

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY ORD. PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA
DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU,
DÜRTÜSELLİK VE DÜRTÜ KONTROL
BOZUKLUĞU**

Dr. Mesude ÖZERDEN

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Nazan KARAGÖZ SAKALLI

İSTANBUL-2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. MESUDE ÖZERDEN

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA DÜRTÜSELLİK, DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARI.

1-Sayfa Sayısı: : 78
2-Tablo Sayısı : 27
3-Şekil Sayısı: : 9
4-İstatistik Sayısı: : 5
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 105
6-Yazı Tertibi : BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı : ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Aysun SOYSAL
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 28421

Üye
Doç. Dr. Baki ARPACI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu
Sicil No: 15169

Üye
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Koordinatörü Eğitim Görevlisi
Sicil No: 29644

ONAY
...../...../2012
Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim

ONAY
...../...../2012
Uz. Dr. Murat ERTEMİR
Yönetici

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLOLAR	VIII
VII. GRAFİKLER	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.PARKİNSON HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe Ve Sınıflandırılması	3
2.1.2 Klinik Özellikler	5
2.1.3. Nöroanatomik Mekanizmalar	9
2.2 FRONTOSTRİAL YOLAKLARIN NÖROBİYOLOJİSİ	10
2.3 DOPAMİN RESEPTÖRLERİ	12
2.4 DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU	10
2.4.1 Dds Klinik Özellikleri	10
2.4.2 Dds İle İlişkili Davranışsal Semptomlar	15
2.4.3 Dds Patofizyolojisi	16
2.4.4 Dds Predispozan Faktörler	17
2.5 PARKİNSON HASTALIĞINDA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARI	18
2.5.1 Dürtü Kontrol Bozukluklarının Nörobiyolojisi	19
2.5.2 Dürtü Kontrol Bozukluklarının Altgrupları	20
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	58

ÖZET

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU, DÜRTÜSELLİK VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU

Dr. Mesude ÖZERDEN

Amaç: İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH) akinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Tedavisinde dopamin replasman tedavisi altın standarttır. Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) ve dopamin disregülasyon sendromu (DDS) replasman tedavisiyle ilişkili olduğu tanımlanmış davranışsal problemlerdir. Çalışmamızın amacı tedavi gören Parkinson hastalarında DDS, dürtüsellik ve DKB varlığını araştırmak, sıklığını belirlemek ve hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar ve ilaç dozlarıyla olan ilişkisini saptayarak olası risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda minimal skorlaması (MMSE) 25 ve üstü olan 40 İPH hastası ve nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan 40 normal gönüllü denek dürtü kontrol bozukluğu ve dürtüsellik açısından incelenmiştir. Bu amaçla hasta ve kontrol grubuna Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Görüşme Ölçeğinin Türkçe versiyonu MIDİ (Minnesota Impulse Disorders Interview) ve Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS 11) uygulanmıştır. Ayrıca hasta grubunda DDS varlığına Giovannoni tarafından düzenlenen DDS tanı kriterleri uygulanarak bakılmıştır.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cinsiyet ve MMSE skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. DKB hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha sıkı (p:0.002).

Hasta grubunda DKB olanlar ve olmayanlar dopamin agonisti varlığı açısından kıyaslandığında; agonist alan grupta DKB varlığı daha fazlaydı (p:0.043). Hasta grubunda yaş, toplam DKB varlığı açısından risk faktörü oluşturmazken hiperseksüalite varlığı genç parkinsonlarda daha sıkı (p:0.24) Total LEDD (L dopa eşdeğer dozu) dozu DDS pozitif saptananlarda daha yüksek (p<0.0001) bulunurken DKB varlığı açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Hasta grubunun toplam dürtüsellik puanları daha fazlaydı. İPH olup agonist alanlarda dürtüsellik puanları daha fazla iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız bize DKB'nin dopamin agonisti kullananlarda, DDS'in ise yüksek doz LDOPA kullananlarda daha sık saptandığını gösterdi. Bu nedenle PH'lı hastalarda DKB ve DDS gibi bozuklukların saptanıp DKB olanlarda agonistlerin kesilmesi veya daha uzun etkili olanlara geçilmesi, DDS olanlarda ise LDOPA dozunun azaltılması ve gerektiğinde psikiyatriklere yönlendirilmesinin uygun olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik Parkinson Hastalığı, Dürtü Kontrol Bozukluğu, Dopamin Replasman Tedavisi, Dürtüsellik

İletişim Adresi: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi III. Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy / İstanbul

Email: mesudeozerden@yahoo.com

ABSTRACT

DOPAMINE DISREGULATION SYNDROME, IMPULSIVITY AND IMPULSE CONTROL DISORDER IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE

Dr. Mesude ÖZERDEN

Objective: Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) is a neurodegenerative disease characterized by akinesia, rigidity, tremor and postural instability. Dopamine replacement therapy (DRT) is the gold standard in the treatment of the disease. Impulse control disorders (ICD) and dopamine dysregulation syndromes (DDS) are recently described as behavioral problems regarding to DRT. The aim of our study is to investigate the presence and rates of DDS, impulsivity and ICD among patients with Parkinson's disease under treatment, and also to examine the association between these behavioural problems and duration of the disease, medications and doses to determine the possible risk factors.

Material and Method: 40 IPD patients with MMSE scores above 25 and 40 healthy subjects without any neurological disease were examined for impulse control disorders and impulsivity. The presence of DDS was also evaluated in patient group.

Results: There were no difference between two groups regarding age, gender and MMST scores. ICD was more frequent in patient group. ICD were more common in patients treated with a dopamine agonist than in patients not taking dopamine agonist. Hypersexuality were more common in younger age IPD patients. On the other hand duration of the disease, sex and LEDD were not related to the existence of ICD . DDS was more common in the patients with higher LEDD. The total impulsivity scores were higher in the patient group. While impulsivity scores were higher in patients using agonists, this difference was not statistically significant.

Conclusion: ICD were more common in patient treated with dopamine agonist and DDS was more common in patients with high dose of LEDD and these findings were consistent with previous studies. In the light of these findings, it could be suggested

that, discontinuation of dopamine agonist treatment or switching to long acting medications in the occurrence of ICD, where as dose minimisation in the occurrence of DDS would be a convinient solution. Psychiatric consultation would be also considered.

Keywords: Parkinson's Disease, Impulse Control Disorder, Impulsivity, Dopamine Replacement Theraphy

Cooresponding author address: Bakırkor Reserach and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, III. Neurology department 34147 bakırkoy/ Istanbul

Email: mesudeozerden@yahoo.com

V. KISALTMALAR

ACA	:Anterior Singulat Alan
BPHDÖ	:Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
DA	:Dopamin Agonisti
DDS	:Dopamin Disregülasyon Sendromu
DKB	:Dürtü Kontrol Bozukluğu
DLPFC	:Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRT	:Dopamin Replasman Tedavisi
FGA	:Frontal Göz Alanı
Gpi	:Globus Pallidus İnternus
HHD	:Hedonistik Homeostatik Disregülasyon
İPH	:İdiopatic Parkinson Hastalığı
KAU	:Kaudat Nukleus
L-dopa	:Levodopa
LEDD	:Dopamin Eşdeğer Dozu
LOF	:Lateral Orbitofrontal Korteks
MD	:Mediodorsal
NA	:Nukleus Akkumbens
NMS	:Non-motor Semptomlar
OFK	:Orbitofrontal Korteks
PUT	:Putamen,
SMA	:Suplemer Motor Alan
SNr	:Substantia Nigra Pars Retikulata
VA	:Ventral Anterior
VLM	:Ventrolateral Medialis
VL	:Ventrolateralis
VS	:Ventral Striatum

VI. TABLOLAR

Tablo 1: Dopamin replasman tedavisinin yanlış kullanımına bağlı hedonistik homeostatik disregölasyon sendromunun kriterleri

Tablo 2: İdiopatik Parkinson hastalarında dopamin disregölasyon sendromu tanı kriterleri

Tablo 3: İdiopatik Parkinson hasta grubunun ve kontrol grubun demografik özellikleri

Tablo 4: Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 5: Hiperseksüalitesi olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 6: Kompulsif satın alması olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 7: Aralıklı patlayıcı bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 8: Patolojik kumar oynama bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 9: Kompulsif egzersiz yapma bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Tablo 10: Dopamin aganisti kullanan ve kullanmayanların idiopatik Parkinson hasta grubunun dürtü kontrol bozukluğu açısından karşılaştırılması

Tablo 11: Dopamin disregölasyon sendromu saptanan ve saptanmayan grubun idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş ortalaması açısından karşılaştırılması

Tablo 12: Dopamin disregölasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması

Tablo 13: Dopamin disregölasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun hastalık süresi ortalaması açısından karşılaştırılması

Tablo 14: Dopamin disregölasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun total LEDD dozu ortalaması açısından karşılaştırılması

Tablo 15: Dopamin disregölasyon sendromu ve agonist varlığı arasındaki ilişki

Tablo 16: idiopatik Parkinson hasta grubunun ve kontrol grubunun dürtüsellik puanlar ve alt grupları (motor dürtüsellik, plansızlık ve kognitif dürtüsellik) açısından karşılaştırılması

VII. GRAFİKLER

Grafik 1: Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları

Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Grafik 3: Hasta ve kontrol grubunda dürtü kontrol bozukluğu varlığı ve dağılımı

Grafik 4: Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan hasta grubunun cinsiyet açısından kıyaslaması

Grafik 5: Dopamin agonisti kullanımı dağılımı

Grafik 6: Dürtü kontrol bozukluğu saptanan hastaların agonisti kullanımı dağılımı

Grafik 7: Dürtü kontrol bozukluğu agonist ilişkisi

Grafik 8: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan grubun total LEDD dozu ortalaması açısından karşılaştırılması

Grafik 9: Dopamin agonsiti alanların ve almayanların dürtüsellik puanları açısından kıyaslaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH) klinik olarak; istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla giden, patolojik olarak substantia nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlarla (Lewy cisimciği) karakterize kronik, progresif bir bozukluktur. Alzheimer hastalığından sonra en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Motor anormalliklerin ön planda olduğu bir hastalık olmakla beraber; davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da Parkinson hastalığı olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Hatta bu non-motor komplikasyonlar motor semptomlardan daha fazla problem oluşturarak hastayı ve ailesini etkileyebilmektedir. Parkinson hastalarında non-motor semptomların gelişiminde hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif sürecin yanısıra, fiziksel hastalığa psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileri de rol oynamaktadır.

