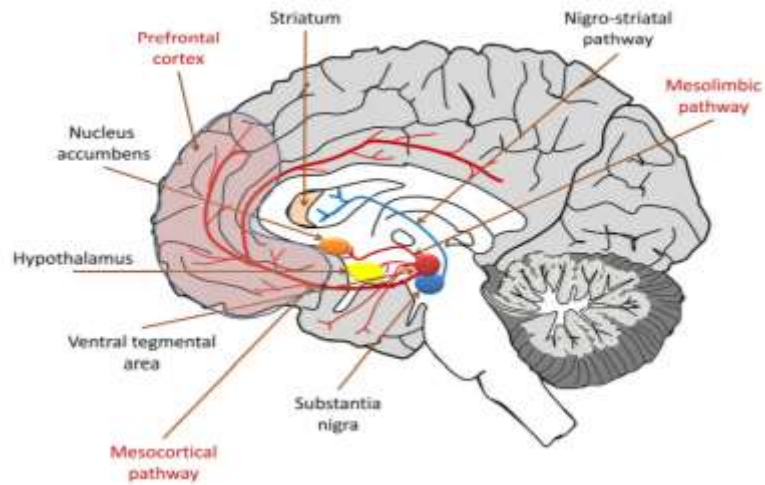
Dopamin reseptör alt tiplerinin bazal gangliyon boyunca değişen etki şekilleri ve etki kalıpları bulunmaktadır. D3 reseptörleri, daha çok ventral striatumda eksprese edilirken ödül aracılı işlevlerle ilişkilendirilmiştir. D1 ve D2 reseptörlerinin ise öğrenme ile ilgili motor inhibisyon yanıtına aracılık ettikleri ileri sürülmektedir (125). D1 aracılı (direkt) yolaktaki fazik dopaminerjik patlamalar, pozitif uyarılara yanıt olarak salıverilir. D2 aracılı dolaylı (inhibitör, indirekt) yolaktaki dopamin salıverilişindeki düşüşler veya duraklamalar, olumsuz sonuçlara yanıt olarak meydana gelir. Dopamin agonistleri, D2 tipi (D2, D3, D4) reseptörler için D1 tiplerine (D1, D5) göre göreceli seçicilik gösterirler. Bu nedenle D2 aracılı indirekt yolu aşırı derecede inhibe edebilir ve D3 aracılı ödül devrelerini aşırı uyarabilirler. Bu etkiler, daha az seçici ve daha fizyolojik bir reseptör aktivasyon paterni gösteren levodopa tedavisi ile daha az belirgindir (123). PH'de yapılan nükleer görüntüleme çalışmalarında DKB (-)'lerin DKB (+) kişilere kıyasla daha düşük D2/D3 reseptör bağlanması (126),(127) ve dopamin taşıyıcı protein (DAT) ekspresyonu (128) gösterdikleri belirlenmiştir (Şekil 2.8.2.). Bu nedenle, DRT ile D2/D3 reseptörlerine aşırı uyarı verilirken ödül odaklı davranış potansiyeli artmaktadır. Ayrıca serotonin, norepinefrin, glutamat ve opioidler de patolojik kumar ve madde bağımlılığı gibi davranışlarla ilişkilendirilmiştir (129).



Şekil 2.8.2. PH'deki dopaminerjik denervasyon ve potansiyel olarak azalmış D2/D3 reseptör yoğunluğu endojen ve ekzojen dopamine karşı reseptör sensivitesini indükler (130)

Nöral Ağ Teorisi

Dürtüsellik ve ödüle dayalı karar verme birbirine bağlı karmaşık bir sinir ağı olan mezokortikal ve mezolimbik devreler tarafından gerçekleştirilir (Şekil 2.8.3.). Bu devreler, ödül öğreniminden ve yürütücü işlevlerden (karar verme gibi) sorumludur. Bu döngüdeki düzensizlikler dürtüsel ve kompulsif davranışların oluşumuna yol açar. DKB oluşumundan sorumlu beyin bölgeleri planlama ve yargının gerçekleştiği kaudal orbitofrontal korteks (OFK) ve muhtemelen ventromedial prefrontal korteks olarak kabul edilmektedir. Ödül sistemi için çok önemli olan alan ventral striatum, (ventral tegmental alandan nukleus akkumbense uzanan dopaminerjik yolak) koşullu tepki ve duygusal işlemeyle ilgili alan ise amigdala ve talamusun medial ve anterior çekirdeğidir. Kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki değişiklikler, striatumun ventral projeksiyonlarında (nükleus akkumbens dahil) dürtü ve dürtüsellik, dorsal striatumla bağlantılı yollarda ise motor alışkanlıklar ve kompulsivite gelişimine katkıda bulunur (118). PH’de DKB + bireylerde MR bulguları striatal asosiyatif alanlar, assosiyatif korteks ve limbik bölge (striatal ağ ve özellikle sol putamen ve frontal birleştirici alanlar) arasında bozulmuş kortikostriatal bağlantılar olduğunu göstermiştir (131),(132). Yine PH’de DKB+ bireylerde limbik bölgede, özellikle de dürtüsel kompulsif davranış gelişimi için inhibitör kontrolde yer alan OFK’da daha hareketli korteks yapılarının bulunduğu bildirilmiştir (132),(133).



Şekil 2.8.3 Mezokortikolimbik yollar

Psikojenik Teori

Dürtüsellik

Dürtüsellik genellikle yenilik arama davranışı olarak tanımlanmakta ve birbiri ile ilişkili birkaç bölüme ayrılmaktadır: (1) *Motor dürtüsellik* (tepki inhibisyonu): düşünmeksizin hareket etme. En yaygın olarak Go/NoGoS28 ve Start-Stop reaksiyon testi ile ölçülür. (2) *Karar verme dürtüselligi*: Karar verme, yürütücü işlevler, ödül ve ceza gibi çeşitli bilişsel alanları içerir. Dürtüsel bireyler orantısız bir şekilde olumlu ödül tarafından teşvik edilen ve olumsuz sonuçlara karşı duyarsızlaştırılan daha riskli kararlar veriyor gibi görünmektedir. Kısmen Iowa kumar testi ile ölçülmektedir. (3) *Seçim dürtüselligi*: Dürtüsel bireyler hazzı ertelemekte güçlük çekerler. Delay discounting task ile ölçülür (4). *Refleks dürtüsellik*: Karar verirken eksik bilgi toplama. Sampling task ile ölçülür (123).

Zarardan Kaçınma

Zarardan kaçınma olumsuz sonuçlardan ders alamamaya birlikte "kontrol eksikliği" olarak tanımlanmaktadır. PH-DKB hastaları sağlıklı kontrollere göre *temporal binding* taskte daha kötü performans, kontrol duygusu kaybı ve daha az zarardan kaçınma göstermektedirler. Ayrıca DKB hastalarının amacının sadece bir ödül aramak değil, aynı zamanda disforiyi ya da duygudurum düşüklüğünü (örneğin, suçluluk duygusu, utanç, yalnızlık, düşük ruh hali) hafifletmek olduğu düşünülmektedir (123).

2.8.5 Dürtü Kontrol Bozukluklarında Kognitif Fonksiyonlar

DKB bilişsel esneklik ve kortikal inhibisyon bozukluğu ile ilişkilidir. Fakat bilişsel profiller ve DKB arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlanmıştır. DKB ile bilişsel işlev bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklamak ve DKB (+) PH'de bozulan bilişsel işlevleri ortaya çıkarmak için yapılmış 34 çalışmanın meta-analizinde, genel bilişsel işlev, bellek, yürütücü işlevler, dikkat/yürütücü bellek, dil ve görsel uzaysal işlevler analiz edilmiştir. Sonuç olarak PH DKB + kişilerin bilişsel işlev bozuklukları arasında soyutlama/kavram oluşturma, *set shifting*,

visüospasyal/yapısal yetenekler ve karar verme becerilerinin olumsuz etkilendiğini bildirilmiştir. Bu bulgular, frontal disfonksiyonu bulunan PH'lerin, antiparkinson ilaç aldıklarında DKB geliştirmeye daha yatkın olduklarını varsayımını yapmamızı sağlayabilir. PH'larının antiparkinson ilaçlarla tedavi edilmeden önce spesifik olarak bilişsel işlevlerin değerlendirilerek DKB'ye duyarlı hastaların tespit edilmesi DKB'nin önlenmesinde yardımcı olabilir (134) .

2.8.6 Dürtü Kontrol Bozuklukları ve Uyku

Sağlıklı deneklerde uyku yoksunluğu ve parçalanmasının, ventromedial prefrontal korteks (vmPFC'da) ve limbik sistemle bağlantılarında işlev bozukluğuna neden olarak artmış risk alma davranışıyla birlikte karar vermede bozulma ile ilişkilendirilmiştir (135),(136). Menz ve ark. yapmış olduğu nörogörüntüleme çalışmasında uyku yoksunluğunun vmPFC'da, substansiya nigra ve ventral-tegmental alanda (VTA) bozulmaya neden olduğu ve yukarıdan aşağıya inen inhibitör kontrolde bir bozulma meydana geldiği belirtilmiştir (137). Uyku bozukluğu inhibitör yollarda kontrol kaybı sonucu karar verme ve dürtüsel seçimi etkileyebilmektedir (135),(138),(139). Ayrıca dikkat eksikliği ve hiperaktivite hastaları ile huzursuz bacak sendromu hastalarında dürtüsellik ve uyku bozukluğu arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (140),(141). Saat genleri ve transkripsiyon faktörleri (CLOCK, NPAS2, BMAL1, Per1, Per2, Per3, Cry1,Cr2 gibi) ödül merkezli ve bağımlılık davranışlarının geliştirilmesinde rol oynayan mezo-kortiko-limbik ağ ile ilişkilidir (142),(143). Mezo-kortiko-limbik sistem, sirkadiyen genler ve dopaminerjik sinyal iletiminin karşılıklı etkileştikleri bulunmuştur (144),(145). Sirkadiyen saat genleri VTA'daki dopaminerjik hücrelerde ve mezolimbik hedef bölgelerde eksprese edilir ve direkt olarak ödül ile ilişkili nörofizyolojik yolları ve davranışları regüle edebilir (146). Aynı şekilde, dürtü kontrol bozukluklarının da saat genlerinin transkripsiyonunu, etkinliklerini değiştirerek, uyku bozukluklarına neden olduğu ve bağımlılıklara yatkınlığı artırarak bir kısır döngü oluşturabildiği de bildirilmiştir (142),(147),(148).

2.8.7 Dürtü Kontrol Bozuklukları Tedavi

PH'de DKB genellikle DA kullanımı ile ilişkilidir (104). DRT etkisi göz önüne alındığında DA başlamadan önce hastanın değerlendirilmesi ve düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Dopamin dozunun azaltılması veya kesilmesi, levodopa dozunun arttırılarak DA dozunun dengelenmesi DKB'ler için genel olarak etkili bir tedavidir. Artmış levodopa dozuna yanıt vermeyen hastaların %15-20'sinde anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı, ortostatik hipotansiyon, ilaç aşermeleri gibi yoksunluk semptomları ortaya çıkabilir (149). Zonisamid, sınırlı örneklem sayısına sahip bir Faz III çalışmasında dürtüsel davranışların şiddetini ve dopaminerjik ilaç dozunun azaltılmasına dirençli dürtüsellliği önemli ölçüde azaltmıştır. Amantadinin ise küçük örneklem sayısına sahip bir faz II çalışmasında DA dozunun azaltılmasına veya geri çekilmesine dirençli patolojik kumar veya davranış stratejilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (150). Sınırlı sayıda n sayısına sahip vaka serilerinde topiramet (151) ve valproat'ın (152) DKB semptomları üzerinde etkili bulunmuştur. DDS yönetimi tipik olarak levodopanin kademeli olarak azaltılmasını ve ilaçların "güçlendirici" dozlarının (subkutan apomorfine bolus ve hızlı etkili levodopa formülasyonları) derhal kesilmesini içerir (53). 4 hastadan oluşan bir vaka serisinde ise hastaların tamamı valproata yanıt vermiştir. *Punding* için, dopaminerjik ilacın doz azaltılması veya kesilmesi yapılabilir. Açık etiketli, prospektif bir faz III çalışmasında amantadin ve ketiapinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir (153).

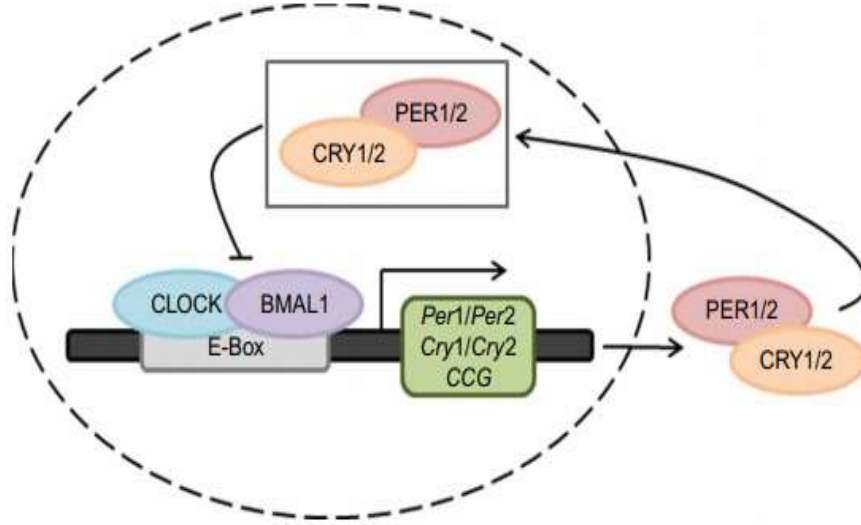
2.9 Kronotipler

2.9.1 Tanım: Kronotip nedir? Sirkadiyen Ritim Nedir? Nasıl Değerlendirilir?

Sirkadiyen ritim hücre, organ, sistem ve davranışların 24 saat boyunca düzenlenmesini ve optimize edilmesini sağlayarak çevredeki değişikliklere yanıt verme ve uyum sağlama yeteneğini kontrol eden döngüdür (154). Yeterli uyku, metabolik süreçler için enerji depolarının oluşumunu, sinaptik işlevler için nöronal yeniden şekillenmeyi ve hafızanın konsolidasyonunu sağlar (155). Bu nedenle sirkadiyen ritmin vücutta neredeyse tüm fizyolojik olayları etkilediği söylenebilir.

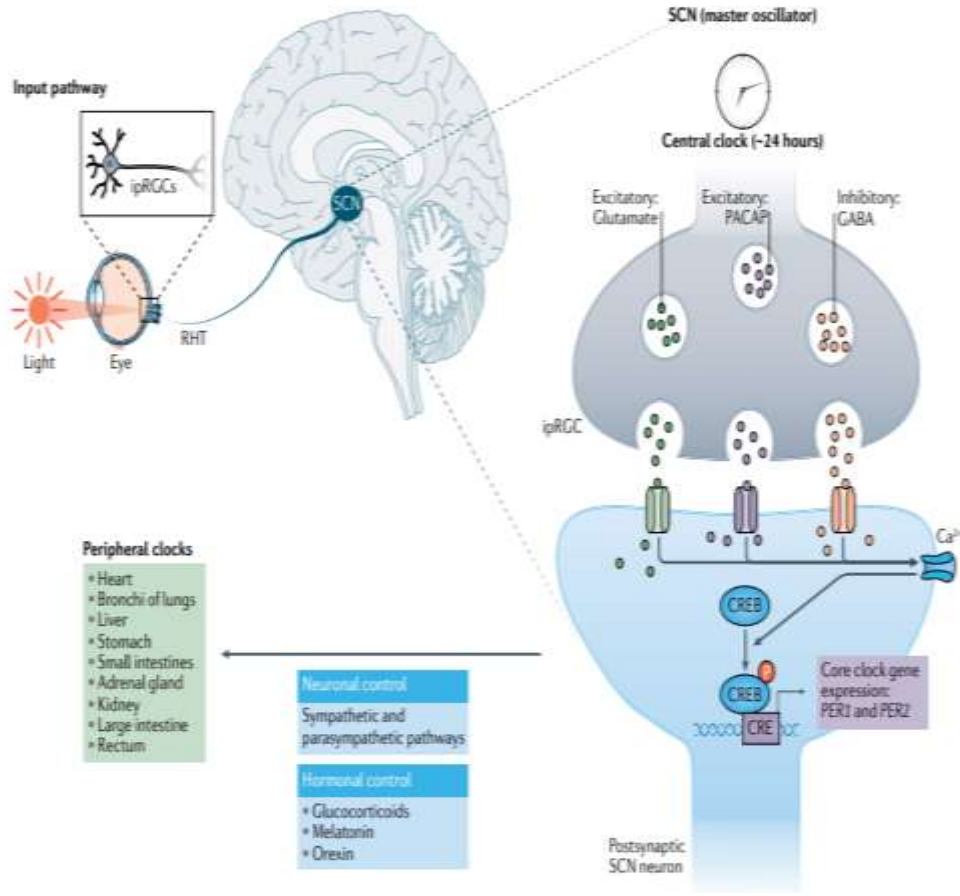
Sirkadiyen ritim santral ve periferik olmak üzere iki sistemle düzenlenir. (Şekil 2.9.1.)

Suprakiazmatik nükleusa lokalize santral sirkadiyen saat aydınlık-karanlık döngüsüyle düzenlenir (Şekil 2.9.2.). Periferik dokulardaki moleküler saat ise dış uyaranlardan gelen sinyalleri denetler. Örneğin, barsak ve karaciğerdeki periferik sirkadiyen saat diyet içeriği ve bireyin beslenme saatlerinden (yüksek yağlı, yüksek şekerli beslenme) etkilenebilir (155). Sirkadiyen saat ölçümü uyku laboratuvarlarında kişiyi izole ederek, *core* vücut sıcaklığı ölçümü, yada tükürük, kan, idrar örneğinde endojen melatonin ölçümüyle gerçekleştirilir (156). Sirkadiyen ritim zamanlaması bireyler arası farklılık göstermektedir. Kronotip olarak adlandırılan kişisel farklılık gösteren bu zamanlama kişilerin uyku ile ilgili gün içindeki davranış tercihleri olarak tanımlamaktadır. Kişilerin uyuma, uyanma, yemek yeme zamanlaması tercihi olarak da tanımlanabilir. İnsanların bir kısmı sabah erken kalkarlar, bilişsel ve fiziksel performansları sabah boyunca zirvededir ve halk arasında ‘tarla kuşları’ olarak adlandırılırlar. Diğer bir kısmının ise performansları öğleden sonra, akşam veya gece pik yapar ve geç uyuyup, sabah geç saatte uyanırlar. Bunlar da halk arasında ‘baykuşlar’ olarak adlandırılırlar (157). Her iki tip arasında vücut sıcaklığı, kortizol ve melatonin gibi hormonların salınım dönemlerinde de yaklaşık 2 saatlik bir faz farkı mevcuttur (158). *Munich Sleep Timing Questionnaire* (MCTQ) ve Horne and Ostberg Sabahçıl-akşamcıl ölçeği kronotiplerin değerlendirilebilmesi için sık kullanılan anketlerdir (156).