İPH tedavisinde dopamin replasman tedavisi altın standarttır. Dopamin replasman tedavisi (DRT), hastalığın motor semptomlarını azaltmaktadır fakat bu replasman tedavisi sonrası uyku bozukluğu, depresif epizodlar, psikoz, strotipik hareketler, hipomani ve hiperseksüalite gibi motor ve davranışsal bozukluklar gelişebilmektedir.

Klinisyenlerin motor semptomların tedavisinde daha başarılı olması ve tedavinin hedef noktası olan dopaminerjik yolların organizasyonun daha iyi anlaşılması sonucunda non-motor komplikasyonların tedavideki önemi artmıştır (1). Dürtü kontrol bozukluğu (DKB) ve dopamin disregülasyon sendromu (DDS) Parkinson hastalığında gözlenebilen non-motor komplikasyonlardandır (2,3). DKB, olumsuz sonuçlarına rağmen impulsa karşı koyamama ile karakterize birçok davranış çeşidini kapsayan bir spektrumdur. Parkinson hastalığında tanımlanmış olan dürtü kontrol bozuklukları patolojik kumar, hiperseksüalite, kompulsif satın alma, kompulsif yemek yeme,

kleptomani, kompulsif egzersiz yapma ve trikotillomani gibi hareketleridir. Patolojik kumar ve hiperseksüalite en sık görülenleridir. Ülkemizde DKB'nin prevalansı halen tam olarak belirlenmemiştir ve klinikte iyi sorgulanmadığı zaman veya hiperseksüalitede söz konusu olabileceği gibi hasta açıklamaktan çekindiği takdirde farkedilemeyebilmektedir. Ayrıca son zamanlarda dünya literatüründe Parkinson hastalarının küçük bir kısmında dopaminerjik ilaçların kompulsif biçimde kullanımı ile karakterize “dopamin disregülasyon sendromu” (DDS) olarak adlandırılan tehlikeli bir tablo olgu bildirimleri şeklinde yer almaktadır (4-5).

Olgu sunumları ve ileriye dönük çalışmalar, DKB ve yüksek dozlarda dopamin reseptör agonistleri (DRA) kullanımı arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir. DDS'inde yüksek doz L-Dopa veya kısa etkili DRA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. DKB için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, genç başlangıçlı İPH, alkol-madde kötüye kullanım veya bağımlılığı öyküsü, ailevi psikiyatrik hastalık varlığı, yenilik ve eğlence arayıcı mizaç tipinin varlığı yer almaktadır (6-9). Voon ve ark. Parkinson hastalarında tüm yaşam boyunca DKB prevalansını %6.5 (10) bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada 272 Parkinson hastası taranmış, patolojik kumar, hiperseksüalite veya kompulsif satın alma sorgulandığında prevalans aktif DKB için %4, tüm zamanlar için %6.6 bulunmuştur. Hiperseksüalitenin tek başına Parkinson hastalarında prevalansı %0.9-3 (11), patolojik kumarın %0,4-3,4 arasında olup (12-13), kompulsif yemek yeme daha nadir görülmektedir. Fakat DDS olarak adlandırılan tablo için bildirimler olgu sunumu şeklindedir.

Ülkemizde büyük hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca hafif olguların gözden kaçması nedeniyle de gerçek prevalansları net olarak söylenememektedir. Konunun önemi göz önünde bulundurularak çalışmamızda, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde takipli 40 hasta ile herhangi bir nörolojik şikayeti olmayan yaş ve cinsiyetleri açısından benzer özellikte 41 sağlıklı birey ayrıntılı olarak incelenmiş ve Parkinson hastalarında dopamin disregülasyon sendromu varlığı; her iki grupta dürtüsellik ve dürtü kontrol bozukluğunun sıklığı araştırılmıştır. DDS, Yüksek dürtüsellik ve DKB saptanan hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık süreleri, kullandıkları ilaçlar, kullanım süresi ve ilaçların dozlarıyla olan ilişkisine bakılarak bu sendromlar için olası risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PARKİNSON HASTALIĞI:

2.1.1 Tanım, Tarihçe ve Sınıflandırma:

İngiliz doktor James Parkinson, 1817’de yayımlanan “Titremeli Paralizi Üzerinde Bir Deneme” (An Essay on the Shaking Palsy) isimli kısa yapıtında Parkinson hastalığının ilk açık tanımlamasını yapmıştır (14). Parkinson, hastalığı tanımlarken 6 hastayı izlemiş ve hastalığın tanımlamasını yaparken bu hastalardan edindiği klinik gözlemlerle hareket etmiştir. Bu hastalarda gözlemediği; hafif öne eğik postür, bradikinezi/akinezi, istirahat tremoru, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğilimi gösterme belirtilerini tarif etmiştir. 1841’de hastalık Marshall Hall tarafından ‘paralysis agitans’ olarak adlandırılmıştır (15).

İPH klinik olarak; istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla giden, patolojik olarak substantia nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlarla (Lewy cisimciği) karakterize kronik, progresif bir bozukluktur (16).

Parkinsonizm tablolarını genel olarak dört sınıfta ele almak mümkündür:

I- Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Jüvenil Parkinsonizm

II- Sekonder (Edinsel, Semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, Yavaş virüs Enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin Reseptör Blokerleri (Antipsikotikler, Antiemetikler), Rezerpin, Tetrabenazin, Alfa Metil Dopa, Lityum, Flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, Metanol, Etanol
- Vasküler: Multienfarkt Demans, Binswanger Hastalığı

- Travma: Boksör Ensefalopatisi
- Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid Hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral Dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-Hemiatrofi
- Diğer: Beyin Tümörleri, Normal Basıncılı Hidrosefali, Siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Haller Vorden- Spatz Hastalığı
- Familial Olivopontoserebellar atrofi
- Familial Bazal Gangliyon Kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-Lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machodo-Joseph Hastalığı
- Periferik Nöropatili Ailesel Parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e Bağlı Distoni ve Parkinsonizm Tablosu)
- Striatum Nekrozlu Mitokondrial Sitopatiler

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Progresif Supranükleer Paralizi (PSP)
- Kortikobazal-Gangliyonik Dejenerasyon (KBGD)
- Multisistem Atrofiler (MSA)
- Shy-Drager Sendromu (SDS/MSA-A)
- Striatonigral Dejenerasyon (SND/MSA-P)
- Sporadik Olivopontoserebellar Atrofi (OPCA/MSA-C)
- Guam'ın Parkinsonizm-Demens-ALS Kompleksi (PDACG)
- Parkinsonizm-Primer Demans Kompleksi
- Progresif Pallidal Atrofi – Pallidonigral Dejenerasyon
- Pallidopiramidal Hastalık (17.18)

2.1.2 Klinik Belirtiler

İPH'nın kardinal klinik belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilitedir. Fakat bu kardinal bulgular ortaya çıkmadan önce nonspesifik semptomların olduğu ortalama 4-6 yıl süren prodromal bir dönem olabilir. Bu dönemde

başlıca görülen nonspesifik bulgular kas ve eklemlerde gerginlik, ağrı, kişilik değişiklikleri ve olfaktör değişikliklerdir (19,20).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı kardinal bulguları:

TREMOR:

Hastaların çoğunda en sık başvuru nedenidir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik bulgusu istirahat tremorudur. %50-75 olguda ilk motor semptom tremor olup klinik izlem süresince tremor saptanma oranı ortalama %85'tir. %20 hastada ise hastalığın hiçbir evresinde görülmez (21). Tremor sıklıkla istirahat tremoru olup üst ekstremitenin distalinde ve tek taraflı olarak başlar. Başlangıçta aralıklı olan tremor sürekli hal alarak ekstremitenin proksimaline, aynı taraf bacak ile karşı vücut yarısına yayılır (22,23). Eldeki tremor, el bileğinde ritmik pronasyon-supinasyon hareketleri ile başparmak ve işaret parmağın ritmik, alternan oppozisyonu ile şekillenen hap yuvarlama hareketi şeklindedir. Frekansı 4-7 Hz'dir (24). En sık ellerde görülmekle beraber kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de tremor ortaya çıkabilir fakat ses ve baş tremoru beklenmemektedir.

Tremor stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar ancak tremor frekansı sabit kalır. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (25).

Hastaların % 40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. Hastalığın ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir. İPH'da postural tremorun ayırt edici özelliği, kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında bir latent evrenin olmasıdır. Ayrıca bazı hastalar gözle fark edilmeyecek kadar ince tremoru uzuvlarında hissedebilirler (internal tremor). Hastaların yaklaşık % 9'unda hastalık ilerledikçe bradikinezi ve rijiditenin artması ile birlikte istirahat tremoru kaybolabilir (26).

AKİNEZİ/BRADİKİNEZİ

'Bradikinezi' hareketlerin yavaşlaması, 'Akinezi' tam hareket kaybı, 'Hipokinezi' ise hareketlerin fakirleşmesi anlamını taşır. Bradikinezi en fazla özürüllüğe neden olan semptomdur. Altın standart olarak kabul edilen 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (26).

Bradikinezinin dopaminerjik sistemin islev bozuklugunu en iyi yansıtan belirti olduğu düşünülmektedir. Bradikinezi Pozitron Emisyon Tomografi incelenmesi ile

ölçülebilir striatal F-DOPA tutulumundaki azalma ve substantia nigra yıkımı ile uyum göstermektedir (27).

Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçişte zorlanma ve hareket amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Bazı hastalar bir uzuvda başlayan yavaşlığı, yanlış olarak 'güçsüzlük ve ya yorgunluk' şeklinde ifade ederler. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı, en basit günlük işleri yerine getiremezler.

Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz görünüm alması (bradimimi), monoton konuşma (hipokinetik dizartri), yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir. Bradikinezi de diğer parkinsonien bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır. Bunun en önemli görüntüsü paradoksal hiperkinezi (paradoksal kinezi) adı verilen fenomendir (25).

RİJİDİTE

Rijidite; ekstremiteler, boyun veya gövdenin pasif hareketi sırasında her yöne ve tüm hareket genliği boyunca hissedilen, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasına bağlı olarak saptanan dirençtir (25). Hastaların % 89-90'unda rijidite gelişir (26). Ekstremiteler kadar aksiyel kasları da etkileyen rijidite de bradikinezi ve tremor gibi unilateral başlar ve hastalık ilerledikçe karşı beden yarısında da saptanır. Rijidite el bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Rijidite, tüm kas gruplarını (ekstremiteler, aksiyel, fleksör, ekstansör) tutabilir. Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir.

Rijidite tremora nazaran daha az değişken bir bulgu olup, hastanın fonksiyonel disabilitesini daha iyi yansıtır. Karşı ekstremitenin istemli bir hareketi sırasında mevcut olan rijiditenin şiddeti artar ve ya saptanmamış olan rijidite ortaya çıkarılabilir. (senkretik rijidite; froment belirtisi).

POSTURAL İNSTABİLİTE

Postural instabilite, en fazla özürülük yaratan, tedavisi en güç olan fakat İPH'nın en az spesifik semptomlarından biridir (24). Hastalığın erken evrelerinde postüral refleksler normaldir. Hoehn-Yahr 3. evreden itibaren reflekslerin bozulması sonucunda denge kontrolü güçleşir ve düşmeler ortaya çıkar. Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için 'çekme (pull) testi' kullanılır. Bu test ile hastanın

omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir. Postural instabilitesi olan olgularda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, "festination" şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (28). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (29).

NON-MOTOR SEMPTOMLAR:

I-DUYSAL SEMPTOMLAR

Ağrı, parezi; PH, nın en erken klinik belirtisi olabilen ağrı hastalığın kendisine, rijidite ve ya distoniye ilişkin olabilir. Bu tarz ağrılar levodopa verilmesiyle diğer belirtilerin düzelmesiyle beraber ortadan kalkar.

Parkinson hastalarında, motor defisitlerin şiddetiyle ilişkisiz olarak uyuşma, yanma ve ya karıncalanma hissi şeklinde paretezilerde tanımlanabilir (30).

II-OTONOM SEMPTOMLAR

İPH sadece nigrostriyal sistemde dopaminerjik hücre kaybına bağlı olarak gelişen bir hareket bozukluğu olmayıp; sempatik ganglion nöronlarının, parasempatik myenterik ve kardiak pleksusun tutulumuna bağlı olarak gelişen disotonomi ile seyreden bir hastalıktır (31). Bu nedenle postüral hipotansiyon, üriner enkontinans, noktüri, ağızda salya birikmesi, siyalore ve aşırı terleme gibi çeşitli otonom semptomlar görülebilir.

III-NÖROPSİKİYATRİK İŞLEV BOZUKLUKLARI

Depresyon; hastaların % 40-60'ında gözlenir. İPH'de depresyon bu hastalığın neden olduğu saf bir psikolojik tepki olmak yerine frontokortikal disfonksiyon ve serotonerjik nörotransmitter sistemin dejenerasyonuna bağlı olduğu kavramını destekleyecek kanıtlar vardır.

Demans; İPH'da yürütücü fonksiyon bozukluğu, dezoryantasyon, vizyospasyal bozukluklar, bradifreni, hafıza bozukluğu ile karakterize subkortikal tipte demans gelişebilir. Parkinson hastası bir kişide demans gelişme riski yaş ile uyumlu bir kontrol grubuna göre 5-6 kat daha fazladır. Son bir sistemik derleme, bir Parkinson hastasında demans gelişme olasılığının %24-31 olduğunu, genel popülasyonda gelişen demans olgularının % 3-4'ünün Parkinson olduğunu ortaya koymuştur (32).

Uyku bozuklukları; Hastaların çoğunda uykuya dalma güçlüğü ve sık uyanma şeklinde şikayetler mevcuttur. Bunun nedeni olarak mezokortikolimbik dopaminerjik nöronların uyku/uyanıklık kontrolünde önemli rol oynar gibi görünmesidir (33).

Parkinsonizm semptomları sergileyen birçok hastalığın İPH ile karışabilmesi nedeniyle, İPH tanısı için 1992 yılında kliniko-patolojik verilere dayanarak oluşturulan 'İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri' günümüzde de kullanılmaktadır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın klinik tanısı

1- Parkinsoniyen sendromun tanısı:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden En Az Birinin Bulunması
 - 4-6 Hz İstirahat Tremoru
 - Rijidite
 - Vizüel, Vestibuler, Serebellar veya Proprioseptif Fonksiyon Bozukluğunun Neden Olmadığı Postural İnstabilite

2- İPH İçin Dışlama Kriterleri

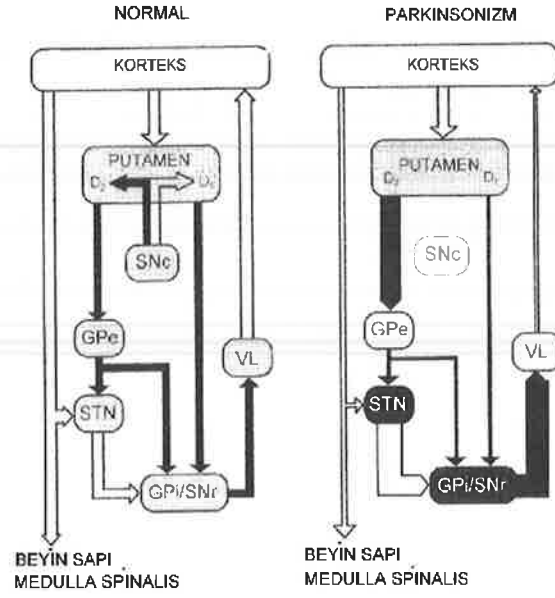
- Tekrarlayan İnme Öyküsü (Basamaklı Gidiş)
- Tekrarlayan Kafa Travması Öyküsü
- Kesin Ensefalit Öyküsü
- Okülojirik Kriz
- Semptomların Başlangıcında Nöroleptik Kullanımı
- Birden Fazla Aile Bireyinde Benzer Hastalık
- Spontan Remisyon
- İlk 3 Yıldan Sonra Sadece Unilateral Tutuluşun Varlığı
- Supranükleer Bakış Paralizileri
- Serebellar Bulgular
- Erken ve Şiddetli Otonomik Yetmezlik
- Erken ve Şiddetli Demans
- Yüksek Doz Levodopaya Kötü Yanıt
- Babinski Bulgusu
- Bilgisayarlı Tomografide Tümör ve Kommünikan Hidrosefalinin Varlığı

3- İPH İçin Destekleyici Kriterler

- Aşağıdakilerden En Az Üçünün Bulunması
- Unilateral Başlangıç
- Progresif Seyirli Olması
- Hastalığın Başladığı Tarafda Bulguların Asimetrik Olarak Daha Belirgin Devam Etmesi
- Levodopaya Çok İyi (%70-100) Yanıt Olması
- En Az 5 Sene veya Daha Fazla Levodopaya Yanıtın Devam Etmesi
- Levodopaya Bağlı Diskinezilerin Ağır Olması
- Klinik Seyirin 10 Yıl ya da Daha Fazla Devam Etmesi

2.1.3 Nöroanatomik Mekanizmalar:

Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen bazal ganglionlar bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. Bazal ganglionların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin bazal gangliya giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. Bazal ganglionlarda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları GPi ve substansiya nigra pars retikulata (SNr)'dır. Efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkulopontin nükleusa giderler. Her devrenin striatumdan GPi/SN'ya direkt ve indirekt yolları vardır. Devreler birbirine komşu fakat anatomik olarak ayrılmış devrelerdir. Her devrenin daha ince planda fonksiyonel görevleri olan, yine paralel olarak çalışan alt devrelerden oluştuğu düşünülmektedir (34-35)



Grafik 1: Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları

Direkt ve indirekt yollar nigrostriatal projeksiyon tarafından farklı yönlerde modüle edilmektedir. Dopamin, D1 reseptörleri aracılığı ile striatumdaki direkt yol nöronlarında mevcut eksitasyon durumunu fasilite ederken, indirekt yolu başlatan projeksiyon nöronlarında ağırlıklı bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile inhibisyon yapmaktadır. Dopaminerjik uyarılar neticede talamokortikal projeksiyon nöronlarının aktivasyonunu destekler ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İPH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur (36-38).

Bu mekanizma deneysel ve klinik olarak faydalı olmakla birlikte, yeni araştırmalar daha komplike yolların ve bazal gangliyon yapılarının etkileşimlerinin olduğunu, normal beyinde bazal gangliyonlardaki bilgi akışının bağımsız ve paralel döngülerle olurken İPH'da ise bu döngülerin kırıldığı, aktif ve senkronize hale geldiği bildirilmiştir (39).

2.2 FRONTOSTRIATAL YOLAKLARIN NÖROBİYOLOJİSİ

Prefrontal korteksin psikiyatrik açıdan özel önemi vardır. Bu bölge anatomik, fizyolojik ve klinik özellikleri açısından 3 bölüme ayrılmaktadır. Bunlar; dorsolateral prefrontal korteks (BA -Brodmann alanları- 9 ve 46), orbitofrontal korteks (BA 11, 12, 13, 14) ve medial frontal kortekstir (BA 25, 32).

Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks karar verme ve yanıt seçme süreçlerinde çok önemli rol oynar. Prefrontal korteksin davranışın inhibitör kontrolü üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede çok önemli görev alır. Orbitofrontal korteksi de kapsayan ventromedial frontal korteks hasarı olan kişilerin çoğunlukla dürtüsel olarak tarif edilen yanlış karar verme ve normalden sapsmış sosyal davranışlar gösterdiği bildirilmiştir (40). Orbito frontal korteks işlevi bozuk hastalar belirgin kayıplar sonrasında bile çoğunlukla seçimlerini değiştirmez ve ödül beklentisi ile girilen riskli kararlar arasında doğru olanı belirleyemezler (41). Bu bozulma cezalara doğru şekilde yanıt vermede güçlük ve dolayısıyla tecrübeden birşey öğrenme güçlüğü ile ilişkilidir (42).