Şekil 2.9.1. Moleküler Sirkadiyen Ritim kontrolü (Memelilerde *core* sirkadiyen saat CLOCK VE BMAL1 saat kontrol genlerinin transkripsiyonunu sağlayan transkripsiyon faktörlerinden oluşur. İki saat kontrol geni; Per1\ Per2 ve Cry 1\Cry 2 PER ve CRY proteinlerinin birikmesini, dimerizasyonu ve negatif inhibisyonunu gerçekleştirir. Bu sayede fazla CLOCK ve BMAL1 aracılı transkripsiyon inhibe edilir. PER ve CRY'nin bozulması, negatif inhibisyonu serbest bırakır ve döngü yeniden başlar).

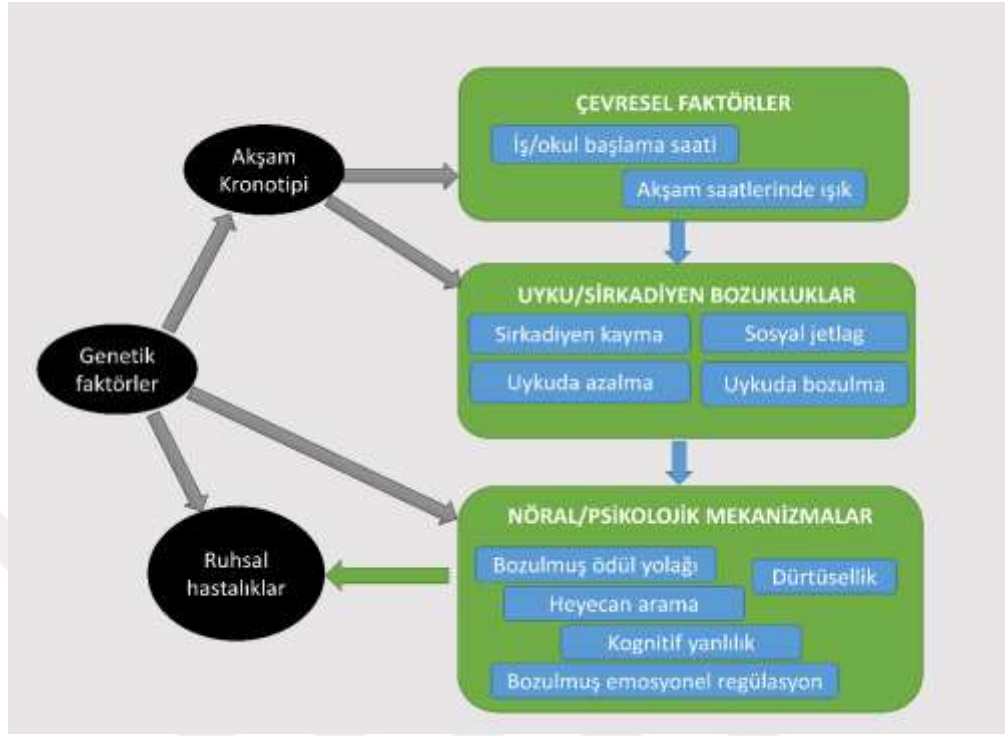
Sirkadiyen ritmin santral kontrolünü sağlayan Suprakiazmatik nukleus (SKN) ön hipotalamusta bulunur. SKN'a giriş yolunda ışık; ışığa duyarlı retinal ganglion hücrelerince (ipGRH) alınır ve retinohipotalamik yol boyunca SKN'a iletilmek üzere elektriksel sinyallerle iletilir. İpGRH tarafından salınan nörotransmitterler postsinaptik SKN nöronlarında membran depolarizasyonuna yol açar. Ca²⁺ ve cAMP seviyelerindeki değişiklikler cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CRE) ve çekirdek saat genlerinin ekspresyonunu indükler. SKN nöronları birbirlerine sıkıca bağlıdır. Nöronal ve hormonal sinyaller yoluyla beyinde ve periferdeki saat kontrolü sağlanır (159). Çevresel faktörlerle bağlantılı olarak akşamcıl kronotip nöronal ve psikojenik mekanizmalar üzerinden ruhsal bozukluklara neden olabilir. Yine genetik faktörler de akşamcıl kronotipin ruhsal bozukluklar üzerinde ilişkisine aracılık edebilir (Şekil 2.9.3.) (160).



Şekil 2.9.2 Sirkadiyen Ritim kontrolü

2.9.2 Parkinson Hastalığında Sık Görülen Uyku Bozuklukları ve Kronotip Değişimleri

Parkinson hastalığının motor olmayan semptomları üzerine yapılan geniş bir anket çalışmasında, hastaların yarısından fazlasında psikiyatrik bozuklukların yanında uyku sorunları da bulunduğu gözlenmiştir (134). Hastalardaki uyku bozuklukları insomnia (uykuya dalmakta ya da sürdürmekte zorluk), gün içi aşırı uykululuk (GİAU), REM uyku bozuklukları (RUB) olarak sınıflandırılabilir. Parçalı uyku ve uyku kalitesinin azalması hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve demans gelişimini hızlandırabilmektedir.



Şekil 2.9.3 Akşamcıl Kronotip ve Psikiyatrik Bozukluklar

İnsomnia

İnsomnia yeterli uyku olanaklarına rağmen uykuya dalmada ve sürdürmede zorluk, erken uyanma veya dinlendirici olmayan uyku olarak tanımlanmaktadır. İnsomnia PH’de en sık görülen uyku bozukluklarından birisidir (161). Motor ve motor olmayan semptomlar insomniaya neden olabilirler. Genel popülasyonda ağrı, noktüri ve duygu durum bozuklukları da insomniayı etkileyen önemli faktörlerdendir. Noktüri uyku kalitesini etkiler ve PH semptomlarının şiddetinden ve hastalığın evresinden etkilenir. Depresyon şiddeti de uykuya başlama ve uykuyu sürdürmeyi etkileyebilir (162). Dopaminerjik ilaçlar; özellikle geç saatlerde L-dopa almak plazmada nispeten daha yüksek dopamin seviyeleriyle gece uykusunu etkileyebilmektedir (163).

Aşırı Gün içi Uykululuk (GİAU)

PH arasında GİAU sıklığı aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (164). PH'de (GİAU) Epworth uykululuk ölçeği ile değerlendirilmektedir. Dopaminerjik yük ile GİAU'nın ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (165)(165). Ayrıca hayvan deneyleriyle PH'de inflamatuvar mediatör birikiminin uyku siklusunun düzenlenmesi üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır (165).

REM uyku bozukluğu (RUB)

REM uyku bozukluğu, REM uykusu sırasında kas atonisi yokluğuyla birlikte canlı rüyalarla karakterizedir. PH'de RUB prevalansı yaklaşık %15-60 olarak ölçülmüştür (166). Longitudinal bir çalışmada PH'nin klinik belirtileri başlamadan 15-20 yıl sene önce hastalarda RUB'un başlamış olabileceği gösterilmiştir. RUB olan PH'de sempatik aktivite azalması ve bilişsel bozulma kötü prognoz lehine yorumlanmaktadır. RUB'un desendan pontin sublaterale dorsal nükleustaki REM-on eksitator glutamerjik nöronlar, ventral medüller retiküler formasyondaki REM-on inhibitör GABAerjik ve glisinerjik nöronlardaki spesifik dejenerasyonun yanında α -sinükleionopatiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (165).

Sirkadiyen Sistem değişiklikleri

Sirkadiyen ritim bozuklukları kişinin gereksinim duyduğu uyku düzenine göre uyuma ve uyanma zamanlarının uygunsuz saatlerde olması ve düzensizliği olarak tanımlanabilir. Sirkadiyen ritim değişiklikleri olan hastalar uykusuzluk ya da aşırı uykudan yakınabilirler. Sirkadiyen ritim bozuklukları gecikmiş faz, erken faz ve düzensiz faz olarak 3'e ayrılır. Gecikmiş uyku fazı sendromunda istenen saatte günlük majör uyku epizodunun başlangıcı gecikir veya daha geç zaman dönemine kayar. Uykuya başlama ve uyanma zamanları istenenden geç olup istenen saatte uyuma ve uyanma güçlüğü vardır. Sirkadiyen ritim gün ışığı ritmi ile senkronizasyon göstermez, hormon sekresyonları ve vücut ısısı uyku saatleri gibi fizyolojik olaylar ritim gecikmesinden etkilenir. Erken uyku fazı sendromunda ise

uykuya dalma ve uyanma istenenden erken saatte olur ancak 24 saat içindeki toplam uyku süresi değişmemiştir. Erken uyku fazı sendromunun özellikle yaşlılarda prevalansının arttığı gösterilmiştir. Düzensiz uyku-uyanıklık sirkadiyen ritim bozukluğu, 24 saat içinde değişik zamanlarda uyuma ve uyanma ile karakterizdir. Normal uzunlukta tek uyku periyodu yoktur ve uyku 24 saat içinde en az üç kez olmak üzere farklı zamanlarda ortaya çıkar. Günlük toplam uyku süresi değişmemiştir. PH'de ve demans ile seyreden diğer nörodejeneratif hastalıklarda özellikle bu tip sirkadiyen ritim bozukluğu görülmektedir. Tanı klinik belirtiler, hastanın en az bir haftalık uyku-uyanıklık çizelgesi oluşturması ve aktigrafisi ile uyku-uyanıklık periyotlarının saptanmasıyla konulur. Tanının bu yöntemlerle konulmadığı durumlarda, en az 24 saatlik süreyle polisomnografik inceleme gerekebilir. Tedavisinde, kronoterapi, ışık tedavisi ve melatonin verilebilir (167).

2.9.3 Antiparkinson İlaçlar ve Uyku Üzerindeki Etkileri

Selejilin

Amfetamine metabolize olan selejilin, uykuyu bozabilmektedir ve gece uyanmalarında artış ile ilişkili bulunmuştur. Uyku-EEG çalışmaları, selejilinden sonra uyanıklığın arttığını göstermektedir. Selejilin narkolepsi tedavisinde de kullanılmaktadır.

Antikolinerjik ilaçlar

Antikolinerjik ilaçların gece uykusu üzerinde uyarıcı etkileri, gündüzleri ise sedatif etkileri bulunmaktadır. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi, kısmen M1 muskarinik reseptörü tarafından kontrol edilir. Benztropin, klorpromazin ve haloperidolün yatıştırıcı özelliklerini etkisiz hale getirebilir. Uyku çalışmaları, triheksifenidil'in uyanıklığı artırdığını ve REM uykusunu azalttığını göstermektedir.

Dopaminerjik agonistler

Dopaminerjik agonistler (DA'lar) sağlıklı kontrollerde evre 1 uyku ve uyanıklığı artırmaktadır. Düşük doz dopaminerjik ilaçların uykusuzluk, yüksek doz dopaminerjik ilaçların gündüz uykululuğu oluşturduğu düşünölmektedir. DA'lar hastalarda gece aktivitesini arttırabilir.

Katekol-O-Metiltransferaz inhibitörleri

KOMT inhibitörleri dopaminerjik aktivitenin artmasına, uyku bozuklukları ve halüsinasyon gibi levodopa (L-dopa) kaynaklı başlangıç yan etkilerinin kötüleşmesine neden olabilir (168).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2019-Mart 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları polikliniğinde takip edilen, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış, çalışmaya katılmayı kabul eden ve aşağıda yer alan işleme-dışlama kriterlerini karşılayan 132 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar Minimental Durum Değerlendirme Ölçeği (MMDDÖ) ile değerlendirildi. MMDDÖ 26 ve üzerinde olan hastaların demografik verileri alındıktan sonra ilaç bilgileri sorgulandı. Daha sonra, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (PHYKÖ), Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ), Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Anketi (HOÖ) ve Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Anketi (MDKBA) uygulandı. Hastalarla görüşmeler yüz yüze yapıldı ve görüşmeler ortalama 30-35 dk. sürdü. Görüşmeye katılan her hastadan görüşme başında yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (334, 3.4.2019) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (19-AKD-67, 23.7.2019) tarafından onaylandı.

Çizelge 3.1 Çalışmanın İşleme-Dışlama Kriterleri

<i>İşleme kriterleri</i>	18 yaş ve üzerindeki hastalar
	Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak
	Dopamin agonistlerinden levodopa, piribedil, pramipeksol, ropinirol ve apomorfin ilaçlarından birini kullanıyor olmak
<i>Dışlama kriterleri</i>	Mini Mental Değerlendirme Ölçeği 26'nın altında olan hastalar
	Kognitif davranış tedavisi alan hastalar
	Derin beyin stimülasyonu tedavisi almakta olan ya da Parkinson cerrahisi yapılmış hastalar

3.1 Minimental Durum Değerlendirme Ölçeği

Ölçek ilk olarak 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında nöroloji hastalarında bilişsel değerlendirmeyi hızlı ve tutarlı bir şekilde yapmak için geliştirilmiştir. Ölçek oryantasyon (zaman ve mekân), kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan, visüospasyal yapıyı değerlendiren 6 bilişsel alanı içermekte ve toplamda en fazla 30 puan olarak puanlanmaktadır. Bilişsel fonksiyonu değerlendiren birkaç çalışma kesme noktası olarak 23-24'ü önermektedir. Bizim çalışmamızda kesme noktası 26 olarak belirlenmiştir. Ölçeğin Türk toplumunda geçerlik ve güvenirliliği Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (169).

3.2 Beck Depresyon Ölçeği

Depresyonu değerlendirmek için 1961 yılında geliştirilmiş ve 21 sorudan oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğe göre her soru 0 ile 3 puan arasında skorlanmaktadır ve toplam puan 0-12 minimal, 13-18 puan hafif ,19-28 orta ve 29-63 puan şiddetli depresyon olarak değerlendirilmektedir.

3.3 Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği

Ölçek Parkinson hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren 37 sorudan ve 4 alandan oluşmaktadır. Parkinson semptomlarını değerlendiren 14, sistemik belirtileri değerlendiren 7, sosyal işlevleri değerlendiren 7 ve duygusal işlevleri değerlendiren 9 maddeden oluşmakta ve her madde 1 ile 5 arasında skorlanmaktadır.(1- Daima, 2- çoğu zaman, 3- Bazı zamanlar,4- Nadiren, 5- Asla)Yüksek skorlar iyi yaşam kalitesini belirtmektedir. Ölçeğin Türk hastalarındaki geçerlilik ve güvenirliği Dereli ve arkadaşlarınca yapılmıştır (170).

3.4 Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

PUKİ ile öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulma değerlendirilmektedir. Ölçek toplam yedi madde ve toplam 19 soru içerir. Her

birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Puanlama; geçen ay boyunca hiç olmamışa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak yapılır. Anketteki uyku kalitesi değerlendirmesinde; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 puan verilir. Toplam puan 0-21 arasındadır ve yüksek puanlar uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu derecesinin yüksek olduğunu belirtir. Toplam puanın 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. PUKİ ölçeğinin Türk hastalardaki geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (171).

3.5 Epworth Uykululuk Ölçeği

EUÖ gündüz uyku hali varlığı ve şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ölçek sekiz maddeden oluşur. Her bir soru 0 ile 3 puan arasında değerlendirilir ve ölçekte maksimum 24 puan alınabilir. 10'un üzerindeki puanlar gündüz uyku halinin arttığını göstermektedir (162).

3.6 Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Anketi

Toplam 19 sorudan oluşan anket insan sirkadiyen ritminde sabahçıl ve akşamcıl ve ara tipleri belirlemekte kullanılmaktadır. (Horne ve Ostberg, 1976). Anket formunda 1., 2. ve 10. soruların cevabında zaman cetveli kullanılmıştır. 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 13., 14., 15. ve 16. sorular için 1 ile 4 arasında, 1., 2., 10., 17. ve 18. sorular için 1 ile 5 arasında, 11. ve 19. sorular için 0 ile 6 arasında, 12. soru için 0 ile 5 arasında puan almaktadırlar. 19 soru için elde edilen toplam puanlara göre, 70-86 puan aralığında "kesinlikle sabahçıl tip", 59- 69 puan aralığında "sabahçıl tipe yakın", 42-58 puan aralığında "ara tip", 31-41 puan aralığında "akşamcıl tipe yakın", 16-30 puan aralığında "kesinlikle akşamcıl tip" olmak üzere 5 farklı sirkadiyen tip sınıflaması yapılmaktadır. Orijinal anketin geçerliği ve güvenilirliği sirkadiyen tip sınıflaması ve vücut sıcaklığındaki değişikliklerle test edilmiştir. Türk popülasyonundaki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Pündük ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (172).

3.7 Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Anketi (MDKBA)

MDKBA, DKB'lerin DSM-4 kriterlerine göre (aralıklı patlayıcı bozukluk, trikotilomani, kompulsif alışveriş, piromani, kleptomani, patolojik kumar, kompulsif deri koparma, kompulsif egzersiz, kompulsif cinsel davranış) varlığını araştıran anket formudur. Çalışmamızda MDKBA'nın Türkçe uyarlaması kullanılmıştır. Her bölümde olumlu cevap verilirse DKB ile ilgili bildirilen düşünceler, dürtüler\arzular ve davranışlarla ilgili bir diz ek soru sorulur. Eğer cevap olumsuz ise görüşme sonlandırılmaktadır (173).