Yanıt engellenmesi sürecinde orbitofrontal korteks, süperior temporal girus, anterior singulat korteks, inferior parietal lob ve dorsolateral prefrontal korteks (özellikle sağ taraf) aktif hale gelir. Dürtüsel hastalar yanıt engellenmesi sırasında dürtüsel olmayanlara kıyasla daha az prefrontal korteks aktivasyonu gösterirler (43).

Ventromedial prefrontal korteks anatomik olarak bir iç kortiko- kortikal nöron ağına ve striatum, talamus, beyin sapı ve limbik yapılara ve bu arada amigdalaya giden bir dış bağlantıya sahiptir. Bu devrenin dürtüsellüğün kontrolünde etkisi olduğu düşünülmektedir (44). Frontal korteksin orbitofrontal korteks dışındaki bölgelerinde hasarı olan hastalara kıyasla, ventromedial prefrontal korteks hasarı olan hastaların daha yüksek düzeyde dürtüsellik ve agresyon gösterdikleri belirtilmiştir (42). Prefrontal korteks ile yüksek derecede bağlantıları olan striatum dürtüsel davranışın değişik tiplerinde rol oynar.

Ayrıca çalışmalar ödül ile ilişkili davranışın düzenlenmesinde nukleus akumbensin önemine işaret etmiştir. Nukleus akumbens limbik kortikostriatal döngüde anahtar bölgelerden biridir. Bu döngünün amaca yönelik davranışta ve duygusal uyarıların değerlendirilmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (45).

Nukleus akumbens ile güçlü bağlantıları olan bazolateral amigdala lezyonlarının sıçanlarda dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı ve nukleus akumbens ile bazolateral amigdalanın dürtüsellüğün kontrolünde etkileşim içinde oldukları ileri sürülmüştür (43). Subtalamik çekirdek bazal ganglionların çıktığı sağlayan bir yapısı olarak düşünülür ve potansiyel olarak inhibitör olan kortiko-striato-talamik devrenin bir parçası olarak işlev görür.

Mezolimjik dopaminerjik ödül sistemi ventral striatum, nükleus akkumbens (NA), orbitofrontal korteks (OFK), ventromediyal prefrontal korteks (VMPK) ve singulat korteksi (SK) içermektedir ve özellikle D3 dopamin reseptörleri eksprese etmektedir.

Ventral tegmental alandaki dopamin hücrelerinin nöral aktivitesi, davranışsal ve motivasyonel önemi olan uyarıların öğrenilmesi, yeni acil durumlara karşı beklentilerin adapte edilmesi ve dikkat ile ilişkilidir (40). Fazik nöral aktivasyon medial tegmental bölgeler (nükleus akumbense projeksiyon yapar şekilde), frontal korteks ve orta ve lateral sektörlerde (kaudat ve putamene projeksiyon yapar şekilde) beklenmeyen ödüle cevaben oluşur (46). Öğrenme sürecinde dopamin aktivasyonu kortikostriatal ve talamostriatal yollarda nöral cevapları değiştirir (plastisite).

Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi dopamin reseptörlerinin yerleşimi sadece motor hareketi kontrol eden alanlarda sınırlı olmayıp; ödül, duygusal davranış ve dürtü kontrolünü içeren kortikal ve limbik alanlarda da önemli yere sahiptir. Bu nedenle nigrostriatal, mezolimjik, mezokortikal dopaminerjik taşınmanın bozulması ayrıca pulsatil dopamin maruziyeti sadece motor etkilere değil, davranışın duygusal ve dürtüsel komponentlerine de etki eder. Bu devreler ayrıca ilaç kötü kullanımını pekiştirici etkide bulunurlar.

2.3 DOPAMİN RESEPTÖRLERİ

Dopamin reseptörleri, post sinaptik ve presinaptik terminallerde bulunurlar. Dopamin aktivasyonuna aracılık ederler (47). İnsan genomunda, dopamin reseptörü D1 (DRD1), dopamin reseptörü D2 (DRD2), dopamin reseptörü D3 (DRD3), dopamin reseptörü D4 (DRD4) ve dopamin reseptörü D5 (DRD5) olmak üzere beş farklı dopamin reseptör geni tanımlanmıştır. Bunlar yapılarına ve farmakolojik özelliklerine göre dopamin reseptörü D1 benzeri reseptörler (DRD1 ve DRD5) ve dopamin reseptörü D2 benzeri reseptörler (DRD2, DRD3 ve DRD4) olarak sınıflandırılmaktadırlar (48-49). Dopaminerjik sistemde, dopamine özgü ilk önce iki reseptör bulunmuş (DRD1 ve DRD2), daha sonra moleküler biyolojik tekniklerin gelişmesiyle 3 yeni dopamin reseptörü (DRD3, DRD4, DRD5) daha tanımlanmıştır (50).

DRD1 reseptörleri, serebral korteks, hipotalamus ve talamusu takiben bazal gangliada çok yüksek derecede eksprese olurlar. DRD5 nörona spesifiktir ve beynin limbik bölgesinde lokalize olmuştur. mRNA'sı, hipokampus ve talamusun parafasküler nükleusu ile sınırlıdır ve buralarda yüksek düzeylerde bulunmuştur. DRD2 benzeri

dopamin reseptörleri, bazal gangliyonlarda ara bağlantılardaki sinirlerde bulunan majör reseptörlerdir. Adenil siklaz aktivitesinde etkisiz veya inhibe edici rolleri vardır. D2 reseptörleri nükleus akkumbens, ventral tegmental bölge ve bazal gangliada yüksek derecede eksprese edilir (51).

DRD3, beynin kavramaya yönelik, duyuşsal ve endokrin fonksiyonlarla ilişkilili limbik bölgesine lokalize olmuş ve burada diğer dopamin reseptörlerine göre daha fazla miktarda bulunmaktadır. Bu reseptörler, temel olarak kalleja adaları, nükleus accumbens septi ve olfaktor tüberkülü içeren subkortikal limbik bölgelerde eksprese edilir. Bazal gangliada DRD3 mRNA'sının dağılımı ve DRD3 gen ekspresyon düzeyi düşüktür (52). Bu nedenle, DRD3, şizofreni patogeneğinde aday bir gen olarak düşünölmektedir (51). Klinikte kullanılan antipsikotik ilaçların çoğu ile atipik ve disinhibitör nöroleptik ilaçların bazıları, DRD3'e karşı yüksek affiniteye sahiptir (48). D3 reseptörünün Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlara ve antipsikotik ilaçların bazılarına aracılık ettiği gösterilmiştir (52).

2.4 DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU

İPH'da doz gereksinimleri özörlölüğün ve nörodejenerasyonun artması ile birlikte zaman içinde artar. Hastalık süresi ve tedavi dozu arttıkça motor komplikasyonlar (on-off fluktasyonları, diskineziler) oluşur. Yatkınılığı olan bir grup hastada hastalığın başında ilaca bağlı hedonik etkiler yok iken zamanla bu motor dalgalanmalara ilaca yanıt veren afektif dalgalanmalar eklenir (53). Bu hastalar motor semptomlar için gereken dozun ötesinde ilaç almaya başlarlar. Bu durum DDS olarak tanımlanan tipik davranış değişiklikleri ile ilişkilili olan kompulsif ilaç almayla sonuçlanabilir. Bu durum 1980'lerde L-Dopa ya bağımlılığ olarak tanımlanmışsa da; orijinal adı hedonistik homeostic disregölasyon olan dopamin disregölasyon sendromu (DDS), ilk olarak 2000 yılında Giovannoni ve arkadaşları tarafından uzun süre dopamin replasman tedavisi (DRT) alan Parkinson hastasında tanımlanmıştır (1).

2.4.1 Klinik Özellikleri

Dopaminerjik tedaviye iyi yanıt veren yatkınılığı olan bir grup hastada zamanla motor dalgalanmalar ile beraber afektif dalgalanmalar da gelişir (53). Bu afektif dalgalanmalarda hastalar disfori, anhedoni, depresif duygu durumu ve bitkinlik hissediler. Afektif dalgalanmaların motor özörlölük ile bağlantısı yoktur hatta o dönemde motiliteleri iyi bile olsa bir sonraki doza ihtiyaç duyarlar. Bu durum

dopaminerjik yoksunluğun psikomotor belirtileri ile ilişkilidir. Bazı hastalar ise açık dönemlerinde öfori, hipomani, agresyon yaşar. DDS gelişen hastalar ilaçlarına yoğun özlem duyarlar. Özlemi tatmin için gereken doz zamanla artma eğilimindedir (54). Hastalar hekimlerin uyarılarına rağmen sürekli dopaminerjik ilaç dozunu arttırmaları. Neden olarak da motor semptomları önlemek için bu yola başvurduklarını ifade ederler fakat dopaminerjik yükün artması sonucu on döneminde diskineziler gelişir (55). Maluliyete yol açan diskinezilere rağmen hastalar iyi mobiliteye sahiptir. İç görü eksikliklerinden dolayı ilacı azaltmaya çalışmak hastada sosyal yıpratıcı semptomlara yol açar. Alternatif ilaç kaynakları doktor doktor gezme, internet ve ya uygunsuz davranışlar olabilir.

Tam gelişmiş sendrom ilaç arama stratejilerine ek olarak bilişsel ve davranış değişiklikleri ile karakterizedir. Bu değişiklikler dürtüsellik, kompulsivite ve sabırsızlıktır. Dürüst olmama, manipülasyon ve bağımlılığı inkar sistemleri hastanın sıklıkla kendine ve çevresine verdiği zarara yönelik içgörüsünün eksikliği ile kombine edilir. Aşırı saldırganlık siktir ve sinirlilik, düşük hayal kırıklığı toleransı, öfke patlamaları ve zaman zaman şiddet içerir. Hipomani genellikle kısa süreli ve siliktir, öfori ve abartılı güç ve hakimiyet duyguları birliktedir. Hasta zamanının büyük kısmını karmaşık doz şemaları ile uğraşarak geçirir ve gece boyunca ilaç almaya devam edebilir. Aşırı doz deliryuma, şiddetli ajitasyona ve ya psikoza neden olabilir. Hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD) hastalarında stereotipiler oldukça sık görülen davranışlar olup bunun yanında, duygudurum hastalıkları (depresyon, anksiyete, hipomani, öfori), psikoz, davranış bozuklukları (patolojik kumar oynama, obsesyonel alışveriş, hiperseksüalite, agresyon ve sosyal izolasyon) da görülmektedir. Zorla ilaç bırakırma, parkinsonizmin ağırlaşmasına yol açabilir, ama tipik olarak disforik veya agresif tepkileri ve ilaç elde etme zorlamalarını içerir (56-57). Sendrom sıklıkla belirgin sosyal kayıpla sonuçlanır.

DDS prevalansının %4 civarı olduğu bildirilmiştir (1,57).

DDS tanı kriterleri ilk olarak Giovannoni ve arkadaşları tarafından 2000 yılında ortaya konmuştur. (Tablo 1) Bu araştırmacılar sendroma hedonistik hemoostatik disregülasyon sendromu ismini vermişlerdir.

(1) Levodopaya cevap veren Parkinson hastalığının bulunması
(2) Parkinson hastalığı bulgularını iyileştiren gerekli DRT dozundan daha fazlasını kullanmaya ihtiyaç duyma
(3) Patolojik kullanma paterninin olması: 'on' durumunda şiddetli diskineziler olmasına karşın, DRT dozunun artışı isteme, ilaç biriktirme veya ilaç arama davranışları, DRT dozunu azaltmak istememe, ağrılı distonilerin olmaması
(4) Sosyal ve mesleki fonksiyonlarda bozulma: kavgalar, şiddet içeren davranışlar, arkadaş kaybetme, işini kaybetme, yasal problemler yaşama, aile ile anlaşmazlıklar ve kavgalar
(5) DRT ile ilişkili hipomanik, manik ve siklotimik afektif sendromların gelişmesi DRT seviyesinin düşmesine bağlı olarak, disfori, depresyon, iritabilite ve anksiyete gibi çekilme bulgularının görülmesi
(6) En az 6 aylık bir öykünün bulunması

Tablo 1:Dopamin replasman tedavisinin yanlış kullanımına bağlı hedonistik homeostatik disregülasyon sendromunun tanı kriterleri

2.4.2 İlişkili Davranışsal Semptomlar

DDS'in; zarar verebilecek dürtüsel uyarılara bağlı gelişen davranışı engelleyememe ile karakterize dürtü kontrol bozuklukları ve uzun süreli, amaçsız, stereotipik davranışlar ile karakterize olan punding ile birlikteliği sıktır. DDS fenomenolojisinde gözlenen motor stereotipilerin en belirgin olan punding ilk olarak Rylander (58) ve Schiorring (59) tarafından amfetamin bağımlılarında tanımlanmıştır (3). Punding bir kişinin profesyonel, kişisel geçmişine dayanan ve cinsiyetiyle ilişkili olan tekrarlayıcı, istemsiz ve uzun süreli hareketlerdir. Seçtikleri aktiviteyi yaparken içlerine kapanır, etrafa yanıtsız kalır ve bu aktiviteye karşı kuvvetli bir istek ve hayranlık duyarlar. Hastalar çoğunlukla bu davranışı rahatlatıcı olarak tanımlar. Bu sırada açlık, defekasyon ve miksiyon gibi ihtiyaçlarını bile önemsemeler (58). Yaptıkları aktiviteyi üretken olmayan bir durum olarak tanımlasalar da bu davranış engellemeye çalışıldığında bu durum gerginliğe ve disforiye neden olur. Erkeklerde bu davranış radyoyu, saatleri veya araba parçaları gibi teknik eşyaları parçalama, sınıflandırma ve genellikle tekrar birleştirme şeklindedir. Bunun aksine kadınlarda ise kompulsif şekilde saç tarama, tırnak cilalama ve çanta düzenleme gözlenir. Yürüyüp gitme ve araba kullanma şeklinde de aktiviteler bildirilmiştir.

Pundingin OKB'den farklı bir durum olduğu ilk kez Evans ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3). Punding davranışları kişinin önceki mesleği veya hobileri ile ilişki göstermektedir. Fenomenolojideki bu farklılık punding ve OKB'nin altında yatan nörobiyolojik süreçlerin farklı olduğu düşündürmektedir. Evans ve arkadaşlarına göre punding davranışları prepotent otomatik davranışların inhibisyonunun kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır (3).

2.4.3 DDS Patofizyolojisi:

1-Negatif Pekiştirme :

DDS hastaları madde bağımlılığındaki yoksunluk halini anımsatan hoş olmayan deneyimi yaşamamak için kendi kendilerine ilaç alırlar. İlaç yoksunluk halleri kötü motor fonksiyon ve çökkün afekt ile karakterizedir. Bu negatif pekiştirme modelinde hastaların ilk haz için değil, yoksunluk semptomlarını önlemek amacıyla ilacı almaya motive oldukları iddia edilmektedir. Tek başına bu hipotez DDS'i açıklamada yeterli değildir; zira hastalık seyrinin uzun olması halinde neredeyse tüm İPH'larında doz sonu kötüleşmesi gelişmektedir (1).

II-Koşullu Pekiştirme:

Hastaların ilk başta haz nedeniyle ek ilaç almaya başladıkları fakat sonra bu durumun istemli kontrolün kaybedildiği bir otomatik davranışa dönüştüğü düşünülür. Ortamda sürekli uyarının yani ilacın olması bağlantı yoluyla motivasyonu tetikler ve bağlantılı öğrenme mekanizmalarıyla ilaç aramayı uyarır. Kısaca psikostimülanlara tekrarlayan maruziyet, dopamin aracılı bağlantılı öğrenmeyi kolaylaştırır ve nöroadaptasyonları tetikler (1).

III-Teşvik Sensitizasyon Teorisi:

Defalarca uygulanan ilaçların ödüllendirici etkileri nukleus akkumbens ile ilgili devrelere ulaşan dopamin projeksiyonlarında aşırı duyarlılık meydana getirir. Akkumbens devresindeki sensitizasyon yoksunluk ve açlık durumu yokken ilacı son derece çekici ve patolojik olarak 'aranan' yapar (60). Bu sensitize edilmiş devre hastanın ilacı aramasını teşvik eder fakat bu arama davranışı hoşlanmak ve sevmekten farklıdır

IV-Orbitofrontal Ve Kognitif Disfonksiyon

Ventral ve dorsal striatal sistemlerde DRT tarafından indüklenen nöroplastisite ve sonrasında bazal gangliyonların sinyal iletmesindeki uzun dönemli bozulmaların, Parkinson hastalığındaki kompulsif ilaç kullanımına neden olabileceği düşünülmüştür. Nükleus akumbense olan dopamin projeksiyonlarının ödülleri elde edilmesi ve tüketilmesi ile ilgili davranışlarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir hayvanın cinsel veya yiyecek ödülleri için çalışma isteği, tekrarlayan psikostimülan maruziyeti ile artırılabilir. Ayrıca Parkinson Hastalığında striatal dopamin denervasyonu ve hedefe yönelik fonksiyonda kortikal aracılıklı bozulmalar, DRT'ye sensitizasyonu sinerjistik olarak artırabilir.

2006'da Evans ve arkadaşları DDS'li Parkinson hastalarında levodopaya bağlı ventral striatal dopamin salınımının DDS'si olmayan İPH'ları ile karşılaştırıldığında daha yoğun olduğunu göstermiştir.

V-Teşvik Motivasyon- İlaç Açlığı

Bağımlılık teşvik motivasyon modelleri yoksunluk durumunu açlık gibi doğal motivasyon hallerine eş değer kabul eder, tekrarlayan yoksunluk deneyimleri uyuşturucunun teşvik değerini artırır, böylece uyuşturucu arama davranışı baskın davranış haline gelir (61). İPH'da, tekrarlayan doz sonu kötüleşmesi deneyimi ile bir kronik depresif durumun bir arada bulunması ilacın teşvik değerini daha da artırabilir.

2.4.4 Predispozan Ve İlişkili Faktörler

DDS için risk faktörleri: Yüksek L-Dopa eş değer dozu, erken PH başlangıç yaşı, ilerleyen hastalık süresi, impulsif, heyecan arayan mizaç özellikleri, özgeçmişte madde kullanımı, özgeçmişte veya mevcut depresyondur. Dopamin agonist tedavi bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Daha çok etki süresi kısa ajanlarla pulsatil dopaminerjik stimülasyonun risk oluşturabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca uzamış hastalık süresi DDS'de relaplara neden olabilir ve ilerleyici nörokognitif kayıp ilaç alım inhibisyonu üzerinde olumsuz etki gösterir (Tablo-2) (62-63).

- Genç hastalık başlangıç yaşı <45 yaş
- Hastalık süresi >5 yıl
- Levodopa veya eşdeğer dopaminerjik doz (>1000 mg/gün)
- Erkek cinsiyet
- Özgeçmişte alkol veya madde bağımlılığı öyküsü
- İmpulsif heyecan arayan kişilik yapısı ve özgeçmişte risk içeren aktiviteler içinde yer almış olmak
- Depresyon, anksiyete, ya da bipolar hastalık öyküsü
- Hızlı ve kısa süreli L-Dopa formülasyonları
- Hasta tarafından iyi tolere edilebilen ağır diskineziler

Tablo 2: Parkinson hastalarında DDS risk faktörleri

Bu risk faktörlerinin haricinde sanatsal ve yaratıcı meslek sahibi olmak da DDS için risk faktörü olarak düşünülmektedir. DDS gelişiminde esas risk faktörü dopaminerjik tedavidir. DDS'inde yüksek doz L-Dopa veya kısa etkili dopamin reseptör agonistleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral DA monoterapisinde DDS nadir iken L-Dopa'ya eklenen dopamin agonisti kombine tedavisinde risk fazladır. Ayrıca etki süresi kısa ajanlarla; pulsatil dopaminerjik stimülasyonun risk oluşturabileceği üzerinde durulmuştur. DDS'nin aksine punding gelişimi riski hem DA monoterapisinden, hem de tedaviye DA eklenmesinden etkilenir ve tedavinin kesilmesi ile punding gerileyebilir. Ayrıca DA ve L-Dopa punding gelişiminin tek medikasyon sebebi olmayabilir. Örneğin, ketiyapin (serotonin 5-HT₂ reseptör afinitesi D1 ve D2 reseptör afinitesinden daha yüksek olan atipik antipsikotik ajan) kullanan iki hastada punding gelişimi gözlenmiştir (64).