3.8 İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.2) ve SPSS (Version 23.0.0) programları kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki sürekli değişkenler eşleştirilmemiş t-test ile, ikiden fazla grup arasındaki sürekli değişkenler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, kategorik değişkenler Pearson ki-kare ya da Fisher testi ile değerlendirildikten sonra istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) olan değişkenler binominal lojistik regresyon analizine de dahil edildi. Sürekli değişkenlerin kendi aralarındaki değişimler ise Spearman Korelasyonu ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler

Çalışmaya alınan 132 Parkinson hastası alınmış olup, hastalara ait sosyodemografik ve klinik özellikler Tablo 4.1.'de, hastaların kullandığı ilaçlara ait bilgiler ise Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.1 Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Yaş	Ort ± S.H.	
Cinsiyet	Kadın / Erkek	63,4 ± 0,9
Eğitim durumu	İlkokul / Ortaokul-Lise / Üniversite	77 / 26 / 29
Çalışma durumu	Çalışıyor / Çalışmıyor / Emekli	59 / 22 / 51
Medeni durum	Evli / Bekar	121 / 11
Aylık gelir (TL)	Ort ± S.H.	3005,0 ± 260,3
Sigara kullanımı	Var / Yok	17 / 115
Alkol kullanımı	Var / Yok	15 / 117
Diyabetes mellitus	Var / Yok	11 / 121
Hipertansiyon	Var / Yok	32 / 100
Minimental Test	Ort ± S.H.	28,8 ± 0,1
PHYKÖ	Ort ± S.H.	127,7 ± 2,7
Beck depresyon ölçeği	Ort ± S.H.	4,7 ± 0,4
Pittsburgh uyku kalite indeksi	Ort ± S.H.	5,6 ± 0,3
Horne-Ostberg sabahçıl-akşamcıl ölçeği	Ort ± S.H.	60,4 ± 0,7
Epworth uykululuk ölçeği	Ort ± S.H.	8,0 ± 0,5

Çizelge 4.2 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Ait Bilgiler

İlaç	Günlük doz (mg/gün)
Levodopa	331,7 ± 20,0
Karbidopa	42,2 ± 5,8
Benserazid	47,1 ± 4,5
Entekapon	254,3 ± 32,5
Pramipeksol	1,7 ± 0,2
Ropinirol	2,4 ± 0,6
Apomorfin	4,1 ± 2,3
Rasajilin	0,8 ± 0,0
Amantadin sülfat	32,6 ± 7,9
LED	827,2 ± 53,7

LED, Levodopa eşdeğer doz

Çizelge 4.3 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçlara Ait Bilgiler

İlaç	Kullanan/Kullanmayan
Oral antidiyabetikler	9 / 123
İnsülin	2 / 130
GABAerjik ilaçlar	8 / 124
KKB	15 / 117
Beta blokörler	19 / 113
Alfa blokörler	9 / 123
ADE inhibitörleri	11 / 121
ARB	15 / 117
Diüretikler	12 / 120
Statin grubu ilaçlar	8 / 124
PPI	9 / 123
Antiagreganlar	30 / 102
Domperidon	16 / 116

ADE, Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, Anjiyotensin reseptör blokörleri; KKB, Kalsiyum kanal blokörleri; PPI, Proton pompa inhibitörleri

4.2 Dürtü Kontrol Bozuklarının Sıklığını Etkileyen Faktörler

Çalışmaya alınan 132 Parkinson hastasından 46 kişide (%34) herhangi bir DKB, 14 kişide (%11) kompulsif alışveriş bozukluğu, 9 kişide (%7) kompulsif egzersiz bozukluğu, 4 kişide (%3) patolojik kumar oynama alışkanlığı, 2 kişide (%1) kleptomani, 32 kişide (%24) ise kompulsif cinsel davranış bozukluğu görülmüştür. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre DKB'ler değerlendirildiğinde, çalışmayanlarda, sigara ve alkol kullananlar arasında DKB'lerin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (Çizelge 4.4.). DKB'ler cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise, erkeklerde herhangi bir DKB ya da kompulsif cinsel davranış bozukluğu görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (Çizelge4.5.). Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların hiçbirinin DKB'lar üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.6.). Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dürtü Kontrol Bozukları Üzerindeki Etkiler değerlendirildiğinde ise oral antidiyabetik ilaçlar ve domperidon kullananlar arasında DKB'lerin daha az görüldüğü belirlenmiştir (Çizelge 4.7.). Binominal lojistik regresyon analizinde ise sigara içmenin DKB sıklığını etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu görüldü ($p=0.006$, O.R.=7.251, C.I.=1.8-29.9).

Çizelge 4.4 Dürtü Kontrol Bozuklarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler		DKB +	DKB-	Analiz
		n=46	n=86	
Yaş	Ort ± S.D.	61,1 ± 11,3	64,6 ± 9,7	p=0,081
Eğitim durumu	İ/L-O/Ü	25/9/12	57/17/17	p=0,692
Çalışma durumu	Ç+/Ç-/E	22/2/22	37/20/29	p=0,017*
Medeni durum	Evli/Bekar	43/3	78/8	p=0,747
Aylık gelir (TL)	Ort ± S.D.	3734 ± 4763	2616 ± 1153	p=0,029*
Sigara kullanımı	Var/Yok	13/33	4/82	p<0,001*
Alkol kullanımı	Var/Yok	10/36	5/81	p=0,006*
Diyabetes mellitus	Var/Yok	1/10	45/76	p=0,096
Hipertansiyon	Var/Yok	9/36	23/63	p=0,394
Minimental Test	Ort ± S.D.	28,8 ± 1,2	28,8 ± 1,3	p=0,980
PHYKÖ	Ort ± S.D.	127 ± 33,5	128 ± 30,1	p=0,801
Beck Depresyon Ölçeği	Ort ± S.D.	5,7 ± 4,9	4,2 ± 4,5	p=0,072
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	Ort ± S.D.	5,8 ± 3,5	5,5 ± 3,9	p=0,466
Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği	Ort ± S.D.	59,1 ± 8,3	61,1 ± 7,9	p=0,154
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	Ort ± S.D.	7,4 ± 5,3	8,3 ± 5,8	p=0,564

Çizelge 4.5 Dürtü Kontrol Bozuklarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

DKB		Kadın	Erkek	Analiz
		n=39	n=93	
DKB tüm	Var/Yok	7/32	39/54	$p=0,008^*$
Kompulsif alışveriş bozukluğu	Var/Yok	4/35	10/83	$p=1,000$
Kompulsif egzersiz bozukluğu	Var/Yok	3/36	6/87	$p=0,723$
Patolojik kumar bozukluğu	Var/Yok	1/38	3/90	$p=1,000$
Kleptomani	Var/Yok	0/39	2/91	$p=1,000$
Kompulsif cinsel bozukluk	Var/Yok	2/37	30/63	$p<0,001^*$

Çizelge 4.6. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dürtü Kontrol Bozukları Üzerindeki Etkileri

İlaç	DKB +	DKB-	Analiz
	n=46	n=86	
Levodopa	341 ± 270	327 ± 206	p=0,927
Karbidopa	56,1 ± 85,7	34,7 ± 53,5	p=0,458
Benserazid	48,2 ± 105	76,4 ± 152	p=0,108
Entekapon	295 ± 434	233 ± 337	p=0,542
Pramipeksol	1,7 ± 1,9	5,2 ± 32,2	p=0,601
Ropinirol	2,2 ± 5,8	2,5 ± 7,4	p=0,782
Rasajilin	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	p=0,846
Amantadin sülfat	30,5 ± 94,0	30,3 ± 88,2	p=0,911
LED	858 ± 723	811 ± 555	p=0,966

Dürtü Kontrol Bozukluğu; LED, Levodopa eşdeğer doz. Hastaların kullandıkları ilaçlara ait günlük doz (mg/gün) değerleri, ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir. DKB + hastalar arasında Apomorfın kullanan hasta olmadığı için apomorfın analizi yapılamamıştır.

Çizelge 4.7. Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dürtü Kontrol Bozukları Üzerindeki Etkileri

	Kullanan/Kullanmayan		
	DKB +	DKB-	
İlaç	n=46	n=86	Analiz
Oral antidiyabetikler	0/46	9/77	$p=0,027^*$
İnsülin	1/45	1/85	$p=1,000$
GABAerjik ilaçlar	2/44	6/80	$p=0,713$
KKB	4/42	11/75	$p=0,575$
Beta blokerlar	8/38	11/75	$p=0,473$
Alfa blokerlar	4/42	5/81	$p=0,719$
ADE inhibitörleri	4/42	7/79	$p=1,000$
ARB	6/40	9/77	$p=0,656$
Diüretikler	4/42	8/78	$p=1,000$
Statin grubu ilaçlar	3/43	5/81	$p=1,000$
PPI	5/41	4/82	$p=0,275$
Antiagreganlar	9/37	21/65	$p=0,526$
Domperidon	2/44	14/72	$p=0,045^*$

4.2. Kronotiplerin Sıklığını Etkileyen Faktörler

Çalışmaya alınan 132 Parkinson hastasından 86 kişinin (%65) sabahçıl, 42 kişinin (%32) ara tip, 4 kişinin ise (%3) akşamcıl olduğu görülmüştür. Akşamcıl hasta sayısının az olması nedeniyle akşamcıl ve ara kronotipe sahip bireyler birlikte değerlendirilmiştir. Kronotipler sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değerlendirildiğinde, sabahçıl kronotipe sahip bireyler arasında evli olanların ve diyabetes mellitus olanların oranının daha fazla olduğu, ara tip-akşamcıl kronotipe sahip bireylerde ise sigara kullananların oranının daha fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 4.8.). Kronotiplerin DKB'ları üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, kronotipler arasında herhangi bir DKB, kompulsif alışveriş bozukluğu, kompulsif egzersiz bozukluğu, patolojik kumar alışkanlığı, kleptomani görülme sıklığının değişmediği ancak, kompulsif cinsel davranış bozukluğunun ara tip-akşamcıl kronotipe sahip bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 4.9.). Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların DKB'lar üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde sabahçıl kronotipe sahip bireylerde karbidopa ve entakapon dozları daha düşük bulunurken, benserazid dozu daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.10.). Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların ise DKB'lar üzerinde etkileri olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.11.). Binominal lojistik regresyon analizinde ise kronotiplerin sıklığını etkileyen önemli bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Horne-Ostberg sabahçıl-akşamcıl ölçeği ile yaş, aylık gelir, PHYKÖ, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, Epworth gündüz uykululuğu ölçeği, Beck depresyon ölçeği ve Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların dozları arasında korelasyon olup olmadığı ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir (Çizelge 4.12.). Yaş, PHYKÖ, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, Epworth gündüz uykululuğu ölçeği, Beck depresyon ölçeği ile Horne-Ostberg sabahçıl-akşamcıl ölçeği korelasyon olmadığı görülmüştür. Horne-Ostberg sabahçıl-akşamcıl ölçeği ile aylık gelir ve karbidopa dozu negatif korelasyon gösterirken, levodopa ve benserazid dozları pozitif korelasyon göstermiştir.

Çizelge 4.8. Kronotiplerin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler		Sabahçıl	Ara tip- Akşamcıl	Analiz
		n=86	n=46	
Yaş	Ort ± S.D.	64,9 ± 8,9	60,6 ± 12,4	p=0,118
Cinsiyet	E/K	23/63	16/30	p=0,335
Eğitim durumu	İ/L-O/Ü	55/13/18	22/13/11	p=0,130
Çalışma durumu	Ç+/Ç-/E	37/15/34	22/7/17	p=0,863
Medeni durum	Evli/Bekar	82/4	39/7	p=0,049*
Aylık gelir (TL)	Ort ± S.D.	2664 ± 1154	3680 ± 4775	p=0,069
Sigara kullanımı	Var/Yok	7/79	10/36	p=0,026*
Alkol kullanımı	Var/Yok	7/79	8/38	p=0,111
Diyabetes mellitus	Var/Yok	11/75	0/46	p=0,008*
Hipertansiyon	Var/Yok	23/63	9/36	p=0,394
Minimental Test	Ort ± S.D.	28,7 ± 1,4	28,8 ± 1,1	p=0,935
PHYKÖ	Ort ± S.D.	128 ± 32,7	128 ± 28,7	p=0,994
Beck Depresyon Ölçeği	Ort ± S.D.	4,4 ± 4,7	5,3 ± 4,6	p=0,129
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	Ort ± S.D.	5,6 ± 3,8	5,7 ± 3,8	p=0,870
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	Ort ± S.D.	8,1 ± 4,8	7,8 ± 5,4	p=0,736

Çizelge 4.9. Kronotipler Arasında Dürtü Kontrol Bozuklarının Sıklıklarının Karşılaştırılması

DKB		Sabahçıl	Ara tip- Akşamcıl	Analiz
		n=86	n=46	
DKB tüm	Var/Yok	26/60	20/26	p=0,128
Kompulsif alışveriş bozukluğu	Var/Yok	7/79	7/39	p=0,242
Kompulsif egzersiz bozukluğu	Var/Yok	7/79	2/44	p=0,495
Patolojik kumar bozukluğu	Var/Yok	2/84	2/44	p=0,610
Kleptomani	Var/Yok	1/85	1/45	p=1,000
Kompulsif cinsel bozukluk	Var/Yok	16/70	16/30	p=0,039*

Çizelge 4.10. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kronotipler Üzerindeki Etkileri

İlaç	Sabahçıl	Ara tip- Akşamcıl	Analiz
	n=86	n=46	
Levodopa	347 ± 209	303 ± 263	p=0,140
Karbidopa	33,9 ± 61,6	57,6 ± 74,3	p=0,006*
Benserazid	79,6 ± 144	42,1 ± 121	p=0,002*
Entekapon	209 ± 351	338 ± 402	p=0,020*
Pramipeksol	5,2 ± 32,2	5,2 ± 1,8	p=0,927
Ropinirol	2,4 ± 7.1	2,3 ± 6,5	p=0,452
Rasajilin	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	p=0,815
Amantadin sülfat	30,3 ± 88,2	30,4 ± 94,0	p=0,564
LED	831 ± 570	819 ± 702	p=0,552

Çizelge 4.11. Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kronotipler Üzerindeki Etkileri

	Kullanan/Kullanmayan		
	Sabahçıl	Ara tip- Akşamcıl	
İlaç	n=86	n=46	Analiz
Oral anti diyabetikler	7/79	2/44	p=0,495
İnsülin	1/85	1/45	p=1,000
GABAerjik ilaçlar	6/80	2/44	p=0,713
KKB	7/79	8/38	p=0,150
Beta blokerlar	13/73	6/40	p=0,746
Alfa blokerlar	6/80	3/43	p=1,000
ADE inhibitörleri	7/79	4/42	p=1,000
ARB	7/79	6/40	p=0,656
Diüretikler	8/78	4/42	p=1,000
Statin grubu ilaçlar	7/79	1/45	p=0,260
PPI	5/81	4/42	p=0,719
Antiagreganlar	21/65	9/37	p=0,526
Domperidon	8/78	8/38	p=0,175

Çizelge 4.12. Horne-Ostberg Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği ile Yapılan Spearman Korelasyon Analizi

	R	p
Yaş	0.139	0.113
Aylık gelir (TL)	-0.210	0.016*
Minimental Test	0.013	0.882
Beck Depresyon Ölçeği	-0.105	0.229
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	-0.028	0.749
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	0.070	0.425
Levodopa	0.183	0.035*
Karbidopa	-0.191	0.028*
Benserazid	0.307	<0.001*
Entekapon	-0.151	0.085
Pramipeksol	-0.055	0.531
Ropinirol	-0.020	0.816
Rasajilin	-0.015	0.867
Bonaprin	-0.152	0.082
Amantadin sülfat	-0.016	0.853
LED	-0.103	0.241

4.3. Gündüz Uykululuğunu Etkileyen Faktörler

Çalışmaya alınan 132 Parkinson hastasından 39 kişide (%30) gündüz uykululuğunun arttığı görülmüştür. Gündüz uykululuğu sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değerlendirildiğinde, Gündüz uykululuğu olan bireylerin uyku ve yaşam kalitelerinin bozulduğu, Horne-Ostberg değerlerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 4.13.). Parkinson Hastalığının ve Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların hiçbirinin gündüz uykululuğunu etkilemediği belirlenmiştir (Çizelge 4.14. ve 4.15.). Binominal lojistik regresyon analizinde ise kronotiplerin gündüz uykululuğunu etkileyen önemli bir risk faktörü olduğu görüldü ($p=0.004$, O.R.=1.084, C.I.=1.0-1.1).

Epworth Gündüz Uykululuğu Ölçeği ile Yapılan Spearman Korelasyon Analizinde ise Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ile Epworth Gündüz Uykululuğu Ölçeği arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (Çizelge 4.16.).

Çizelge 4.13 Gündüz Uykululuğunun Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler		Gündüz uykululuğu +	Gündüz uykululuğu-	Analiz
		n=39	n=93	
Yaş	Ort ± S.D.	65,2 ± 10,6	62,6 ± 10,3	p=0,159
Cinsiyet	K/E	14/15	25/68	p=0,300
Eğitim durumu	İ/L-O/Ü	55/13/18	22/13/11	p=0,640
Çalışma durumu	Ç+/Ç-/E	17/9/13	42/13/38	p=0,410
Medeni durum	Evli/Bekar	35/4	86/7	p=0,731
Aylık gelir (TL)	Ort ± S.D.	2633 ± 1211	3161 ± 3470	p=0,435
Sigara kullanımı	Var/Yok	3/36	14/79	p=0,249
Alkol kullanımı	Var/Yok	2/37	13/80	p=0,229
Diyabetes mellitus	Var/Yok	4/35	7/86	p=0,731
Hipertansiyon	Var/Yok	11/28	21/71	p=0,653
Minimental Test	Ort ± S.D.	28,9 ± 1,3	28,7 ± 1,3	p=0,470
PHYKÖ	Ort ± S.D.	118 ± 32	131 ± 30	p=0,026*
Beck Depresyon Ölçeği	Ort ± S.D.	5,1 ± 4,9	4,5 ± 4,6	p=0,413
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	Ort ± S.D.	6,4 ± 3,5	5,3 ± 3,9	p=0,046*
Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği	Ort ± S.D.	63,5 ± 6,7	59,1 ± 8,3	p=0,004*

Çizelge 4.14 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Gündüz Uykululuğu Üzerindeki Etkileri

İlaç	Gündüz uykululuğu +	Gündüz uykululuğu-	Analiz
	n=39	n=93	
Levodopa	335 ± 199	329 ± 241	p=0,778
Karbidopa	18,8 ± 39,8	38,8 ± 71,3	p=0,227
Benserazid	70,9 ± 144	65,1 ± 140	p=0,508
Entekapon	226 ± 339	261 ± 387	p=0,783
Pramipeksol	1,0 ± 1,6	5,8 ± 37,1	p=0,503
Ropinirol	2,7 ± 7.2	2,2 ± 6,7	p=0,930
Rasajilin	0,7 ± 0,5	0,8 ± 0,4	p=0,334
Amantadin sülfat	27,0 ± 80,4	32,3 ± 94,6	p=0,878
LED	828 ± 410	826 ± 686	p=0,246

Çizelge 4.15 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Gündüz Uykululuğu Üzerindeki Etkileri

	Kullanan/Kullanmayan		
	Gündüz uykululuğu +	Gündüz uykululuğu-	
İlaç	n=39	n=93	Analiz
Oral antidiyabetikler	2/37	7/86	p=1,000
İnsülin	0/39	2/91	p=1,000
GABAerjik ilaçlar	3/36	5/88	p=0,693
KKB	5/34	10/83	p=0,767
Beta blokerlar	2/37	17/76	p=0,050
Alfa blokerlar	2/37	7/86	p=1,000
ADE inhibitörleri	4/35	7/86	p=0,731
ARB	2/37	13/80	p=0,229
Diüretikler	4/35	8/85	p=0,748
Statin grubu ilaçlar	2/37	6/87	p=1,000
PPI	2/37	7/86	p=0,719
Antiagreganlar	5/34	25/68	p=0,079
Domperidon	6/33	10/83	p=0,560

Çizelge 4.16 Epworth Gündüz Uykululuğu Ölçeği ile Yapılan Spearman Korelasyon Analizi

	r	p
Yaş	0.169	0.052
Aylık gelir (TL)	0.020	0.823
Minimental Test	0.064	0.463
Beck Depresyon Ölçeği	0.109	0.215
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	0.183	0.036*
PHKYÖ	-0.150	0.086
Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği	0.070	0.425
Levodopa	0.012	0.895
Karbidopa	0.022	0.803
Benserazid	-0.018	0.839
Entekapon	0.003	0.976
Pramipeksol	0.074	0.399
Ropinirol	-0.066	0.449
Rasajilin	-0.049	0.575
Bonaprin	-0.031	0.721
Amantadin sülfat	-0.003	0.970
LED	-0.039	0.655

4.4. Uyku kalitesini Etkileyen Faktörler

Çalışmaya alınan 132 Parkinson hastasından 62 kişinin (%47) uyku kalitesinin iyi, 70 kişinin (%53) ise uyku kalitesinin kötü olduğu görülmüştür. Uyku kalitesi sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değerlendirildiğinde, uyku kalitesi kötü olanların Beck depresyonu değerlendirme ölçek skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 4.17.). Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların hiçbirinin uyku kalitesi etkilemediği belirlenmiştir (Çizelge 4.18.). Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar arasında ise uyku kalitesi kötü olanlarda PPI kullanımının daha sık olduğu görülmüştür (Çizelge 4.19.) Binominal lojistik regresyon analizinde ise PPI kullanımının uyku kalitesini etkileyebilen bir risk faktörü olduğu görüldü ($p=0.043$, O.R.=9.931, C.I.=1.1-79.4).

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ile Yapılan Spearman Korelasyon Analizinde ise Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Minimental Test ile negatif korelasyon gösterirken, Beck depresyon ölçeği, Epworth Gündüz Uykululuğu Ölçeği, PHKYÖ, Horne-Oestberg Sabahçıl-Akşamcıl Ölçeği, Karbidopa dozu ve LED ile pozitif korelasyon göstermiştir (Çizelge 4.20.).

Çizelge 4.17 Uyku Kalitesinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler		Uyku kalitesi iyi olanlar	Uyku kalitesi kötü olanlar	Analiz
		n=62	n=70	
Yaş	Ort ± S.D.	63,7 ± 10,2	63,1 ± 10,7	p=0,745
Cinsiyet	K/E	18/44	21/49	p=0,903
Eğitim durumu	İ/L-O/Ü	32/17/13	45/9/16	p=0,105
Çalışma durumu	Ç+/Ç-/E	24/9/29	35/13/22	p=0,195
Medeni durum	Evli/Bekar	58/4	63/7	p=0,462
Aylık gelir (TL)	Ort ± S.D.	2786 ± 1195	3199 ± 3954	p=0,430
Sigara kullanımı	Var/Yok	6/56	11/59	p=0,301
Alkol kullanımı	Var/Yok	5/57	10/60	p=0,261
Diyabetes mellitus	Var/Yok	6/56	5/65	p=0,599
Hipertansiyon	Var/Yok	17/44	15/55	p=0,393
Minimental Test	Ort ± S.D.	29,0 ± 1,2	28,6 ± 1,3	p=0,059
PHYKÖ	Ort ± S.D.	132 ± 31	124 ± 31	p=0,141
Beck Depresyon Ölçeği	Ort ± S.D.	3,6 ± 4,3	5,6 ± 4,8	p=0,015*
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	Ort ± S.D.	6,9 ± 5,0	8,9 ± 5,9	p=0,05
Horne-Ostberg Sabaçıl Akşamcıl Ölçeği	Ort ± S.D.	60,2 ± 6,9	60,5 ± 9,0	p=0,813

Çizelge 4.18 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri

İlaç	Uyku kalitesi iyi olanlar	Uyku kalitesi kötü olanlar	Analiz
	n=62	n=70	
Levodopa	313 ± 255	348 ± 204	p=0,389
Karbidopa	33,1 ± 60,1	50,3 ± 71,3	p=0,141
Benserazid	46,5 ± 52,3	47,7 ± 51,3	p=0,894
Entekapon	229 ± 361	277 ± 384	p=0,466
Pramipeksol	1,8 ± 1,7	1,7 ± 1,8	p=0,594
Ropinirol	2,0 ± 6,8	2,7 ± 6,9	p=0,568
Rasajilin	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,4	p=0,431
Amantadin sülfat	38,7 ± 99,4	27,1 ± 83,3	p=0,468
LED	770 ± 644	877 ± 590	p=0,328

Çizelge 4.19 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri

İlaç	Kullanan/Kullanmayan		Analiz
	Uyku kalitesi iyi olanlar	Uyku kalitesi kötü olanlar	
	n=62	n=70	
Oral antidiyabetikler	5/57	4/66	p=0,734
İnsülin	2/60	0/70	p=0,219
GABAerjik ilaçlar	2/60	6/64	p=0,281
KKB	9/53	6/64	p=0,283
Beta blokerlar	12/50	7/63	p=0,126
Alfa blokerlar	3/59	6/64	p=0,500
ADE inhibitörleri	5/57	6/64	p=0,916
ARB	8/54	7/63	p=0,600
Diüretikler	7/55	5/65	p=0,408
Statin grubu ilaçlar	3/59	5/65	p=0,722
PPI	1/61	8/62	p=0,036*
Antiagreganlar	15/47	15/55	p=0,705
Domperidon	8/54	8/62	p=0,796

Çizelge 4.20 Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği İle Yapılan Spearman Korelasyon Analizi

	r	p
Yaş	0.006	0.948
Aylık gelir (TL)	-0.068	0.436
Minimental Test	-0.022	0.010*
Beck Depresyon Ölçeği	0.261	0.002*
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	0.183	0.036*
PHKYÖ	-0.194	0.025*
Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği	-0.028	0.749
Levodopa	0.170	0.051
Karbidopa	0.192	0.027*
Benserazid	0.052	0.557
Entekapon	0.100	0.255
Pramipeksol	0.016	0.859
Ropinirol	0.095	0.279
Rasajilin	-0.042	0.633
Bonaprin	-0.010	0.912
Amantadin sülfat	-0.009	0.922
LED	0.189	0.030*

4.5. Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler

Yaşam kalitesi Sosyodemografik ve Klinik Özellikler değerlendirildiğinde, PHYKÖ'nin Beck depresyon ölçeği ve Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği ile negatif korelasyon gösterdiği, ayrıca erkeklerde ve alkol kullananlarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu görülmüştür (Çizelge 4.21.). Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri değerlendirildiğinde levodopa, karbidopa, amantadin dozlarının ve LED değerinin yaşam kalitesi ile negatif korelasyon gösterirken, rasajilin dozlarının yaşam kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Çizelge 4.22.). Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçları kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ise yaşam kalitesinin farklı olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.23.). Binominal lojistik regresyon analizinde ise Beck depresyon ölçeği ve LED'in yaşam kalitesini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$, O.R.=0.844, C.I.=0.8-0.9; $p=0.003$, C.I.=0.9-1.0).

Çizelge 4.21 Yaşam Kalitesinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Kadın		Erkek	Analiz
n	39		93	
PHKYÖ	119 ± 34		131 ± 30	<i>p=0.047*</i>
Eğitim durumu	İlkokul	Ortaokul-Lise	Üniversite	
n	77	26	29	
PHKYÖ	125 ± 35	128 ± 31	131 ± 20	p=0,401
Çalışma durumu	Çalışıyor	Çalışmıyor	Emekli	
n	59	22	51	
PHKYÖ	126±30	122±39	132±29	p=0,511
Medeni durum	Evli		Bekar	
n	121		11	
PHKYÖ	128 ± 31		124 ± 31	p=0,645
Sigara kullanımı	Var		Yok	
n	17		115	
PHKYÖ	132 ± 24		127 ± 32	p=0,691
Alkol kullanımı	Var		Yok	
n	15		117	
PHKYÖ	142 ± 29		125 ± 31	<i>p=0.037*</i>
Diyabetes mellitus	Var		Yok	
n	11		121	
PHKYÖ	128±32		128±30	p=0,996
Hipertansiyon	Var		Yok	
n	32		100	

PHKYÖ	125±29	128±32	p=0,674
Spearman Korelasyon Analizi			
	r	p	
Yaş	-0.040	0.645	
Aylık gelir (TL)	0.112	0.199	
Minimental Test	-0.040	0.648	
Beck Depreson Ölçeği	-0,362	<0.001*	
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	-0,194	0.025	
Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği	-0,150	0.086	
Horne-Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Ölçeği	-0.015	0.861	

Çizelge 4.22 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkileri

	r	p
Levodopa	-0.305	<0.001*
Karbidopa	-0.217	0.013*
Benserazid	-0.62	0.482
Entekapon	-0,138	0.113
Pramipeksol	-0,008	0.927
Ropinirol	-0.116	0.186
Rasajilin	0.221	0.011*
Amantadin sülfat	-0.233	0.007*
LED	-0.316	<0.001*

Çizelge 4.23 Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Uyku Kalitesi Üzerindeki Etkileri

Oral antidiyabetikler	Kullanan	Kullanmayan	Analiz
N	9	123	
PHKYÖ	134±29	127±31	p=0,661
İnsülin	Kullanan	Kullanmayan	
N	2	130	
PHKYÖ	100±45	133±31	p=0,244
GABAerjik ilaçlar	Kullanan	Kullanmayan	
N	8	124	
PHKYÖ	97±44	133±30	p=0,102
KKB	Kullanan	Kullanmayan	
N	15	117	
PHKYÖ	126±28	128±32	p=0,701
Beta blokerlar	Kullanan	Kullanmayan	
N	19	113	
PHKYÖ	129±30	127±32	p=0,933
Alfa blokerlar	Kullanan	Kullanmayan	
N	9	123	
PHKYÖ	138±21	127±32	p=0,343
ADE inhibitörleri	Kullanan	Kullanmayan	
N	11	121	
PHKYÖ	135±25	127±32	p=0,403
ARB	Kullanan	Kullanmayan	
N	15	117	

PHKYÖ	123±28	128±32	p=0,449
Diüretikler	Kullanan	Kullanmayan	
N	12	120	
PHKYÖ	126±27	128±32	p=0,713
Statin grubu ilaçlar	Kullanan	Kullanmayan	
N	8	124	
PHKYÖ	116±32	128±31	p=0,239
PPI	Kullanan	Kullanmayan	
N	9	123	
PHKYÖ	113±39	129±31	p=0,129
Antiagreganlar	Kullanan	Kullanmayan	
N	30	102	
PHKYÖ	132±28	126±32	p=0,796
Domperidon	Kullanan	Kullanmayan	
N	16	116	
PHKYÖ	129±32	125±28	p=0,251

5.TARTIŞMA

PH dünya genelinde hareket bozukluğu ile seyreden en yaygın nörodejeratif hastalıktır. Hastalık santral sinir sisteminde yaygın tutulum gösterebilmekte, parkinsonizm tablosu olarak adlandırılan bradikinezi, tremor, rijidite gibi motor semptomlar dışında birçok semptom hastalığa eşlik ettiğinden hastalarda yaşam kalitesi büyük ölçüde etkilenmektedir. Hastalardaki motor semptomların azaltılabilmesi için DRT bilinen en iyi medikal tedavi seçeneğidir. DRT'nin bir komplikasyonu sonucu DKB adı verilen kendine ve başkalarına zararlı olduğunu bildiği halde dürtüye karşı koyamama ve davranışlarını engelleyememe hali olarak tanımlanan davranış bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Bu davranış bozuklukları patolojik kumar, kompulsif alışveriş bozukluğu, kompulsif yeme bozukluğu, kompulsif egzersiz yapma bozukluğu, kleptomani, kompulsif cinsel davranışlar, *punding* adı verilen amaçsız stereotipik hareketler ve DDS (dopamin disregülasyon sendromu)'yi kapsamaktadır. Parkinson hastaları arasında DKB sık görülen komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmaktadır ve literatürde %3,58-42,8 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir. (91) PH'da gelişebilen DKB'lerin etiyolojisinin başta DRT kullanımı olmak üzere, kişisel faktörler (yenilik arayışı, genç yaş sigara, alkol kullanımı), genetik polimorfizmler (dopamin ve serotonin reseptör polimorfizmleri) gibi birçok faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyon bozuklukları ve uyku bozukluklarının karar verme süreçlerini değiştirerek dürtüsel seçimi etkileyebileceği bildirilmiştir (134), (174), (120), (135). Yapılmış prelinik ve klinik çalışmalarda dopamin ve sirkadiyen ritim arasında karşılıklı etkileşim bulunduğunu söyleyen; dopamin ve sirkadiyen ritim kontrol genlerinin birbirlerinin etkinlikleri değiştirebilerek ödül yolağı mekanizmalarını ve bilişsel fonksiyonları bozarak bağımlılığa yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir (147), (174). Dürtüsellik ve sirkadiyen ritim ilişkisi ise son yıllarda yeni araştırılan konulardandır. Fakat literatüre baktığımızda PH'de yapılmış DKB-sirkadiyen ritim ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz bu tez çalışmasında PH'deki sirkadiyen ritim bozuklukları ve kronotip değişimlerinin hasta ve yakınlarının ailesel, finansal, sosyal ilişkilerini bozan ve hayat kalitesini oldukça düşüren DKB'ler üzerindeki etkilerini ve DKB'lerin Parkinson hastaları arasındaki

sıklığını araştırdık.

Literatürde Parkinson hastaları arasında farklı çalışmalarda DKB'nin prevalansı farklı bildirilmekte, %3.53-%59 olarak geniş bir aralıkta belirtilmiştir (175). Bizim çalışmamıza katılan toplam 132 hastanın 46'sında (%34) herhangi bir DKB, 14'ünde (%11) kompulsif alışveriş bozukluğu, 9'unda (%7) kompulsif egzersiz bozukluğu, 4'ünde (%3) patolojik kumar oynama alışkanlığı, 2'sinde (%1) kleptomani, 32'sinde (%24) ise kompulsif cinsel davranış bozukluğu görülmüştür. Parkinson hastalarında yapılan geniş katılımlı vaka kontrol çalışması olan DOMINION'da ise bizim çalışmamızdan farklı olarak 1 yada daha fazla DKB'ye sahip hasta sıklığı 13.6%, patolojik kumar 5.0%, hiperseksüalite 3.5% , kompulsif alışveriş davranışı 5,7% kompulsif yeme davranışı 4.3% ve 2 veya daha fazla DKB sıklığı 3.9 olarak bildirilmiştir (123). Dünya çapında 22 ülkeden 32 araştırmayı kapsayan bir derlemede ise her kıtada Parkinson hastaları arasında en yüksek DKB prevalansı İngiltere (%59), ABD (%39.1) ve Hindistan (%31.6) olarak saptanmıştır (175). Genel olarak DKB sıklığı, daha düşük ortalama yaş, daha yüksek erkek oranı olan ve dopaminerjik ilaçların daha fazla reçete edildiği çalışmalarda daha yüksek tespit edilmektedir. Ayrıca Batı ülkelerinde Asya ülkelerine kıyasla DKB prevalansı daha yüksektir. Hiperseksüalite DKB'ler arasında genel olarak en yaygın DKB olarak saptanırken (%23,8'e kadar), en yüksek kompulsif satın alma ve yeme sıklığı Batı ülkelerinde bulunmuştur. Patolojik Kumar ise DKB'ler arasında daha az yaygın olarak saptanmıştır (175). DKB prevalansında çalışmalar arasındaki bu değişkenlik farklı örneklem kitleleri, etnik gruplar arasındaki farklılıklar, farklı yöntemler ve tanımlama kriterlerine bağlanmaktadır.

DKB gelişiminde, yenilik arayan kişilik özelliği, dürtüsellik, depresyon, erkek cinsiyet, madde kullanımı, genç yaş, erken başlangıçlı PH, eş zamanlı L-dopa kullanımı, DA ile uzun süreli tedavi, bekar olma, PH öncesinde de DKB bulunması, sigara kullanımı, ailede DKB öyküsü bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktadır (176). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde erkek cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, çalışma durumu ve aylık gelir DKB ile ilişkili bulunmuştur. DKB gelişimi için yalnızca cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda yapılan çalışmalarda kompulsif alışveriş bozukluğu kadınlarda daha sık görülürken, kompulsif cinsel davranışın ise erkeklerde daha sık bulunduğu belirtilmektedir (90).

Bizim çalışmamızda ise kompulsif cinsel davranış ve herhangi bir DKB erkek cinsiyette daha sık bulunurken, kompulsif alışveriş bozukluğu, kompulsif egzersiz bozukluğu, patolojik kumar oynama alışkanlığı ve kleptomani her iki cinsiyette de benzer sıklıkta saptanmıştır. Daha geniş örneklem sayısı ile yapılacak ileriki çalışmalar, DKB sıklıklarının cinsiyete göre değişip değişmediği ile ilgili bulgularımızın daha doğru yorumlanmasını sağlayacaktır.