2.5 PARKİNSON HASTALARINDA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARI

DSM –IV tanımlarına göre, DKB kendine veya başkalarına zararlı olduğunu bildiği bir hareketi yapma dürtüsüne veya arzusuna direnememe olarak tanımlanır. Bu davranıştaki çekirdek özellik; zararlı etkilerine karşı bir hareketi tekrarlayıcı ve kompulsif şekilde yapma, o davranışı yapmadığı zamanlarda yoksunluk çekme ve yaptığında zevk almıdır. Ayrıca DKB zararlı etkilere karşı hareketi kompulsif şekilde yapma, kısmi tolerans gelişme, çekilmenin negatif etkisini yaşama ve fonksiyonelliğin bozulması bakımından ilaç kötü kullanımıyla benzerlik gösterir. Patolojik kumar oynama, kompulsif cinsel davranışlar, kompulsif alışveriş, tıkanırcasına yeme, aralıklı patlayıcı bozukluk, kleptomani ve piromani de dahil olmak üzere bir çok kompulsif

bozukluk İPH'da yer alan DKB'ler arasındadır fakat her bir DKB'nin klinik dışı vurumu farklı olabilir, kategorize edilmesi tartışmaya açık bir durumdur. Bu semptomlar pundingdeki semptomlara nazaran daha zarar vericidir; genellikle finansal ve sosyal problem oluşturarak hastayı ve ailesini etkileyebilmektedir. Fakat klinikte iyi sorgulanmadığı zaman veya hiperseksüalitede söz konusu olabileceği gibi hasta açıklamaktan çekindiği takdirde farkedilemeyebilmektedir.

2.5.1 Parkinson Hastalığındaki Dürtü Kontrol Bozukluğunun Nörobiyolojisi

DKB'nin patofizyolojinde spesifik nörotransmitter sistemlerin, beyin bölgelerinin ve sinir devrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir. En çok üzerinde durulan alan ise ödül ile ilgili olan mezokortikolimbik yolaktaki dopamin ve kortikostriato-talamo-kortikal nöral ağdır. Etkilendiği düşünülen beyin bölgeleri; planlama ve yargı işlevlerinde etkin olan orbitofrontal ve ventromedial alanları içeren prefrontal korteks, ödül ile ilgili davranışlarda etkin nükleus akkumbens, striatum ve duygu – yanıt davranışlarında etkin olan amigdaladır.

Parkinson hastalarında DRT sırasında ortaya çıkan davranışsal değişiklikler için diğer bir açıklama şudur: DRT ağır dopaminerjik kaybı olan dorsal striatum ve bağlantılı olduğu dorsolateral prefrontal korteksi işlevsel olarak normalize ederken rölatif olarak sağlam ventral ve bağlantılı olduğu ventral prefrontal korteksi aşırı işlevselliğe sevk eder. Dorsal striatal-dorsolateral prefrontal döngüler üzerine olumlu bir etki olur ve kognitif fleksibilite ve görev değiştirme ödevlerinde düzelme gerçekleşirken, ventral striatal ve ventral prefrontal döngüler üzerine olumsuz etki meydana gelir ve artan impulsivite ile birlikte karar verme yetileri bozulur. Ventral tegmental alanın dopamin hücrelerinin nöronal aktivitesi davranışsal ve motivasyonel anlam taşıyan uyarının öğrenilmesi, beklentilerin yeni durumlara adaptasyonu ve dikkat ile ilişkilidir (61). Dopaminerjik tedavi hastaları pozitif sonuçlara daha hassas kılar ve hastalarda negatif sonuçlardan kaçınma yetisini azaltır (anormal zarardan kaçınma davranışı). Ayrıca, Parkinson hastalarındaki amigdala ve dorsolateral prefrontal korteks işlevlerindeki etkilenme de risk alan davranışların kontrolünde ve karar verme mekanizmalarında bozulmaya da neden olmaktadır (65).

DKB'nin bir ödül eksikliği sendromundan kaynaklandığı da düşünülmektedir (66). Bu hastalar ödül döngülerinin hassasiyetinde bir azalmadan muzdariptirler (ödül eksikliği sendromu; reward deficiency syndrome). Farmakolojik ve genetik çalışmalar davranışsal bağımlılığı D2 ve/veya D3 reseptörlerini içeren değişiklikler ile de ilişkili

bulunmuştur. Genetik çalışmalarda gösterilen dopamin transporter ve D2 reseptör polimorfizmlerine bağlı artan dopamin geri alımı ve azalan D2 reseptörlerinin kişiyi ödül eksikliği sendromuna sokabileceği bildirilmiştir (67).

DA ile DKB gelişimi, fizyolojik şartlarda doğal ödül-cevap mekanizmasını yöneten mezolimbik sistemin aşırı uyarılması sonucu olduğu düşünülmektedir. D3 reseptörleri daha çok limbik sistem ve limbik sistemle ilişkili bölgelerde bulunur. Örnek olarak DA'lerinden pramipeksol en çok D3 reseptörlerini uyarır. Pramipeksol kadar olmasa da diğer DA'ların D3 reseptör etkisi de pramipeksol ile karşılaştırılabilecek kadar fazladır. Bu bilgiler DKB üzerinde DA'lerinin neden bir "sınıf etkisi" olduğunu açıklayabilir.

Hiperseksüalite

Seks bağımlılığının son zamanlarda ortaya çıkan bir kavram olduğu düşünülür, oysa günümüzden yaklaşık olarak 100 yıl önce alman psikiyatrist Krafft-Ebbing 'patolojik cinsellik' adı altında, cinsel iştahın arttığı, bireyin tüm düşünce ve duygularının etkilendiği, moral değerlerin devre dışı kaldığı, karşı konulmaz, dürtüsel ve doyumsuz bir cinsel meşguliyet tanımlamıştır. Seks bağımlılığı ya da diğer adıyla kompulsif cinsellik için henüz üzerinde uzlaşmış genel geçer bir tanım bulunmamaktadır. Ancak çoğunlukla kastedilen, bireyi sıkıntıya sokacak şekilde, sosyal ve mesleki işlevselliğini etkileyen, yasal ya da mali sorunlara yol açabilen aşırı ya da kontrolsüz cinsel tutumda davranışlardır.

Parkinson hastalığında hiperseksüalite ilk olarak 1960'larda levodopanın kullanılmasıyla birlikte tanımlanmaya başlamıştır. Selejilin (68), palidotomiye (69) ve subtalemik stimülasyona (70) bağlı gelişen hiperseksüalite vakaları bildirilmiştir. MIDI kullanılarak yapılan uluslararası bir çalışmada hiperseksüalitenin prevalansı İPH hasta grubunda % 3.5 olarak saptanmıştır (71). Hastalar ezici çoğunlukta erkektir. Ortalama başlangıç yaşı 42.9 ila 51.4'tür (72). Tüm DKB ler gibi levodopa monoterapisine göre agonistlerde daha sıktır. Levodopa ya eklenen agonistin riski arttırdığı fakat bunun agonist monoterapisinden fazla olmadığı ortaya konmuştur (72). Risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması, dopamin agoist tedavisi varlığı ve depresyon olarak belirlenmiştir.

Patolojik Kumar

DSM-IV kriterlerine göre patolojik kumar (PK) alışkanlığı kişinin başlıca uğraşısının kumar oynamak olması, artan miktarlarda para kaybetmesi, bu eylemi bırakmaya yönelik başarısız girişimlerinin olması, bıraktığında huzursuzluk hissetmesi, kumar konusunda çevresine yalan söylemesi, iş ya da özel yaşamını tehlikeye atması ve başkalarından kumar oynayabilmek için para istemesi kriterlerinden en az 5 tanesini karşılayan kişilerde görülür. “Problem gambling” ise tanı kriterlerinden bazılarını karşılayan ama hepsine uymayan vakaları içerir. “Disordered gambling” ise bu iki grubun kombinasyonunu içerir.

Patolojik kumarın mezolimbik ödüllendirme sistemindeki bir bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. 2005 yılında Reuter ve arkadaşları 12 patolojik kumar hastası ve 12 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada; Iowa kumar testi sırasında patolojik kumar hastalarında sağlıklı kontrollere nazaran fonksiyonel MR da ventromedial prefrontal korteks ve ventral striatumda hastalığın şiddetiyle uyumlu hipoaktivite saptamıştır (73).

Cilia ve arkadaşları Parkinson hastası olan patolojik kumar bağımlısı, ek nörolojik şikayeti olmayan patolojik kumar bağımlısı ve sağlıklı kontrollere beyin perfüzyon MR çekmişlerdir. Çalışmanın sonucunda patolojik kumar oynayan Parkinson hastalarında ödül, ödül odaklı öğrenme, motivasyon, dürtü kontrol, hafıza, karar vermede aktif role sahip olduğu düşünülen orbitofrontal korteks, hipokampus, amigdala ve insulada artmış istirahat aktivitesi saptamışlardır (74). Bu bulgular patolojik kumar oynamaya olan yatkınlığın; dorsal nigrostriatal yolaktaki patolojik değişikliklere rağmen mezokortikolimbik yolaktaki göreceli korunma ile ilişkili olduğunu düşündürür.