Kronik dopaminerjik ilaç kullanımı PH'de DKB gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü kabul edilmektedir. Özellikle yüksek doz ve kronik DA kullanımının halen net olmamakla birlikte DKB gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (176). Giladi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada (113) bağımlılık benzeri davranışların gelişiminin hem dopaminerjik tedavinin tipine hem de tedavi dozuna ve süresine bağlı olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise parkinson tedavisinde kullanılan herhangi bir dopaminerjik ilaç kullanımı ve toplam LED dozu ile DKB sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, LED dozu ortalamasının yüksek olmasına dayanarak hastaların çoğunun ileri evre olması, LED dozu ile DKB sıklığı arasındaki anlamlılığı maskeleyebilir. Bu nedenle farklı evrelerdeki daha geniş örneklem sayıları ile PH hastalarında yapılacak olan doz-DKB ve DA-DKB ilişkilerinin araştırıldığı ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DKB sıklığı hastalarda kullanılan diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırıldığında OAD ve domperidon kullanımı ile DKB sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dürtüsellik diyabet kontrolünde yetersizlik ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir. Hipogliseminin dürtüsel davranışlarda artışa yol açabileceğine dair literatürde bazı yayınlar bulunmaktadır (177), (178). Eckstrand ve ark. deneklerin gıda uyarana artan motor dürtüselliklerini daha yüksek insülin direncine bağlamışlardır (179). İnsülin duyarlılığı azalmış ileri yaştaki tip 2 DM hastalarında daha yüksek dürtüsellik ile gecikmiş ödül indirimi testinde ve inhibitör kontrolde bozulmalar bildirilmiştir (178), (180). Bizim çalışmamızda OAD ilaç kullanan toplam 9 hasta ve 9 hastadan sadece 1 tanesinde DKB'si (+) olan hasta bulunmaktaydı. OAD ilaç kullanımı ve DKB ilişkisi açısından bakıldığında DKB (-) hastalar arasında OAD kullanımının daha fazla olması, OAD kullananlarda kan glukozu regülasyonunun daha iyi yönetildiği için dürtüsellüğün daha az olması ile

açıklanabilir. Bulgularımıza göre, iyi kontrol edilmeyen diyabet, planlama eksikliği ve yetersiz davranış yönetimi yoluyla kişinin öz yönetimini bozarak, PH'de dürtüselliği arttırıyor olabilir. Ancak elde ettiğimiz bu sonuçların hem kan glukoz düzeylerine hem de uzun dönem kan şekeri regülasyonun bir göstergesi olarak kullanılan HBA1C seviyelerine bakılarak daha geniş örneklem sayısı içeren çalışmalarla tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda domperidon kullananlarda DKB istatistiksel anlamlılık zayıf olmakla birlikte daha az sıklıkta bulunmuştur ($p=0,045$). Bir benzimidazol türevi olan domperidon kan beyin bariyerini kolayca geçemeyen periferik dopamin reseptör antagonisttir. Genellikle 10-20 mg dozlarında oral olarak kullanır. Domperidon kan beyin bariyerini tam olarak geçemez, böylece insanlarda güçlü antiemetik etkiler gösterirken psikotrop veya nörolojik etkilere neden olmamaktadır (181). İn vivo domperidon gastrointestinal olarak yüksek konsantrasyonda bulunurken santral sinir sisteminde düşük konsantrasyonlarda gözlenmiştir. Fakat nadir olarak kan beyin bariyerinin hasarlandığı yaşlanma ve demans gibi durumlarda domperidonun kronik kullanımının antipsikotik kullanımında görülenlere benzer şekilde nöropsikiyatrik sendromları indükleyebildiği bildirilmiştir (182). Yine klozapin, ketiapin gibi dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotikler PH'de psikoz ve DKB'lerin yönetiminde motor bulguların artmasına neden olmaksızın kullanılabilir (183). Parkinson hastalarından oluşan örneklem grubumuzda kan beyin bariyeri hasarı nedeniyle domperidon santral sinir sistemine geçip, dopamin reseptörlerinde antagonist etki oluşturmuş ve bu olası antagonist etkiler motor bulguların artmasına neden olmuş olabilir. PH'de domperidon kullanımı ile ilgili uygun deney modellerinde yapılacak olan prelinik çalışmalarla birlikte, domperidon-DKB ilişkisinin Parkinson hastalarında araştırılacağı ileriki klinik çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Sirkadiyen ritim bozuklukları ile uyku bozuklukları PH'de hastalığın ilk tanımlandığı günden bugüne bildirilen yaygın ve yaşam kalitesini azaltan semptomlar bütünü olarak değerlendirilmektedir (184). Dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen parkinson hastalarında azalmış diurnal aktivite ve artmış nokturnal aktivite bildirilmiştir (185). Bireyin gün içi aktivite ritmi olarak tanımlanan kronotipler günlük ritim tercihinin yanı sıra dışa dönük karakter, yenilik arayışı,

dürtüsellik gibi kişilik özellikleriyle de ilişkilendirilmiştir. Örneğin Horne Ostberg sabahçıl akşamcıl ölçeği skoru düşük olan akşamcıl tiplerin daha dürtüsel ve yeni deneyimlere daha fazla ilgi duyduğu görülürken, sabahçıl tiplerin daha az dürtüsel ve daha az yenilik arayışında oldukları gözlenmiştir (186). Akşamcıl kronotip ile psikopatoloji arasındaki ilişkinin uyku\sirkadiyen bozukluklar (sirkadiyen kayma, sosyal jet lag, uyku azalması, uyku bozulması), genetik faktörler ve nöral mekanizmalar (bozulmuş ödül yolağı, heyecan arama, dürtüsellik, bilişsel yanlılık, bozulmuş emosyonel regülasyon) aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (160).

Moleküler düzeyde ise sirkadiyen ritim sirkadiyen saat genleri tarafından düzenlenmektedir. Mevcut modele göre clock veya npas2 protein ürünleri BMAL1 ile dimerize olur ve periyod (per 1, 2 ve 3) ve kriptokrom (cry 1 ve 2) genlerini düzenlemek üzere transkripsiyon faktörü olarak rol oynar. Sırasıyla PER ve CRY dimerize olarak çekirdeğe yerleşir ve BMAL1\CLOCK heterodimer transkripsiyonunu inhibe eder. Sirkadiyen saat genlerinin post transkripsiyonel modülasyonu, ek feedback halkaları rev-erb α ile olur ve moleküler saatin 24 saatlik periyodunun tamamlanmasını sağlar. Rodentlerde moleküler sirkadiyen saatin mezolimbik dopaminerjik nöro transmisyonun diurnal ritmini doğrudan etkilediği kanıtlanmıştır. İlk olarak sirkadiyen saat genleri VTA dopaminerjik nöronlarda da dahil olmak üzere mezolimbik hedef bölgelerde ritmik olarak eksprese edilir ve doğrudan tirozin hidroksilaz (TH) , MAO-A ve D3 reseptör genlerine doğrudan bağlanabilir. Böylece per2'nin mutasyonu ve rev-erb α 'nın zarar görmesi mezolimbik MAO-A ekspresyonunun, VTA'daki TH ekspresyonunun ya da striatal dopamin salıverilim ritminin bozulmasına yol açar. Ayrıca nükleus akkumbensde NPAS2'nin bölgesel olarak zarar görmesinin bu bölgedeki dopamin reseptörlerinin ritmik ekspresyonunu bozduğu bildirilmiştir. İnsanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda ise madde bağımlılığı sirkadiyen ritmin bozulması ile ilişkili bulunmuştur. Madde kullanımı için sirkadiyen ritimdeki bozulmanın bağımlılığa yatkınlık oluşturabileceği ve nüks oranlarını artırabileceği düşünülmektedir .Yine vardiyalı çalışma ve jet lag artan sigara ve alkol kullanım oranları birliktelik göstermektedir. Bu bulgular bize genel olarak sirkadiyen saat genlerinin mezolimbik hedef bölgelerde dopaminerjik nöro transmisyonun çeşitli bileşenlerini düzenleyerek doğrudan bir rol oynadığını gösterebilir ve ritmik dopaminerjik

aktivite ile sirkadiyen saat genlerinin karşılıklı etkileşiminin mezolimbik dopaminerjik sinyalizasyon ve ödül aracılı davranışları değiştirebileceği söylenebilir (146).

Çalışmamızda değerlendirilen 132 Parkinson hastasından 86 kişinin (%65) sabahçıl, 42 kişinin (%32) ara tip, 4 kişinin (%3) akşamcıl olduğu görülmüştür. Bu çalışmada akşamcıl hasta sayısının az olması nedeniyle akşamcıl ve ara kronotipe sahip bireylerin birlikte değerlendirilmiş olması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Kronotiplerin DKB üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, kronotipler ile diğer DKB sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadığı fakat, kompulsif cinsel davranış bozukluğunun ara tip-akşamcıl kronotipe sahip bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür. Yine ara tip-akşamcıl kronotipe sahip bireylerde ise sigara kullanım oranının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Madde kullanım bozuklukları ve davranışsal bağımlılıklarla ilgili yapılmış araştırmalarda akşamcıl kronotipin sigara, alkol ve madde kullanımı, kompulsif internet kullanımı, kumar bağımlılığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (187). Bizim sonuçlarımız da literatürdeki bu bilgilerle benzerlik göstermektedir. Bunun dışında çalışmamızda sabahçıl kronotipe sahip bireyler arasında evli olanların ve Tip 2 DM olanların oranının daha fazla olduğu belirledik. Tip 2 DM olan hastaların yetersiz egzersiz ve sedanter davranışlarla karakterize olduğu ve bu davranışların hastalarda akşamcıl tercihi (geç uyuyup geç uyanma) şiddetlendirebileceği bildirilmiştir (188). Bizim çalışmamızda ise Tip 2 DM olan hastaların sabahçılık skorunun yüksek olmasını bireysel ilaç kullanımının hastanın gün içi uyku uyanma tercihlerini değiştirebildiği şeklinde yorumladık. Yine sabahçıl kronotipe sahip bireyler arasında evlilerin sayıca fazla olması çiftlerin birbirlerinin uyku alışkanlıklarını değiştiriyor olabilir şeklinde değerlendirdik.

Parkinson hastaları arasında yapılmış birçok epidemiyolojik çalışmada PH'deki uyku problemleri insidansının %74-81'e kadar yükselebildiğini belirtilmektedir (189). Ayrıca hastaların %15-%51'i gündüz uykululuğundan yakınmaktadır. GİAU PH'de sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunmaktadır. Şiddetli uyku bozukluğu ve aşırı gündüz uykululuğu olan Parkinson hastaları düzensiz bir uyku uyanıklık döngüsüne sahiptir. Hastalarda dopaminerjik ilaç yükünün artması ise gündüz uykululuğunu arttırmakta ve uyku kalitesini

düşürmektedir (38). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde 70 hastanın (%53) uyku kalitesinin kötü olduğu, 39 hastada ise (%30) gündüz uykululuğunun arttığını belirledik. Gündüz uykululuğu olan bireylerin uyku ve yaşam kalitelerinin bozuk olduğunu, Horne-Ostberg değerlerinin ise daha yüksek yani daha sabahçıl olduklarını gözlemledik. Ayrıca uyku kalitesi kötü olanların Beck depresyonu değerlendirme ölçek skorlarının daha yüksek (daha depresif) olduğu görülmüştür. Fakat DKB sıklığı ile uyku kalitesi, gündüz uykululuğu ve sabahçıl-akşamcıl olma durumları ayrı ayrı karşılaştırıldığında DKB – ve + hastalar arasında istatistiksel olarak fark olmadığını belirledik.

Literatürde sağlıklı deneklerde uyku yoksunluğu ve bölünmesinin ventromedial korteks ve onun limbik sistemle ilişkili bağlantılarında disfonksiyona neden olarak, karar verme ve risk alma davranışlarında bozulmalara yol açtığı bildirilmiştir (135). Menz ve arkadaşlarının yapmış olduğu MRI çalışmasında vmPFC’de, substansiya nigra ve ventral tegmental alanlardaki bozulmanın inhibitör kontrolde bozukluğa neden olduğunu öne sürmüşlerdir (137). Yine uyku bölünmesinin santral sinir sistemindeki nöral bağlantılarda ve inhibitör kontrolde kayba neden olarak ile karar verme ve dürtüsel seçimi etkileyebildiği düşünülmektedir (135),(138),(139). O’Sullivan ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada uyku bozukluklarını Parkinson Hastalığı Uyku Skalası (PDSS) aracılığıyla değerlendirmişler ve DKB (+) Parkinson hastaları arasında DKB (-) Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrole kıyasla daha kötü uyku puanı, huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklığında artış ve gündüz aşırı uykululuk bildirmişlerdir. (190) ,(191) . Scullin ve ark. yapmış olduğu çalışmada PH’de dürtüsellik ile zayıf uyku etkinliği, artmış parçalı uyku, huzursuz bacak semptomları ve artan gündüz uykululuğu arasında bir ilişki bildirilmiştir (192). Fantini ve arkadaşları DKB (+) Parkinson hastalarında, DKB (-) Parkinson hastalarına göre uyarılma indekslerinin arttığını ve bu artışın uykunun makro yapısından ziyade mikro yapıdaki değişimleri sorumlu tutmuşlardır (193). Buna karşın Carbutaru ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DKB (+) Parkinson hastalarında PSG ile doğrulanmış herhangi bir uyku bozukluğu ve DKB ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (194) .Bizim çalışmamızda ise DKB ile uyku kalitesi, gündüz uykululuğu ile sabahçıl-akşamcıl olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmaması, DKB’lerin

multifaktöriyel (kişilik özellikleri, DRT kullanımı, genç yaş, erkek cinsiyet) yapısına bağlı olabilir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarına dayanarak yalnızca uykunun DKB gelişiminde tek başına bağımsız bir risk faktörü olmayacağını söyleyebiliriz. Ancak DKB için ek risk faktörlerine sahip PH'de uyku bozukluklarının DKB gelişiminde yatkınlık oluşturup oluşturmayacağı, daha geniş örneklem sayısı ile yapılacak ileriki çalışmaların sonuçları ile aydınlatılabilir.

PH tedavisinde kullanılan ilaçlar, antidepresanlar, antikolinerjikler ve SSS stimulanları gece uykusunda bozulmaya yol açabilmektedir. Bir MAO inhibitörü olan selejilin amfetamine metabolize olarak uykuyu başlatma zorluğuna neden olabilmektedir (168). DA'lar, bazı antidepresanlar ve amantadin de gece uykusunu bozabilmektedir (168). DA'lar düşük dozlarda semptomları düzenleyerek uykuyu düzenlerken, yüksek dozlarda REM uykusunda azalmaya yol açarak nokturnal aktiviteyi artırabilmektedir (168). Levodopa ve periferik dopa dekarboksilaz inhibitörlerinin birlikte kullanımının, REM evresinde kayda değer bir artış ile gece uykularını düzenlediğini bildirilmiştir (168). Bizim çalışmamızda ise ilaçların kronotipler üzerine etkisine baktığımızda, sabahçıl kronotipe sahip bireylerde karbidopa (periferik DOPA dekarboksilaz inhibitörü) ve entekapon (periferik KOMT inhibitörü) dozları daha düşük bulunurken, benserazid (periferik DOPA dekarboksilaz inhibitörü) dozu daha yüksek olarak belirlenmiştir. Periferik DOPA dekarboksilaz inhibisyonu ile etki gösteren iki ilaç olan benserazid ve karbidopa'nın kronotipler üzerinde ters etkilere sahip olmaları, farmakokinetik özelliklerinin farklı olması ile açıklanabilir (195). Yapılan çalışmalarda benserazid ve karbidopa'nın plazma konsantrasyon zaman grafiklerinin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (195). Benserazid ve karbidopa'nın farmakokinetik profillerindeki farklılıklar, ilaçların dopaminerjik sistem üzerindeki ve dolayısıyla kronotipler üzerindeki etkilerini farklılaştırabilir (195). Ancak çalışmamızın bulguları bir ön çalışma niteliğinde olup, PH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların kronotipler üzerindeki olası etkilerinin ve etki mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için hem uygun deney modellerinde yapılacak olan prelinik çalışmalara hem de daha geniş örneklem sayısı içeren klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçların gündüz uykululuğunu ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerine bakıldığında ise PPİ kullananlarda uyku

kalitesinin daha kötü olduğunu gözlemledik. Dispeptik semptomları bulunan hastalarda gece uykularının bozulmasına sekonder olarak uyku kalitesinin azalması beklendiğinden, çalışmamızda PPI kullananlarda dispeptik semptomlara sekonder olarak uyku kalitesinin daha düşük bulunmuş olabilir.

Ayrıca çalışmamızda sabahçıl kronotip yapısını gündüz uykululuğunu etkileyen önemli bir risk faktörü olarak belirledik. Yetersiz uyku gündüz uykululuğun en yaygın nedeni olarak belirtilmiştir (196). Bizim çalışmamızda da gündüz uykululuğu olan ve olmayan hastaları uyku kalitesi açısından karşılaştırdığımızda, gündüz uykululuğu olanlarda uyku kalitesinin daha düşük olduğunu belirledik. Bu sonuçlarımıza ve daha önceki literatür bilgilerine dayanarak, gündüz uykululuğunun uyku kalitesini azaltan bir faktör olduğunu söyleyebiliriz.

Yine uyku kalitesi ve Beck depresyon ölçeği skoru yüksek olanlarda yaşam kalitesinin daha düşük olması beklediğimiz sonuçlar arasında yer almaktaydı (197), (198). Ancak yaşam kalitesinin erkeklerde ve alkol kullananlarda daha iyi olması ile ilgili sonuçlarımız, önceki çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermektedir. PH 'de yaşam kalitelerinin ölçüldüğü daha önceki çalışmalarda kadınlarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiş olup (199), bizim çalışmamız ile önceki çalışmalar arasındaki cinsiyet ile ilgili farklılıkların, toplumlar arasındaki sosyokültürel farklılıklara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Alkol kullanan Parkinson hastalarında yaşam kalitesinin daha iyi olması ise, alkol kullanabilen hastaların erken evredeki hastalar olması ile açıklanabilir. Farklı toplumlar ve hastalığın farklı evrelerinde yapılacak olan ileriki çalışmaların, bizim çalışmamızdaki ön bulgu niteliğindeki sonuçların yorumlanmasını kolaylaştıracığını düşünmekteyiz.

Son olarak PH Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkilerine baktığımızda ise levodopa, karbidopa, amantadin dozları ve LED değerlerinin yaşam kalitesiyle negatif korelasyon gösterirken, rasajilin dozunun yaşam kalitesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirledik. Rasajilin erken evre PH'de hayat kalitesini iyileştirdiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (200). Levodopa-karbidopa tedavisi ileri evre parkinson hastalarında uygulanırken, amantadin levodopaya bağlı gelişebilen diskineziler için kullanılmaktadır (201)

.(153). Bizim çalışmamızda kullanılan ilaçların ve dozlarının yaşam kalitesi ile korelasyonları, PH'nın evresine sekonder bulunmuş olabilir. İleri evre hastalarda yaşam kalitesi PH'nın semptomlarına bağlı azalmış olup, hastalar levodopa, karbidopa, amantadin kullanıyor olabilir. Rasajilin daha çok tercih edildiği başlangıç evrelerindeki Parkinson hastalarında ise daha hafif semptomlar bulunduğundan yaşam kalitesi daha yüksek bulunmuş olabilir. PH evresinin tespit edileceği ileriki çalışmalar, PH'de kullanılan ilaçların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasını sağlayabilir.



6. SONUÇLAR

DKB'lerin nöral, psikojenik altyapı, kişilik özellikleri, uyku ve bilişsel faktörler dahil olmak üzere çok bileşenli bir patogeneze sahip olduğu ve DKB uyku-sirkadiyen ritim ilişkisinin bozulmasının bir kısır döngüye yol açarak ödül mekanizmalarının bozulmasına da neden olabileceği söylenebilir. Yapılan preklinik ve klinik çalışmalarda sirkadiyen ritim genlerinin mezolimbik yolda dopaminerjik nörotransmisyonu değiştirerek ödül mekanizmalarını bozabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır. Akşamcıl kronotip yapısı birçok çalışmada artmış dürtüsellik, daha fazla yenilik arayışı ve çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu tez çalışmasında da Parkinson hastalarında sigara, alkol kullananlarda ve erkeklerde DKB (+) bireylerin daha sık olduğu görülmüştür. Sigara kullanımının ek olarak akşamcıl-ara tip hastalarda daha sık olduğu belirlenmiş, akşamcıl-ara tip hastalarda kompulsif cinsel davranışlara daha sık rastlanmıştır. Bu bulgulara dayanarak sigara ve alkol kullanımının, erkek cinsiyetin, akşamcıl-ara tip olmanın DKB açısından risk faktörü olabileceği söylenebilir. Ancak, kullanılan ilaçların DKB üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için, daha geniş hasta popülasyonlarında, içleme-dışlama kriterlerinin araştırma sorularının yanıtlanmasına yönelik olarak belirlendiği ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Parkinson hastaları arasında yapılmış birçok çalışmada ise uyku bölünmesi ve yoksunluğunun dürtüsellliği artırabileceği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında literatürde ilk kez PH hastaları arasındaki DKB sıklığının kronotipler ile ilişkisine ek olarak, DKB sıklığının uyku kalitesi, gündüz uykululuğu ve yaşam kalitelerine olan etkisi incelenmiştir. Ancak beklediğimiz aksine hastalarda DKB (+) hastalar ile DKB (-) hastalar arasında uyku kalitesi, gündüz uykuluğu ve yaşam kalitesi açısından fark olmadığı görülmüştür. Katılımcı sayımızın göreceli olarak az olması, katılımcılarımız arasında akşamcıl tiplerin sayısının az olması ve çalışmamızın bir anket çalışması olup subjektif değerlere bağlı olması bu tez çalışmasında araştırılan soruların hepsinin aydınlatılamaması ile sonuçlanmış olabilir.

7.ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Parkinson hastalığında dopamin replasman tedavisi ile oluşabilecek dürtü kontrol bozukluklarının kronotipler, kullanılan ilaçlar, uyku ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç\Yöntem: Dopamin replasman tedavisi alan Parkinson hastaları (n=132) dürtü kontrol bozuklukları, sabahçıl-akşamcıl olma durumları, depresyon, gündüz uykululuk, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi açısından değerlendirildi. Hastaların demografik verileri ve farmakolojik tedavileri de kaydedildi.

Bulgular: Erkek cinsiyette, sigara ve alkol kullananlarda dürtü kontrol bozukluğu sıklığı daha yüksekti. Ara-akşamcıl kronotipi olan bireylerde kompulsif cinsel davranış bozukluğunun daha yaygın olduğu belirlendi. Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının sıklığı ile uyku kalitesi, gündüz uyku hali ve yaşam kalitesi arasında fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Parkinson hastalarında dopamin agonistlerinin kullanımına bağlı gelişebilecek dürtü kontrol bozuklukları ve sirkadiyen ritim değişiklikleri bir kısır döngünün ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçların daha geniş hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Dürtü Kontrol Bozukluğu, Sirkadiyen Ritim, Kronotip

8. ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the relationship between impulse control disorders that can occur with dopamine replacement therapy in Parkinson's disease with chronotypes, drugs used, sleep, and quality of life.

Material\Methods: Patients with Parkinson's disease (n=132) who received dopamine replacement therapy were evaluated for impulse control disorders, morningness-eveningness, depression, daytime sleepiness, quality of life, and sleep quality. Demographic data and pharmacologic treatments of the patients were also recorded.

Results: The frequency of impulse control disorders was higher in the male gender and among those who used cigarettes and alcohol. It was determined that compulsive sexual behavior disorder was more common in individuals with intermediate-evening chronotype. It was observed that there was no difference between the frequency of impulse control disorders and sleep quality, daytime sleepiness, and quality of life in Parkinson's patients.

Conclusion: Impulse control disorders and circadian rhythm changes that may develop due to the use of dopamine agonists in Parkinson's patients may lead to an emerging vicious circle. The results obtained from this thesis study need to be supported by studies conducted in larger patient populations.

KeyWords: Parkinson disease, Impulse control disorder ,circadian ryhthm, chronotype

9. KAYNAKLAR

1. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. Vol. 34, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2016. p. 955–65.
2. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 Sep;1(1).
3. Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: Reflecting on the past and looking towards the future. Park Relat Disord [Internet]. 2018;46:S1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.020>
4. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2017;124(8):901–5.
5. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 548–60.
6. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. Mov Disord. 2010;25(6):704–9.
7. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov Disord. 2002;17(5):867–76.
8. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Müngersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson's disease. J Neurol. 2006;253(SUPPL. 4):32–5.
9. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. Mov Disord. 2007;22(1):41–7.
10. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1600–11.
11. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS

- clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
12. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2010;7(5):284–90.
 13. Virmani T, Moskowitz CB, Vonsattel JP, Fahn S. Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(14):1874–84.
 14. Perez-Lloret S, Nègre-Pagès L, Ojero-Senard A, Damier P, Destée A, Tison F, et al. Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: Preliminary analysis from the French COPARK cohort. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):28–37.
 15. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139:318–24.
 16. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in parkinson's disease. *Brain.* 2001;124(11):2131–46.
 17. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in parkinson's disease. *Brain.* 1994;117(3):517–29.
 18. Giovannoni G, Van Schalkwyk J, Fritz VU, Lees AJ. Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): An objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(5):624–9.
 19. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368–76.
 20. Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(1):3–7.
 21. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson ' s disease. 1999;646–50.
 22. Jankovic J. Essential tremor: A heterogenous disorder. *Mov Disord.* 2002;17(4):638–44.
 23. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord.*

2007;22(7):909–14.

24. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(7):423–31.
25. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006;21(11):1856–63.
26. Askmark H, Eeg-Olofsson KE, Johansson A, Nilsson P, Olsson Y, Aquilonius S-M. Parkinsonism and Neck Extensor Myopathy. *Arch Neurol*. 2001;58(2):232.
27. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: Pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*. 2005;65(3):355–9.
28. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):468–73.
29. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004;19(8):871–84.
30. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2020;36(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
31. و اي مشاهده بدني، تمرين مختلف هاي تركيب اثر مقايسه. تو علي حيراني، منوچهر قلخاني. ورزشی-حرکتی و یادگیری بدمینتون، رشد بلند سرویس مهارت تاخیری و فوری یادداری بر تصویرسازی. 1390; شماره 8; ص 99-117.
32. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Suppl*. 2003;250(1):28–30.
33. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2010;289(1–2):69–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.020>
34. Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bartram CI, Lees AJ, et al. Sphincter Dysfunction in Parkinson ' s Disease. 2020;
35. Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):415–24.

36. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011.
37. Cersósimo MG, Tumilasci OR, Raina GB, Benarroch EE, Cardoso EM, Micheli F, et al. Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2009;150(1–2):150–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2009.04.004>
38. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(2):173–80.
39. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Sleep disorders associated with Parkinson's disease: Role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS Spectr.* 2008;13(3 SUPPL. 4):6–11.
40. Porter B, MacFarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(1):50–4.
41. Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, Lim LL, Tan EK. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(7):1–7.
42. Lees1988_2.Pdf.
43. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with parkinsons disease. *CNS Drugs.* 2011;25(3):203–12.
44. Hickey MG, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Parish JM, Wingerchuk DM. “Idiopathic” rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist.* 2007;13(2):98–101.
45. Onofrj M, Thomas A, Bonanni L. New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease: Phenomenology and possible origins. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(12):1731–50.
46. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJG, Barker RA. Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2006;20(6):477–505.
47. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-

- Nogué R, Marín J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016;31(1):45–52.
48. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(6):734–8.
 49. McAuley JH, Gregory S. Prevalence and clinical course of olfactory hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(3):199–205.
 50. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD, Inzelberg R. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. 1998;533–5.
 51. Fénelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002;249(12):1699–703.
 52. Thanvi BR, Lo TCN, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005;81(960):644–6.
 53. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: An overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23(2):157–70.
 54. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(4):393–8.
 55. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: From dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J Neurol*. 2010;257(SUPPL. 2):276–83.
 56. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*. 2012;72(4):587–98.
 57. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38(8):1237–44.
 58. Bayulkem K, Lopez G. Clinical approach to nonmotor sensory fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci [Internet]*. 2011;310(1–2):82–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.056>
 59. Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WEJ. Prevalence of pain in Parkinson's disease: A systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov*

Disord. 2012;27(4):480–4.

60. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease: Common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med*. 2001;110(6):33–46.
61. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(SUPPL. 1):98–103.
62. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Mar 23;3:1–21.
63. Raza C, Anjum R, Shakeel A. Parkinson ' s disease : Mechanisms , translational models and management strategies. *Life Sci* [Internet]. 2019;226(March):77–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.057>
64. Cookson MR. α -Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener*. 2009;4(1):9.
65. Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, et al. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-21325-w>
66. Auluck PK, Chan HYE, Trojanowski JQ, Lee VMY, Bonini NM. Chaperone suppression of α -synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. *Science* (80-). 2002;295(5556):865–8.
67. Karampetsou M, Ardah MT, Semitekolou M, Polissidis A, Samiotaki M, Kalomoiri M, et al. Phosphorylated exogenous alpha-synuclein fibrils exacerbate pathology and induce neuronal dysfunction in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–18.
68. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2012;1822(2):261–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.002>
69. Zondler L, Kostka M, Garidel P, Heinzelmann U, Hengerer B, Mayer B, et al. Proteasome impairment by α -synuclein. *PLoS One*. 2017;12(9):1–14.
70. Winslow AR, Rubinsztein DC. The Parkinson disease protein α -synuclein inhibits autophagy. *Autophagy*. 2011;7(4):429–31.
71. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):461–91.

72. Norris EH, Giasson BI, Hodara R, Xu S, Trojanowski JQ, Ischiropoulos H, et al. Reversible inhibition of α -synuclein fibrillization by dopaminochrome-mediated conformational alterations. *J Biol Chem* [Internet]. 2005;280(22):21212–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M412621200>
73. Keeney PM, Xie J, Capaldi RA, Bennett JP. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. *J Neurosci*. 2006;26(19):5256–64.
74. Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondrial approaches for neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:395–412.
75. Isobe C, Abe T, Terayama Y. Levels of reduced and oxidized coenzymeQ-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients with living Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenera. *Neurosci Lett*. 2010;469(1):159–63.
76. William Langston J, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* (80-). 1983;219(4587):979–80.
77. Cleeter MWJ, Cooper JM, Schapira AHV. Irreversible Inhibition of Mitochondrial Complex I by 1-Methyl-4-Phenylpyridinium: Evidence for Free Radical Involvement. *J Neurochem*. 1992;58(2):786–9.
78. Choi WS, Palmiter RD, Xia Z. Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *J Cell Biol*. 2011;192(5):873–82.
79. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795–808.
80. Delic V, Beck KD, Pang KCH, Citron BA. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson ' s disease. 2020;7:1–16.
81. Kenborg L, Rugbjerg K, Lee P-C, Ravnskjaer L, Christensen J, Ritz B, et al. Head injury and risk for Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(11):1098–103.
82. Ren X, Chen J, Chen J. Caffeine and Parkinson ' s Disease : Multiple Benefits and Emerging Mechanisms. 2020;14(December):1–12.

83. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: A review. *Transl Neurodegener.* 2017;6(1):1–7.
84. Chen JJ, Pharm D, Swope DM. Pharmacotherapy for Parkinson ' s Disease. 1817;
85. Contribution O. to Assess the Effects of Pramipexole vs Levodopa on Parkinson Disease Progression. *JAMA [Internet].* 2002;287(13):1653–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926889>
86. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93–101.
87. Marques A, Durif F, Fernagut PO. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm [Internet].* 2018;125(8):1299–312. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1870-8>
88. Birx H, Campbell C, Rowe C, Gjedde A, Bauer WR, Wong DF, et al. Dsm V Tr. Vol. 52, *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2016. 26–37 p.
89. Gatto EM, Aldinio V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front Neurol.* 2019;10(April).
90. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:679–717.
91. Zhang J, Wang X, Feng Y, Fekete R, Jankovic J. Impulse Control Disorders in Parkinson ' s Disease : Epidemiology , Pathogenesis and Therapeutic Strategies. 2021;12(February):1–12.
92. Rogier G, Beomonte Zobel S, Velotti P. Pathological personality facets and emotion (dys)regulation in gambling disorder. *Scand J Psychol.* 2020;61(2):262–70.
93. Lorains FK, Cowlishaw S, Thomas SA. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: Systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction.* 2011;106(3):490–8.
94. Kuzma JM, Black DW. Compulsive disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6(1):58–65.
95. Silva B, Canas-Simião H, Cavanna AE. Neuropsychiatric Aspects of Impulse

Control Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(2):249–62.

96. Schlosser S, Black DW, Repertinger S, Freet D. Compulsive buying. Demography, phenomenology, and comorbidity in 46 subjects. *Gen Hosp Psychiatry.* 1994;16(3):205–12.
97. Grant JE. Family History and Psychiatric Comorbidity in Persons with Kleptomania. *Compr Psychiatry.* 2003;44(6):437–41.
98. Presta S, Marazziti D, Dell’Osso L, Pfanner C, Pallanti S, Cassano GB. Kleptomania: Clinical features and comorbidity in an Italian sample. *Compr Psychiatry.* 2002;43(1):7–12.
99. Dagher A, Robbins TW. Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson’s Disease. *Neuron* [Internet]. 2009;61(4):502–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.031>
100. 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;19(4):397–405.
101. Gam- TM. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. 2010;67(5):589–95.
102. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(2):105–38.
103. Papapetropoulos S. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Yearb Neurol Neurosurg.* 2007;2007:117–8.
104. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KHD, Duda JE, et al. Dopamine Agonist Use is Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson’s Disease NIH Public Access. *Arch Neurol* [Internet]. 2006;63(7):969–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1761054/pdf/nihms12138.pdf>
105. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2013;28(3):327–33.
106. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(8):864–70.

107. 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. *Park Relat Disord* [Internet]. 2010;16(3):202–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.002>
108. Maréchal E, Denoiseux B, Thys E, Crosiers D, Pickut B, Cras P. Impulse control disorders in Parkinson's disease: An overview from neurobiology to treatment. *J Neurol*. 2015;262(1):7–20.
109. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(12):2068–72.
110. Singh A, Kandimala G, Dewey RB, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci*. 2007;14(12):1178–81.
111. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):841–5.
112. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, Weintraub D, Martinez-Martin P, Kessel B, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1255–61.
113. 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;21(5):501–6.
114. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(4):310–6.
115. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1377–81.

116. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Park Relat Disord*. 2005;11(6):381–6.
117. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. Vol. 41, *Drug Safety*. 2018. 19–75 p.
118. Weintraub D, Mamikonyan E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 2019;176(1):5–11.
119. Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, Ruffmann C, Rolinski M, Klein JC, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology*. 2019;93(7):E675–87.
120. Fantini ML, Fedler J, Pereira B, Weintraub D, Marques AR, Durif F. Is Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder a Risk Factor for Impulse Control Disorder in Parkinson Disease? *Ann Neurol*. 2020;88(4):759–70.
121. Lu H tao, Shen Q yan, Zhao Q zhen, Huang H yan, Ning P ping, Wang H, et al. Association between REM sleep behavior disorder and impulsive–compulsive behaviors in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(2):331–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09588-3>
122. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120(4):665–71.
123. Kelly MJ, Baig F, Hu MTM, Okai D. Spectrum of impulse control behaviours in Parkinson's disease: Pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):703–11.
124. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, Gianotti LRR, Sándor PS, Fehr E. Dopamine Receptor D4 Polymorphism Predicts the Effect of L-DOPA on Gambling Behavior. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;67(8):702–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.021>
125. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: Cognitive reinforcement learning in Parkinsonism. *Science* (80-). 2004;306(5703):1940–3.

126. Payer DE, Guttman M, Kish SJ, Tong J, Strafella A, Zack M, et al. [11C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D2/3 receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders. *Mov Disord*. 2015;30(2):160–6.
127. Lee JY, Seo SH, Kim YK, Yoo H Bin, Kim YE, Song IC, et al. Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):23–30.
128. Voon V, Rzos A, Chakravartty R, Mulholland N, Robinson S, Howell NA, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Decreased striatal dopamine transporter levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):148–52.
129. Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: An overview and new findings. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2008;363(1507):3181–9.
130. Vargas AP, Cardoso FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(6):399–410.
131. Premi E, Pilotto A, Garibotto V, Bigni B, Turrone R, Alberici A, et al. Impulse control disorder in PD: A lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome? *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;30:62–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.028>
132. Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(21):2116–23.
133. Cerasa A, Salsone M, Nigro S, Chiriaco C, Donzuso G, Bosco D, et al. Cortical volume and folding abnormalities in Parkinson's disease patients with pathological gambling. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(11):1209–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.001>
134. Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;77:129–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.018>
135. Killgore WDS, Balkin TJ, Wesensten NJ. Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res*. 2006;15(1):7–13.

136. VERONESE A. On the therapy of inflammatory processes of the middle ear: a combination of furaltadone, neomycin, polymyxin B and cortisone. *Ann Laringol Otol Rinol Faringol*. 1961;60:721–33.
137. Menz MM, Büchel C, Peters J. Sleep deprivation is associated with attenuated parametric valuation and control signals in the midbrain during value-based decision making. *J Neurosci*. 2012;32(20):6937–46.
138. Killgore WDS, Kahn-Greene ET, Lipizzi EL, Newman RA, Kamimori GH, Balkin TJ. Sleep deprivation reduces perceived emotional intelligence and constructive thinking skills. *Sleep Med*. 2008;9(5):517–26.
139. Gujar N, Yoo SS, Hu P, Walker MP. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J Neurosci*. 2011;31(12):4466–74.
140. Paavonen EJ, Räikkönen K, Lahti J, Komsu N, Heinonen K, Pesonen AK, et al. Short sleep duration and behavioral symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder in healthy 7- to 8-year-old children. *Pediatrics*. 2009;123(5).
141. Pourcher E, Rémillard S, Cohen H. Compulsive habits in restless legs syndrome patients under dopaminergic treatment. *J Neurol Sci [Internet]*. 2010;290(1–2):52–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.11.010>
142. Parekh PK, Ozburn AR, McClung CA. Circadian clock genes: Effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol [Internet]*. 2015;49(4):341–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.09.034>
143. Gamsby JJ, Templeton EL, Bonvini LA, Wang W, Loros JJ, Dunlap JC, et al. The circadian *Per1* and *Per2* genes influence alcohol intake, reinforcement, and blood alcohol levels. *Behav Brain Res [Internet]*. 2013;249:15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.016>
144. Webb IC, Baltazar RM, Wang X, Pitchers KK, Coolen LM, Lehman MN. Diurnal variations in natural and drug reward, mesolimbic tyrosine hydroxylase, and clock gene expression in the male rat. *J Biol Rhythms*. 2009;24(6):465–76.
145. Hasler BP, Clark DB. Circadian Misalignment, Reward-Related Brain Function, and Adolescent Alcohol Involvement. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(4):558–65.
146. Webb IC. Circadian Rhythms and Substance Abuse: Chronobiological

- Considerations for the Treatment of Addiction. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(2).
147. Falcón E, McClung CA. A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56(SUPPL. 1):91–6.
 148. Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(13):9026–30.
 149. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(2):130–5.
 150. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Monaco MC, Major EO. JC virus persistence following progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol.* 2010;68(3):384–91.
 151. Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2008;14(5):448–9.
 152. Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2011;17(5):379–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.003>
 153. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(16):1670–83.
 154. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445–62.
 155. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Engen PA, Keshavarzian A. Circadian Rhythm and the Gut Microbiome [Internet]. 1st ed. Vol. 131, *International Review of Neurobiology.* Elsevier Inc.; 2016. 193–205 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>
 156. Bauducco S, Richardson C, Gradisar M. Chronotype, circadian rhythms and mood. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2020;34:77–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.002>
 157. Baykara S, Alban K. Klinik Araştırma Eroin Bağımlılarında Sabahçıl - Akşamcıl Tiplendirmesinin Araştırılması. 2017;22(2):86–91.