Böylece patolojik kumarın rölatif olarak korunmuş mezokortikolimbik ağı olan Parkinson hastalarında ilaç aşırı stimulasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.

Steevea ve arkadaşları Parkinson hastası olan patolojik kumar bağımlılarında ve patolojik kumar alışkanlığı olmayan Parkinson hastalarında dopamin agonisti uygulanması sonucunda PET tekniği ile raclopride bağlanma potansiyelini ölçmüşlerdir. PK (+) olan İPH hasta grubunda kumar oynama sırasında ventral striatumda raclopride bağlanma potansiyelinde PK (-) olan grubu nazaran daha belirgin azalma saptamışlardır. (75).

Toplumdaki patolojik kumar prevalansı %0.25-1.7 iken bu oran Parkinson hastalığında %2.3-8dir. Belirlenen risk faktörleri: Erkek cinsiyet, Dopaminergik agonist

kullanımı, erken başlangıç yaşı, alkol kötü kullanım öyküsü, güçlü dürtüsel heyecan arama özellikleri, medikal tedavi nedenli mani ya da hipomani, aile öyküsü olmasıdır. Depresyon patolojik kumar için güçlü bir risk faktörü olmayabilir. Hastalık süresi ve ya L dopa ve dopamin agonistlerine maruziyet süresi ile ilişkisi tam olarak netleşmemiştir.

Gallagher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre patolojik kumar alışkanlığı % 75 erkeklerde görülmüştür (76).

Kompulsif Yemek Yeme

Genel olarak Parkinson hastaları kilo verme eğilimindedir. Buna karşılık, bir Parkinson hasta alt grubunda yeni başlangıçlı aşırma ve kompulsif tika basa yeme gelişir. Bu hastalar açlıklarını bastırmak için gerekenden çok daha fazla yemek yerler. Yapılan bir çalışmada pramipeksol kullanan 7 hastada kompulsif yemek yeme gelişmiştir. 5 hastada pramipeksol azaltılması sonrasında semptomlar gerilemiş, bir hastada tedavisi pergolid ile değiştirilen hasta iyileşmiş, pramipeksol devam eden hastada ise semptomlar aynı şekilde devam etmiştir (77). Bu çalışmada eleştirilen nokta 7 hastanın 4'ünün aşırı kilolu birinin obez olmasıdır. Giladi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İPH hastalarının %3.6'sında yemeğe karşı kontrol edilemeyen istek ve sonrasında kilo alımı saptamıştır (78). Shahed ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tatlı yiyeceklere olan yoksunluk ile hastalık süresi arasında bağlantı tespit etmişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada kompulsif yeme alışkanlığı kadınlarda daha sık görülmüştür (79).

Kompulsif Satın Alma

Bu hastalarda satın alma ile ilgili aşırı uğraşı veya uygunsuz satın alma dürtüleri vardır. Alışverişle uğraşıp durma dürtüleri ve davranışları strese neden olur, zaman tüketir, sosyal, mesleki ve finansal sorunlara neden olur. Alışveriş davranışı hipomani veya mani dönemleri sırasında ortaya çıkmaz (80).

Lejoux kompulsif alışverişin diğer kompulsif bozukluklar ile veya yüksek dürtüsellik ile bağlantılı olduğunu vurgulamıştır. Bazı araştırmacılara göre kleptomani ve kompulsif alışveriş arasında bir ilişki mevcuttur. Amerika'da geniş bir yetişkin örneklemeli anket formu ile yapılan araştırmada kompulsif alışveriş prevalansı %5.8 gibi yüksek bir değer bulunmuştur (81). Kompulsif satın alma bozukluğu kadınlarda daha sık görülmüştür.

Aralıklı Patlayıcı Bozukluk

Aralıklı patlayıcı bozukluk ciddi saldırganlık ya da diğer insanların malına zarar verme ile sonuçlanan ve yineleyen biçimde saldırganlık dürtülerine karşı koyamama atakları ile tanımlanan bir dürtü kontrol bozukluğudur. Kişinin bu ataklar sırasında sergilediği saldırganlığın derecesi, bu duruma neden olan psikososyal stres etkenlerinin derecesine oranla hem çok abartılı hem de orantısızdır. Bu tanıyı koyabilmek için saptanan bu agresif atakların başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaması gerekmektedir.

Orbital frontal korteksin (OFK) hasara uğraması dürtüsel ve agresif davranışlara yol açar. Ayrıca, bu bireyler davranışlarının ahlaki sonuçlarının farkında olmaz, karar vermekte güçlük çekerler ve duyguları üzerinde çok az denetime sahiptirler (82).

Hayvan çalışmaları ve agresif bireyler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, agresyonda özellikle amigdala ile dorsal (DMPFK) ve ventral/orbital medyal prefrontal korteksi de (VMPFK/OFK) içeren paralimbik prefrontal bölgelerin önemli rol üstlendiği saptanmıştır (83).

Agresif davranışın ortaya çıkabilmesi için mezokortikolimbik dopaminerjik nöronların sağlam olması gerekir. Agresyonda dopamini rolünü araştırmak üzerine çeşitli hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Erkek farelerde, D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin agresyonu azalttığı saptanmıştır. Rölatif olarak korunmuş mezokortikolimbik networku olan Parkinson hastalarında ilaç aşırı stimülasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir fakat bu konuda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır (84).

Parkinson hastalarında görülmüş iki tane kleptomani vakası mevcuttur. Vakalardan bir tanesi subtalamik nükleus (STN) derin beyin stimülasyonuna (DBS) bağlı patlayıcı agresif davranış paternine sahiptir. Diğer vaka ise pek çok kere yakalanmasına neden olan kleptomani ve hiperseksüalitesi olan bir hastadır. Bu hastanın şikayetleri anti-Parkinsonizm ilaçlarının kesilmesiyle geçmiştir. STN-DBS işleminden sonra trikotillomani görülen bir tane hasta rapor edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mart 2012 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi Hareket Bozuklukları ve Parkinson hastalığı polikliniğinde izlenen İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası ölçütlerine uyan 40 parkinson hastası alındı. Hasta popülasyonu erken evreden ileri evreye kadar tüm spektrumu kapsamaktaydı. Kontrol grubuna ise tanı koyulmuş nörolojik ve psikiyatrik hastalığı ve şikayeti olmayan 41 kişi alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde onayları alınarak çalışma hakkında bilgi verildi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilen projemize 07.02.2012 tarihinde 168 protokol ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- U.K. Beyin bankası ölçütlerine uyan Parkinson hastaları
- En az 5 senedir Parkinson hastalığı tedavisi almak,
- 30-75 yaşları arasında olmak
- Son altı aydır dopamin agonisti dozunda ve diğer Parkinson ilaçlarında yapılan doz değişimleri dışında aynı tedaviyi alıyor olmak
- Klinik ve anamnez değerlendirildiğinde demans varlığı düşündürmeyen MMSE 25 ve üstü puan alan hastalar

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri:

- 30-75 yaş arasında olmak
- Herhangi bir nörolojik yakınması veya tanı koyulmuş nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan bilişsel yönden sağlıklı, MMSE testten 25 ve üstü puan alan bireyler

Hastaların dışlanma kriterleri:

- Beyin MR'larında patolojik değişiklikler saptanan hastalar (örn: Multi sistem atrofi, lakuner sendromlar)
- MMSE de 25'in altında puan alan alanlar
- Son 6 ay içinde tedavide yapılmış majör ilaç değişikliği (yeni D-Agonisti/L-Dopa eklenmesi ya da çıkarılması)

3.1. Hastaların Değerlendirilmesi:

Hastalarla ve yakınları ile yüz yüze görüşüldü ve bilgiler kendilerinden ve yakınlarından öğrenildi. Çalışmanın birinci bölümünde 40 hastaya ve 41 kontrol grubuna Mini Mental Durum Testi (MMSE) yapıldı, ayrıca hastalara 'on' durumunda yapılan Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) I, II, III ve IV değerleri kaydedildi ve Hoehn-Yahr evrelemesine göre hastalık evreleri hesaplandı. İkinci bölümünde hastaların kullandıkları ilaçlar ve dozları, hastalık başlangıç yaşları, hastalık süreleri öğrenildi. Weintraub ve ark.1 tarafından oluşturulan ve DOMINION-1 çalışmasında kullanılan formulasyona göre total L-Dopa eşdeğer dozları hesaplandı. Bu dozlar tüm hastalar için aşağıdaki formül kullanılarak belirlendi. Çalışmada kayıt altına alınan ilaçlar ve ilaç dozları hastaların çalışma sırasında kullandıkları ilaçlar ve ilaç dozlarıdır.

FORMÜL: 100 mg regular L-Dopa = 133 mg kontrollü salınımlı L-Dopa =80 mg L-Dopa +COMT inhibitörü = 1mg pergolid = 1 mg pramipeksol = 1 mg kabergolin = 4 mg ropinirol Hastalara önerilen ilaç dozları dosyalarından kontrol edilerek fazla ilaç alımı olup olmadığı tespit edildi.

Çalışmanın üçüncü kısmında tüm hastalara ve kontrol grubuna Parkinson hastalığında dürtü kontrol ve davranış bozukluklarının tesbitinde dürtü kontrol bozukluklarını saptamak için Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Görüşme Ölçeği'nin (MIDI) düzenlenmiş şekli, ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11) uygulandı ayrıca hasta grubuna Giovannoni tarafından düzenlenen DDS tanı kriterleri uygulandı.