158. COŞKUN F, TAMAM L, DEMİRKOL ME. Erişkin Tip Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Kronotip ve Klinik Özellikler. Dicle Tıp Derg. 2020;7:312–23.
159. Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2021;20(4):287–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-020-00109-w>
160. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and Mental Health: Recent Advances. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(8).
161. Lee MA, Prentice WM, Hildreth AJ, Walker RW. Measuring symptom load in Idiopathic Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2007;13(5):284–9.
162. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations. Mov Disord. 2010;25(16):2704–16.
163. Chahine LM, Daley J, Horn S, Duda JE, Colcher A, Hurtig H, et al. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2013;19(10):859–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.009>
164. Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Park Relat Disord [Internet]. 2013;19(12):1152–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.026>
165. Li S, Wang Y, Wang F, Hu LF, Liu CF. A New Perspective for Parkinson's Disease: Circadian Rhythm. Neurosci Bull. 2017;33(1):62–72.
166. Lin GG, Scott JG. Circadian and Sleep Disorders in Parkinson's Disease Aleksandar. NIH Public Access. 2012;100(2):130–4.
167. Müzik S. Derleme / Review Sleep disturbances in Parkinson ' s disease.
168. Thorpy MJ, Adler CH. Parkinson's disease and sleep. Neurol Clin. 2005;23(4):1187–208.
169. Elhan AH, Kutlay S, Küçükdeveci AA, Çotuk Ç, Öztürk G, Tesio L, et al. Psychometric properties of the mini-mental state examination in patients with acquired brain injury in Turkey. J Rehabil Med. 2005;37(5):306–11.

170. Dereli EE, Yaliman A, Kuru Çolaka T, Çakmak A, Razak Özdiñler A, Badilli Demirbař ř. Turkish version study of “parkinson’s disease quality of life questionnaire” (PDQL). *Noropsikiyatri Ars.* 2015;52(2):128–32.
171. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213. 1989;
172. Dergisi P. Sabahç › l-Akşamc › l Anketi Türkçe Uyarlamas › nda Güvenilirlik Çal › şmas ›. 2005;16(1):40–5.
173. Chamberlain SR, Grant JE. Minnesota Impulse Disorders Interview (MIDI): Validation of a structured diagnostic clinical interview for impulse control disorders in an enriched community sample. *Psychiatry Res* [Internet]. 2018;265(May):279–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.006>
174. Figorilli M, Congiu P, Lecca R, Gioi G, Frau R, Puligheddu M. Sleep in Parkinson’s Disease with Impulse Control Disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(10).
175. Parra-Díaz P, Chico-García JL, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Escandón CL, Alonso-Cánovas A, et al. Does the Country Make a Difference in Impulse Control Disorders? A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(1):25–32.
176. Latella D, Maggio MG, Maresca G, Saporoso AF, Le Cause M, Manuli A, et al. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019;398(December 2018):101–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.034>
177. Eisenstein SA, Gredysa DM, Antenor-Dorsey JA, Green L, Arbeláez AM, Koller JM, et al. Insulin, central dopamine D2 receptors, and monetary reward discounting in obesity. *PLoS One.* 2015;10(7):1–20.
178. Bottiroli S, Vecchi T, Campanella F, Varetta A, Gallotti MC, Perego E, et al. Executive Functioning in Older Adult Outpatients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary Study. *Clin Gerontol.* 2014;37(2):91–107.
179. Eckstrand KL, Mummareddy N, Kang H, Cowan R, Zhou M, Zald D, et al. An insulin resistance associated neural correlate of impulsivity in type 2 diabetes

mellitus. PLoS One. 2017;12(12):1–22.

180. Smith MA, Else JE, Paul L, Foster JK, Walker M, Wesnes KA, et al. Functional living in older adults with type 2 diabetes: Executive functioning, dual task performance, and the impact on postural stability and motor control. *J Aging Health*. 2014;26(5):841–59.
181. Micheli F, Gatto E, Fernandez Pardal M, Paradiso G. Domperidone and Parkinson's disease. Vol. 48, *Medicina*. 1988. p. 218.
182. Roy-Desruisseaux J, Landry J, Bocti C, Tessier D, Hottin P, Trudel JF. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(9):13451.
183. Mestre TA, Strafella AP, Thomsen T, Voon V, Miyasaki J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(3):175–88.
184. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol* [Internet]. 2013;243:45–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.018>
185. Van Hilten JJ, Middelkoop HAM, Kerkhof GA, Roos RAC. A new approach in the assessment of motor activity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(11):976–9.
186. Caci H, Robert P, Boyer P. Novelty seekers and impulsive subjects are low in morningness. *Eur Psychiatry*. 2004;19(2):79–84.
187. Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr Sleep Med Reports*. 2018;4(2):94–103.
188. Henson J, Rowlands A V., Baldry E, Brady EM, Davies MJ, Edwardson CL, et al. Physical behaviors and chronotype in people with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1–8.
189. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):115–29.
190. O'sullivan SS, Loane CM, Lawrence AD, Evans AH, Piccini P, Lees AJ. Sleep disturbance and impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>

191. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: A new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):629–35.
192. Scullin MK, Sollinger AB, Land J, Wood-Siverio C, Zanders L, Lee R, et al. Sleep and impulsivity in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2013;19(11):991–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.018>
193. Fantini ML, Figorilli M, Arnulf I, Zibetti M, Pereira B, Beudin P, et al. Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):305–10.
194. Carbutaru S, Eisinger RS, Ramirez-Zamora A, Bassan D, Cervantes-Arriaga A, Rodriguez-Violante M, et al. Impulse control disorders in Parkinson's: Sleep disorders and nondopaminergic associations. *Brain Behav*. 2018;8(3):1–6.
195. M. Da Prada, R. Kettler, G.Zürcher, R. Schaffner WEH. Inhibition of Decarboxylase and Levels of Dopa and 3-O-Methyldopa: A Comparative Study of Benserazide versus Carbidopa in Rodents and of Madopar Standard versus Madopar HBS in Volunteers. *Eur Neurol*. 2006;1999(December):1–6.
196. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021;96(5):1288–301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.033>
197. Su W, Liu H, Jiang Y, Li S, Jin Y, Yan C, et al. Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021;202(October 2020):106523. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106523>
198. Liguori C, De Franco V, Cerroni R, Spanetta M, Mercuri NB, Stefani A, et al. Sleep problems affect quality of life in Parkinson's disease along disease progression. *Sleep Med* [Internet]. 2021;81:307–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.036>
199. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, Ciarambino T, Politi C, Ambrosino I, et al. Gender differences and quality of life in parkinson's disease. *Int J Environ Res*

Public Health. 2021;18(1):1–14.

200. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):616–23.
201. Yakinlari HVE. *Parkinson hastalığı*. 2008;73–82.



10.EKLER

10.1 Olgu Rapor Formu

Parkinson hastalığında dopamin agonistleri ile değişen kronotipleerin diğer kontrol bozuklukları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

OLGU RAPOR FORMU

Hasta Kodu:		Tarih:	
1.1	Parkinson hastalığı tanısı almış ve levodopa, piribedil, pramipeksol, ropinirol, apomorfın adlı etken maddeleri içeren dopamin agonistlerini kullanan hastalar arasında işleme- dışlama kriterlerine uygun olanların seçilmesi:		
İçleme kriterleri:			
Hasta 18 yaşında ya da üzerinde mi?		☐ Evet	☐ Hayır
Mini Mental Test değeri ≥ 26 mi?		☐ Evet	☐ Hayır
Hasta bilgilendirilmiş olur formunu imzaladı mı?		☐ Evet	☐ Hayır
Dışlama kriterleri:			
Hasta 18 yaşından küçük mü?		☐ Evet	☐ Hayır
Mini Mental Test değeri < 26 mi?		☐ Evet	☐ Hayır
Hasta kognitif davranış tedavisi alıyor mu?		☐ Evet	☐ Hayır
Hasta Derin beyin stimülasyonu alıyor mu ya da daha önce Parkinson cerrahisi aldı mı?		☐ Evet	☐ Hayır
1.2	İşleme-Dışlama kriterlerini sağlayan hastaların çalışma konusunda bilgilendirilmesi:		
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuduktan sonra hasta olur verdi mi?		☐ Evet	☐ Hayır
1.3	Demografik bilgiler		
Doğum Tarihi (gün/ay/yıl): / /		Yaş:	
Boy:		BMI:	
Kilo:		Çocuğunuz var mı?	
Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek		Varsa kaç çocuğunuz var?	
Medeni hali: ☐ Bekâr ☐ Evli ☐ Boşanmış		☐ Dul ☐ Aynı yaşama	
Eğitim: ☐ İlkokul ☐ Ortaokul		Mesleği:	
☐ Lise ☐ Üniversite			
Çalışma durumu: ☐ Çalışıyor ☐ Çalışmıyor		Aylık ya da yıllık gelir:	
Sigara kullanımı: 0- yok 1- var (..... adet/ gün)			
Alkol kullanımı: 0- yok 1- var (Miktar:)			
Madde kullanımı: 0- yok 1- var (Açıklama:)			

01.04.2019, Versiyon 1

10.2 Minimental Test

Hastanın Kodu	Değerlendirici	Aktif kullanılan el	Tarih

Eğitimsizler için

MİNİ MENTAL TEST

1. ORYANTASYON (10 puan)

(Her bölüm için 10 saniye kadar süre tanıyın, sadece tam doğru cevaba puan verin)

A) ZAMAN (5 puan)

Puan

1. Hangi yıldayız?	
2. Hangi mevsimdeyiz?	
3. Hangi aydayız?	
4. Hangi gündeyiz?	
5. Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı?	

B) MEKAN (5 puan)

Puan

6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	
7. Hangi şehirdeyiz?	
8. Evinizin bulunduğu semtin adı nedir?	
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	
10. Şu an bu binada kaçınca kattayız?	

2. KAYIT HAFIZASI (1 puan)

Size birazdan söyleyeceğim 3 kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.

(Ayrıca, bunları unutmamasını, çünkü biraz sonra yeniden soracağınızı belirtin, kelimeleri birer saniyelik aralarla yavaş biçimde söyleyin. İlk denemede her doğru için ilgili kutuyu işaretleyin. Cevap için 20 saniye bekleyin. Eğer hasta üçüne de cevap veremediyse öğrenene kadar ya da en fazla 3 kez olmak üzere tekrar edin.)

Puan

Mavi.....	Şahin.....	Lale.....	
-----------	------------	-----------	--

3. DİKKAT VE HESAP YAPMA (5 puan)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? (Örneğin "Çarşamba'dan önce Salı gelir, ondan önce ne gelir, hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir)

Puan

Her doğru gün için 1 puan.	
----------------------------	--

4. HATIRLAMA (3 puan)

Puan

Mavi.....	Şahin.....	Lale.....	
-----------	------------	-----------	--

5. LİSAN (11 puan)**A) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (2 puan)**

(20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin)

Puan

Kol saati.....	Kalem.....	
----------------	------------	--

B) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. (Cevap için 10 saniye bekleyin. Doğru ve tam cümle için 1 puan verin) (1 puan)**Puan**

"Eğer ve fakat istemiyorum".	
------------------------------	--

C) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinize alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin) (3 puan)**Puan**

Kağıdı doğru tutuyor....	İkiye katlıyor....	Yere bırakıyor....	
--------------------------	--------------------	--------------------	--

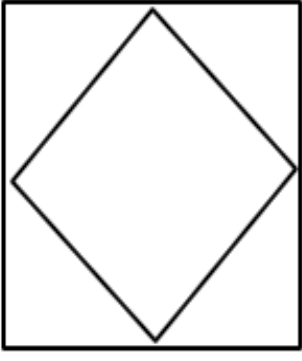
D) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın (Gözlerinizi kapatın) (1 puan)**Puan**

Doğru işlem için 1 puan verin.	
--------------------------------	--

E) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin. (30 saniye süre tanıyın, anlamlı cümle için 1 puan verin) (1 puan)**Puan**

--	--

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dk süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin).**Puan**

	
---	--

10.3 Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi

Hastanın Kodu	Tarih

PARKİNSON HASTALIĞI YAŞAM KALİTESİ ANKETİ

Aşağıdaki sorular çoğunlukla hastalığınıza bağlı olarak, sağlığını, nasıl hissettiğini ve sosyal aktivitelerinizle ilgilidir.

Son üç ay içinde, aşağıda belirtilen problemlerle, **ne sıklıkla** sıkıntı yaşadığınızı bilmek istiyoruz.

Geçen 3 ay içinde ne sıklıkla aşağıdakilerle sıkıntınız oldu:

	Daima	Çoğu zaman	Bazı zamanlar	Nadiren	Asla
1. Sertlik?	1	2	3	4	5
2. Genellikle hasta hissetme?	1	2	3	4	5
3. Hobilerinizi sürdürmemeye?	1	2	3	4	5
4. Gergin olma?	1	2	3	4	5
5. Fiziksel limitasyonlarınız nedeniyle kendinize güvensizlik duymanız?	1	2	3	4	5
6. El(ler)inizin titremesi?	1	2	3	4	5
7. Bitkin hissetme ya da hiç enerjinizin olmaması?	1	2	3	4	5
8. Spor ya da boş zaman aktivitelerini yapmakta zorluklar?	1	2	3	4	5
9. Hantallık?	1	2	3	4	5
10. Hastalığınız nedeniyle utanç duymanız?	1	2	3	4	5
11. Yürürken ayaklarınızı sürürmeniz?	1	2	3	4	5
12. Hastalığınız nedeniyle sosyal aktivitelerinizi iptal etmek ya da ertelemek zorunda kalmanız?	1	2	3	4	5
13. Aşırı tükenmişlik hissi?	1	2	3	4	5
14. Dönerken zorluklar (yürüme esnasında)?	1	2	3	4	5
15. Hastalığınızın olası ilerlemesinden korkma?	1	2	3	4	5
16. Yazı yazmada zorluklar?	1	2	3	4	5
17. Hastalığınızdan öncesine göre tatile daha az çıkabilme?	1	2	3	4	5

Geçen 3 ay içinde ne sıklıkla aşağıdakilerle sıkıntınız oldu :

	Daima	Çoğu zaman	Bazı zamanlar	Nadiren	Asla
18. Diğerleri arasında kendinize güvensizlik duymanız?	1	2	3	4	5
19. İyi bir gece istirahati çekmede zorluklar?	1	2	3	4	5
20. Hastalık aktivite durumunuzda ani artma veya azalma?	1	2	3	4	5
21. Hastalığınızı kabullenmede zorluk?	1	2	3	4	5
22. Konuşmada zorluklar?	1	2	3	4	5
23. Toplum içinde isminizi imzalamada zorluklar?	1	2	3	4	5
24. Yürümede zorluklar?	1	2	3	4	5
25. Ağızınızdan salya akması?	1	2	3	4	5
26. Depresyonda ve cesareti kırılmış hissetmek?	1	2	3	4	5
27. Sürekli oturmada zorluk (uzun süre için)?	1	2	3	4	5
28. İdrarınızı kaçırmak ve/veya idrar yapma ihtiyacının artması?	1	2	3	4	5
29. Araçlara transferlerde (binme-inmelerde) zorluklar ?	1	2	3	4	5
30. Ani kontrolsüz hareketler?	1	2	3	4	5
31. Konsantre olmakta zorluklar?	1	2	3	4	5
32. Ayağa kalkmakta zorluklar (örn bir sandalyeden)?	1	2	3	4	5
33. Kabızlık?	1	2	3	4	5
34. Hafızayla ilgili güçlükler?	1	2	3	4	5
35. Yatak içinde dönmede güçlük?	1	2	3	4	5
36. Hastalığınızın cinsel yaşamınızı engellemesi?	1	2	3	4	5
37. Hastalığınıza bağlı olası bir operasyonla ilgili olarak endişe duymanız?	1	2	3	4	5

10.4 Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hasta Kodu:	Tarih:
-------------	--------

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1	(0) Üzgün ve sıkıntılı değilim. (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum. (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.	12	(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum. (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum. (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
2	(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. (1) Gelecek için karamsarım. (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.	13	(0) Her zamankinden farklı gördüğümü sanmıyorum. (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum. (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum. (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
3	(0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum. (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum. (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.	14	(0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum. (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor. (2) Ufak bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum. (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
4	(0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum. (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. (3) Her şeyden sıkılıyorum.	15	(0) Uyku her zamanki gibi. (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum. (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum. (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
5	(0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum. (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.	16	(0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum. (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum. (2) Her şey beni yoruyor. (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
6	(0) Kendimden memnunum. (1) Kendimden pek memnun değilim. (2) Kendime kızgınım. (3) Kendimden nefrete ediyorum.	17	(0) İştahım her zamanki gibi. (1) Eskisinden daha iştahsızım. (2) İştahım çok azaldı. (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
7	(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum. (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum. (3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.	18	(0) Son zamanlarda zayıflamadım. (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim. (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim. (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
8	(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok. (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum. (2) Kendimi öldürmek istedim. (3) Fesatimi bulsam kendimi öldürürüm.	19	(0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok. (1) Ağrılar, mide sancılar, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor. (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum. (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
9	(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor. (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. (2) Çoğu zaman ağlıyorum. (3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.	20	(0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok. (1) Eskisine oranla seksle ilgim az. (2) Cinsel isteğim çok azaldı. (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
10	(0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim. (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum. (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum. (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.	21	(0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum. (1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirim diye düşünüyorum. (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum. (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.
11	(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim. (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum. (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor. (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.		

Toplam BECK-D skoru:.....

i

10.5 Epworth Uykululuk Ölçeği

Hastanın Kodu	Tarih

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Son zamanlarda, günlük yaşamınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkta uykularınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak ya da uyuyakalmak anlaşılmalıdır)?

Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

	Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uykularım	Zaman zaman uykularım	Büyük olasılıkla uykularım
1. Oturmuş birşeyler okurken	0	1	2	3
2. Televizyon seyrederken	0	1	2	3
3. Toplum içerisinde hareketsiz otururken (örneğin; herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	0	1	2	3
4. Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	0	1	2	3
5. Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	0	1	2	3
6. Birisiyle oturmuş konuşurken	0	1	2	3
7. Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
8. İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda	0	1	2	3

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

10.6 Horne Ostberg Sabahçıl Akşamcıl Anketi

Hastanın Kodu	Tarih

SABAHÇIL-AKŞAMCIL ANKETİ

AÇIKLAMALAR:

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından "sabah tipi" ve "akşam tipi" şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıda bununla ilgili sorular bulunmaktadır. Lütfen her bir soruyu cevaplandırmadan önce dikkatli bir şekilde okuyun. Tüm soruları cevaplandırın. Her bir soru için cevabınız diğerlerinden bağımsız olmalıdır; geri dönmeyin ve cevaplarınızı kontrol etmeyin. Her bir soru için bir tek cevap seçin. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

SORULAR:

1. Sizin için en iyisi olacağını düşündüğünüzde, eğer gündüz planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza kendiniz yapabilmiş olsaydınız saat kaç civarında yataktan kalkmak isterdiniz?

05 6:30 7:45 9:45 11:00 12:00
<---5--> <---4--> <-----3-----> <---2--> <---1-->

2. Sizin için en iyisi olacağını düşündüğünüzde, eğer akşam için planlarınızı başkalarından bağımsız olarak tek başınıza kendiniz yapabilmiş olsaydınız saat kaçta yatmak isterdiniz?

20 21:00 22:15 24:30 1:45 03:00
<---5--> <---4--> <-----3-----> <---2--> <---1-->

3. Sabahları belli bir saatte kalkmak zorunda olduğunuzda saat kurup zil sesiyle uyanmaya ne derecede kendinizi bağımlı hissedersiniz?

Hiç bağımlı hissetmem ()> 4
Çok az bağımlı hissedirim ()> 3
Oldukça bağımlı hissedirim ()> 2
Çok bağımlı hissedirim ()> 1

4. Çevresel şartlar tam olarak uygun olsa sabahları yataktan kalkmak size ne denli kolay gelir?

Asla kolay gelmez ()> 4
Çok kolay gelmez ()> 3
Oldukça kolay gelir ()> 2
Çok kolay gelir ()> 1

5. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli canlı ve uyanık hissedersiniz?

Asla canlı hissetmem ()> 1
Hafif canlı hissedirim ()> 2
Oldukça canlı hissedirim ()> 3
Çok canlı hissedirim ()> 4

6. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat süresince iştahınız nasıldır?

Çok kötü ()> 1
Oldukça kötü ()> 2
Oldukça iyi ()> 3
Çok iyi ()> 4

7. Sabahları kalktıktan sonraki ilk bir saat içinde kendinizi ne denli yorgun hissedersiniz?

- | | |
|-------------------|--------|
| Çok yorgun | ()-> 1 |
| Oldukça yorgun | ()-> 2 |
| Oldukça dinlenmiş | ()-> 3 |
| Çok dinlenmiş | ()-> 4 |

8. Ertesi güne ait bir randevu ya da işiniz olmadığında her zamanki yatma vaktinize göre erken ya da geç mi yatarsınız?

- | | |
|--------------------------------|--------|
| Asla geç yatmam | ()-> 4 |
| 1 saatten daha az geç yatarım | ()-> 3 |
| 1-2 saat daha geç yatarım | ()-> 2 |
| 2 saatten daha fazla gecikirim | ()-> 1 |

9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın sabah 7-8 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

- | | |
|--|--------|
| İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm | ()-> 4 |
| Orta derecede başarılı olurum | ()-> 3 |
| Güç olacaktır | ()-> 2 |
| Çok güç olacaktır | ()-> 1 |

10. Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?

8 9:00 10:15 12:45 14:00 15:00
<---5---> <---4---> <---3---> <---2---> <---1--->

11. Bir güne ait planlarınızı tam olarak kendinizin ayarladığınızı düşünün. Size, iki saat sürecek ve sonunda zihinsel olarak yorgun düşürecek bir başarı testi uygulanacak olsa en iyi performansı gösterebilmeniz için bu testin hangi saat diliminde uygulanması size uygun olur?

- | | |
|---------------------------|--------|
| Sabah 8:00-10:00 | ()-> 4 |
| Sabah 11:00-13:00 | ()-> 3 |
| Öğleden sonra 15:00-17:00 | ()-> 2 |
| Akşam 19:00-21:00 | ()-> 1 |

12. Gece saat 23.00'de yattığınızı düşünün. Yatağa yattığınızda kendinizi ne düzeyde yorgun hissedersiniz?

- | | |
|--------------------------|--------|
| Hiç yorgun hissetmem | ()-> 0 |
| Çok az yorgun hissedirim | ()-> 2 |
| Oldukça yorgun | ()-> 3 |
| Çok fazla yorgun | ()-> 5 |

13. Bir takım nedenlerden ötürü her zamankinden 3-4 saat daha erken yattığınızı ancak ertesi sabah belli bir saatte kalkmanız gerektiğini düşünün. Aşağıdakilerden hangisi yatış ve kalkış zamanınızı en iyi tanımlar?

- | | |
|---|--------|
| Her zamanki vakitte uyanırım ve tekrar uyumam | ()-> 4 |
| Her zamanki vakitte uyanırım ama daha sonra hafifçe uyuklarım | ()-> 3 |
| Her zamanki vakitte uyanırım ama tekrar uykuya dalarım | ()-> 2 |
| Her zamankinden geç uyanırım | ()-> 1 |

14. Sabah 4-6 arası nöbet tuttuğunuzu ve uyanık durmak zorunda olduğunuzu düşünün. Ertesi güne ait bir randevunuz da yok. Böyle bir durumda aşağıdakilerden hangisini yaparsınız?

- Nöbet bitene kadar yatmam ()-> 1
Nöbetten önce hafif bir şekerleme yapar ve nöbetten sonra uyurum ()-> 2
Nöbetten önce uyur nöbetten sonra da biraz kestirim ()-> 3
Nöbetten önce iyice uyur ve uykumu almış olurum ()-> 4

15. İki saat süreyle bedensel olarak sıkı bir şekilde çalışmak zorunda olduğunuzu düşünün. Günlük çalışma planınızı ayarlamakta da tamamıyla serbest olsanız aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisi sizin için en iyi çalışma zamanıdır?

- Sabah 8:00-10:00 ()-> 4
Sabah 11:00-öğleden sonra 13:00 ()-> 3
Öğleden sonra 15:00-17:00 ()-> 2
Akşam 19:00-21:00 ()-> 1

16. Sıkı bir fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız da bunu haftada iki kez ve birer saat yapmanızın uygun olduğunu belirterek bunun için en iyi zamanın gece 22-23 arası olduğunu söyledi. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleştirebileceğini düşünürsünüz?

- İyi bir şekilde gerçekleştireceğini düşünürüm ()-> 1
Orta derecede başarılı olurum ()-> 2
Güç olacaktır ()-> 3
Çok güç olacaktır ()-> 4

17. Çalışma saatlerinizi kendinizin belirlediğinizi düşünün. Günde 5 saat (yemek arası dahil) çalıştığınızı; işinizin ilginç bir iş olduğunu; severek çalıştığınızı ve elde ettiğiniz başarıya göre de ücret aldığınızı farz edin. Böyle bir durumda 5 çalışma saati olarak hangi saatleri seçerdiniz?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı
<-----1-----> <-----5-----> <-----4-----> <-----3-----> <-----2-----> <-----1----->

18. Gün içinde kendinizi en iyi hissettiğiniz zaman dilimi hangisidir?

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
Gece yarısı Öğleden sonra Gece yarısı
<-----1-----> <-----5-----> <-----4-----> <-----3-----> <-----2-----> <-----1----->

19. İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından 'sabah tipi' ve 'akşam tipi' şeklinde sınıflandırılabilirler. Aşağıdakilerden hangisi bu bakımdan sizi en iyi şekilde tanımlar?

- Kesinlikle sabah tipi ()-> 6
Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ()-> 4
Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ()-> 2
Kesinlikle akşam tipi ()-> 0

Teşekkürler

10.7 Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Kodu: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _
- 2 Geçen ay geceleri uykuya daldığınız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıncınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- 6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐ Çok iyi	☐ Oldukça iyi	☐ Oldukça kötü	☐ Çok kötü
----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------
- 7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

☐ Hiç	☐ 1'den az	☐ 1 - 2 kez	☐ 3'den çok
------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------
- 8 Geçen hafta arabasürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ Hiç	☐ 1'den az	☐ 1 - 2 kez	☐ 3'den çok
------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐ Hiç problem oluşturmadı	☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐ Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐ Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok	
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya aşakınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Bayraktar G., Kayaalp C. 3rd, Mork T. (1999) Psychiatry 99, 9-10 May 20(2):193-213



10.8 Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği

Hastanın Kodu	Tarih

MINNESOTA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ

ALİŞVERİŞ YAPMA BOZUKLUĞU DEĞERLENDİRMESİ		
1	1a. Siz veya yakınlarınız çok sık alışveriş yapmayla veya fazla para harcamayla ilgili bir sorunuz olduğunu düşünür müsünüz?	Evet ☐ Hayır ☐
	1b.(Evetse) Neden?	
2	2a. Hiç alışveriş yapmaya karşı aşırı bir istek, kontrolsüz alışveriş yapma veya sadece alışveriş yaparak gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz olur mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	2b.(Evetse) Alışverişle ilgili bu aşırı istek düşünceleri zihninize zorla mı giriyor?	Evet ☐ Hayır ☐
	2c.(Evetse) Bu istek ve düşüncelere karşı koyma girişiminiz olur mu?	Evet ☐ Hayır ☐
3	3a.Alışveriş yapmayı gerginliğinizin azalması ve haz alma duygusu takip eder mi?	Evet ☐ Hayır ☐
4	4a.Alışveriş yapma sorunu sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, iş veya mali problemlere yol açtı mı veya belirgin bir zor duruma neden oldu mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	4b.(Evetse) Yandaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?	Sosyal ☐ Evlilikle ilgili ☐ Ailevi ☐ Mali ☐ İş ☐ Kişisel zorluklar ☐ Diğer ☐
	4c.(Evetse) Alışveriş yapma bu alanları nasıl etkiledi?	
	(1'den 4'e kadar olan sorularda evet cevabı varsa alışveriş yapma bozukluğu ile ilgili görüşmeyi tamamlayın; eğer cevaplarınız hayırsa değerlendirme sonlandırınız.)	

KLEPTOMANİ DEĞERLENDİRMESİ		
1	1a. Daha önce hiç çaldınız (hırsızlık yaptınız) mı? (Hayırsa değerlendirmeyi sonlandırınız.)	Evet ☐ Hayır ☐
	1b. (Evetse) Bu ne zaman oldu?	
	1c. (Evetse) Ne çalmıştınız?	
	1d. (Evetse) Şimdi de çalıyor (hırsızlık yapıyor) musunuz? Evet ☐ Hayır ☐ (Evetse) Lütfen çalma (hırsızlık yapma) biçiminizi tarif ediniz.	
	1e. Durum birkaç izole olayla sınırlı kalmayan, tekrarlayan bir çalma modeli gösteriyor. Evet ☐ Hayır ☐	
	1f. Bazı insanlar kendi kişisel gereksinimleri için veya parasal nedenlerle veya ticaret amacıyla, kendilerine kazanç getiren kıymetli şeyler çalarlar. Diğerleri belirli bir nedenle çalmazlar, kendilerine ve başkalarına anlamsız gelen veya dürtüsel şekilde çalarlar. Sizin çalma nedeniniz nedir?	
	1g. Kendi ihtiyacınız, parasal nedenlerle veya ticaret için ve açık sebebe dayanmayan nedenlerle çalma oranınız kaçtır? Parasal değer için çalma %..... Kişisel gereksinim için çalma %..... Kişisel gereksinim veya parasal değer taşımayan eşyaları çalma %.....	
2	2a. Daha önce hiç çalmaya karşı aşırı bir istek veya kontrolü güç bir ihtiyaç duygusu veya sadece çalmayla gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz oldu mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	2b. (Evetse) Çalmayla ilgili aşırı istek veya düşünceler zihninize zorla mı giriyor?	Evet ☐ Hayır ☐
	2c. (Evetse) Bu aşırı istek ve düşüncelere karşı koyma girişiminiz oluyor mu?	Evet ☐ Hayır ☐
3	3a. Çalmayı gerginliğinizin azalması veya haz alma duygusu takip eder mi?	Evet ☐ Hayır ☐
4	4a. Çalma sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, mali veya iş problemlerine yol açtı mı veya kişisel olarak zor durumda kalmanıza neden oldu mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	4b. (Evetse) Yandaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?	☐ Sosyal ☐ Evlilikle ilgili ☐ Ailevi ☐ Mali ☐ İş ☐ Kişisel zorluklar ☐ Diğer
	4c. (Evetse) Çalma bu alanları nasıl etkiledi?	

PATOLOJİK KUMAR OYNAMA DEĞERLENDİRMESİ		
1. Kumar oynar mısınız? (Hayırsa sonlandırınız.)	Evet ☐	Hayır ☐
2. Kendiniz ya da çevrenizdekiler kumar oynamayla ilgili bir probleminiz olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet ☐	Hayır ☐
3. Kumar oynadığınızda kendinizi suçlu hissediyor musunuz veya kumar oynayınca ne hissedersiniz?	Evet ☐	Hayır ☐
4. Zihniniz sık sık kumar oynamayla veya kumar oynamak için para sağlamayla meşgul oluyor mu?	Evet ☐	Hayır ☐
5. Sık sık büyük miktarlarda parayla veya planladığınızdan daha uzun süreyle kumar oynar mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐
6. Aynı heyecanı elde etmek için bahisleri büyütür müsünüz veya kumar oynama sıklığını artırma ihtiyacı hisseder mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐
7. Kumar oynamadığınızda kendinizi huzursuz veya sinirli hisseder mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐
8. Hiç kumar oynamayı bırakmayı denediniz mi veya denediyseniz zorlandınız mı?	Evet ☐	Hayır ☐
9. Kumar oynama bozukluğu nedeniyle önemli sosyal, iş veya eğlence aktivitelerinizle ilişkinizi azalttığınız veya terk ettiğiniz oldu mu?	Evet ☐	Hayır ☐
10. Belirgin parasal, sosyal, ailevi veya meslek problemine yol açmasına veya bunları daha kötü bir duruma sokmasına rağmen oynamaya devam ettiniz mi?	Evet ☐	Hayır ☐
11. Tekrarlayan para kayıplarına rağmen, kaybettiklerinizi geri kazanmak amacıyla yeniden kumar oynamaya başladınız mı?	Evet ☐	Hayır ☐
12. Sosyal ve mesleki sorumluluklarla karşılaştığınızı düşündüğünüzde sık sık kumar oynar mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐

KOMPULSİF HAREKET(EGZERSİZ) DEĞERLENDİRMESİ		
1.Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız? (Hayırsa ölçümü sonlandırınız.)	Evet ☐	Hayır ☐
2.Egzersiz yapmadığınızda zihniniz egzersiz yapmakla meşgul olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
3.Egzersiz yapmaya ayırdığınız zamanı azaltmaya çalıştığınız ancak başarısız olduğunuz olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
4.Egzersiz bozukluğu nedeniyle önemli sosyal, iş veya eğlence aktivitelerini kaçırdığınız olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
5.Fiziksel yaralanmaya rağmen egzersiz yaptığınız veya egzersizle kötüleşen hastalığınız olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
6.Her gün yaptığınız, özel bir atletik eğitimin veya yarışmanın parçası olmayan bir egzersiz programınız var mı?	Evet ☐	Hayır ☐
7.Aşağıdaki gibi anormal zamanlarda egzersiz yapar mısınız?		
a)Ayakta veya oturup yemek yerken kalori harcamak için?	Evet ☐	Hayır ☐
b)Otururken kalori harcamak ve kilo kaybetmek için kol ve bacakları hareket ettirmek?	Evet ☐	Hayır ☐
c)Herhangi başka zamanlar? (Evetse) lütfen açıklayınız:		

KOMPULSİF CİNSEL DAVRANIŞ DEĞERLENDİRMESİ		
Aşağıdaki bölüm cinsel davranışlarla ilgili sorular içermektedir.		
1	1. Diğer insanlar ya da siz; sizin sekse düşkünlükle veya cinsel aktivitelerinizle ilgili zihninizin aşırı meşgul olduğunu düşündüler mi?	Evet ☐ Hayır ☐
2	2a. Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissediyor veya sizi zor durumlara sokan tekrarlayan cinsel fantezileriniz var mı?	Evet ☐ Hayır ☐
	2b.(Evetse) Örnek verir misiniz? (Evetse) lütfen bunları açıklayınız.	
	2c.(Evetse) Yukarıdaki fanteziler sık sık zihninize zorla giriyor mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	2d.(Evetse) Yukarıdaki fantezileri düşünmeye karşı direnmeyi deniyor musunuz?	Evet ☐ Hayır ☐
	2e.(Evetse) Fantezinizi yaşarken bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden olur mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	2f. Bu fanteziyi yaşadıkdan sonra kendinizi utanmış hisseder misiniz?	
3	3a. Size kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiren veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan şiddetli cinsel istekleriniz var mı?	Evet ☐ Hayır ☐
	3b. (Evetse) Örnek verir misiniz?(Evetse) lütfen bunları açıklayınız.	
	3d.(Evetse) Yukarıdaki şiddetli istekleri düşünmeye karşı direnmeyi denediniz mi?	Evet ☐ Hayır ☐
	3e.(Evetse) Şiddetli isteklerinizi yaşadığınızda bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden oluyor mu?	İyi ☐ Kötü ☐
	3f.(Evetse) Bu şiddetli isteklerinizi yaşadıkdan sonra kendinizi utanmış hisseder misiniz?	Evet ☐ Hayır ☐
4	4a. Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiğiniz veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan cinsel davranışlarla meşgul olur musunuz?	Evet ☐ Hayır ☐
	4b.(Evetse) Örnek verir misiniz? (Evetse) lütfen bunları açıklayınız.	
	4c.(Evetse) Yukarıdaki davranışlarla ilgili düşünceler sık sık zihninize giriyor mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	4d.(Evetse) Bu davranışlarla meşgul olmaya karşı direnmeyi denediniz mi?	Evet ☐ Hayır ☐
	4e.(Evetse) Bu davranışlarla meşgul olduğunuzda bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden olur mu?	İyi ☐ Kötü ☐
	4f. Bu davranışlarla meşgul olduktan sonra kendinizi utanmış hisseder misiniz?	Evet ☐ Hayır ☐