"Minnesota İmpulsive Disorders İnterview" (MIDI) nin Türkçe versiyonu, yaşam boyu dürtü kontrol bozukluklarının varlığını değerlendirmek için kullanılır. Ölçek 36 maddeden oluşan yarı yapılandırılmış görüşme formudur. Ayrılmış modüllerde DSM-IV ölçütlerine göre Dürtü Kontrol Bozukluklarını (Aralıklı patlayıcı bozukluk, Patolojik kumar oynama, Kleptomani, Trikotillomani, Piromani, Kompulsif

Satınalma, deri koparma, kompulsif seksüel davranış, kompulsif egzersiz) araştırır (85). Barratt Dürtüsellik ölçeği-11 (BİS-11) dürtüsellik değerlendirilmede kullanılan hastanın doldurduğu bir ölçektir (86). Otuz maddeden oluşur ve kendi içinde üç altölçeği vardır; dikkat (dikkatsizlik ve bilişsel düzensizlik), motor (motor dürtüsellik, sabırsızlık) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama, bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük). BIS-11 değerlendirilirken 4 farklı alt skor elde edilir; toplam puan, plan yapmama, dikkat ve motor dürtüsellik. Toplam BIS-11 skoru ne kadar yüksekse hastanın dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. BIS-11'in Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; çeviri işleminin devamının ve Türk örnekleme özgü ifadelerin kullanılmasının uygun olacağı belirtilerek daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle bu çalışmamızda ölçeğin değerlendirilmesi için Patton ve arkadaşlarının önerdiği puan anahtarları kullanılmıştır. Hasta grupta ayrıca Giovannoni ve ark. düzenlediği dopamin replasman tedavisinin yanlış kullanımına bağlı hedonistik homeostatik disregülasyon sendromunun tanı kriterleri uygulandı.

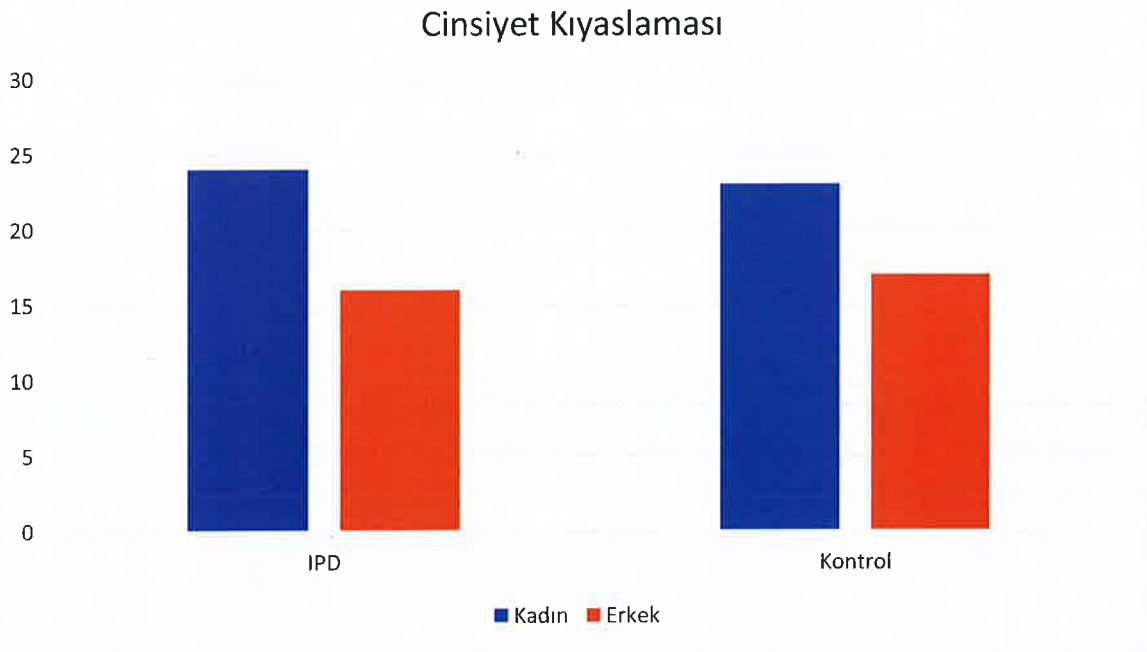
Çalışmaya belirlenen kriterlere uyan 40 hasta ve 41 kontrol grubu alındı. Hasta grubunun 16'si kadın, 24'ü erkekti. Kontrol grubunun ise 18'i kadın, 23'ü erkekti. Yaş ortalaması hasta grupta 59.6 ± 6.1 ; kontrol grubunda 60.8 ± 10.7 idi.

3.2. İstatistiksel Analiz:

Hasta ve kontrol grubunun elde edilen tüm verileri için tanımlayıcı istatistikler(ortalama, ortanca, standart sapma) yapıldı. İki grup kıyaslaması için; normal dağılım gösteren veriler (yaş, ilaç dozu) parametrik (student-t testi); normal dağılım göstermeyen veriler ise (hastalık süresi) nonparametrik testler ile (Mann Whitney-U) karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş değerleri nonparametrik testler ile kıyaslandı (Chi-kare ve Mann Whitney-U. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Yaş ve dürtüsellik arasındaki korelasyon analizi pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde r katsayısının 0.0-0.2 arasında olması çok hafif, 0,2-0,4 arasında olması hafif, 0,4-0,6 arasında olması orta, 0,6-0,8 arasında olması ileri, 0,8 üzerinde olması çok ileri derecede korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İncelenen hastaların 24'ü (%60) kadın, 16'sı (%40) erkekti; kontrol grubunun ise 23'ü (%57.5) kadın ve 17'si (%42.5) erkekti. Cinsiyet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (0.202). Yaş ortalaması hasta grupta 59.4 ± 9.38 ; kontrol grubunda ise 59.9 ± 5.98 idi. İki grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.240) MMSE ortalama puanı hasta grubunda 27.4 ± 1.5 iken kontrol grubunda 28.1 ± 1.3 olarak saptandı. İki grubun MMSE ortalama puanları arasında anlamlı bir fark yoktu (p: 0.128). Hasta grupta ortalama hastalık başlangıç yaşı 53.3 ± 11.2 ve ortalama hastalık süresi 6.1 ± 1.73 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 3'de verilmiştir.

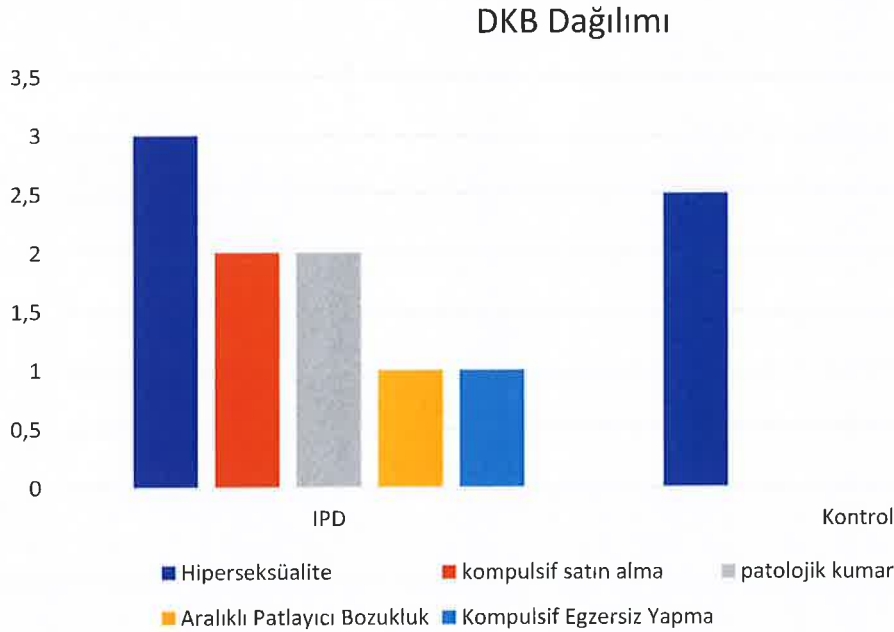


Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

	IPH	Kontrol	p
Yaş	59.4 ±9.38	59.9±5.98	0.240
Hastalık süre	6.1±1.73		
Cinsiyet	24 kadın	23 kadın	0.202
IPH: İdiopatik Parkinson Hastalığı			

Tablo 3: İdiopatik Parkinson hasta grubunun ve kontrol grubun demografik özellikleri

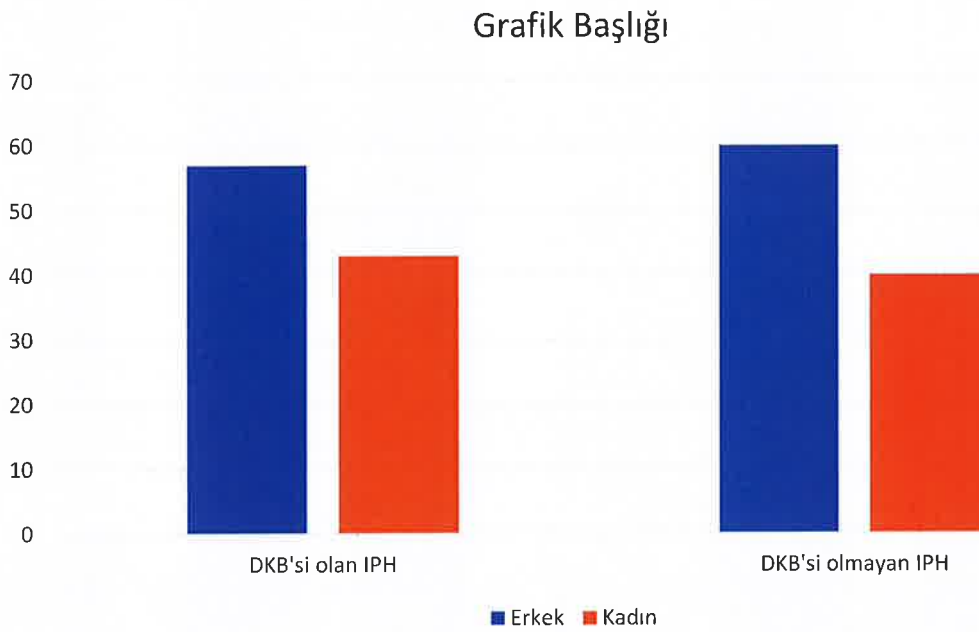
Parkinson hasta grubunda 7 (%17.5) ve kontrol grubunda 1 kişide dürtü kontrol bozukluğu saptandı. Hasta grubunda dürtü kontrol bozukluğu saptanan 7 hastanın 3'ünde (%7.5) hiperseksüalite, 2'sinde (%5) kompulsif satın alma , 2'sinde (%5) patolojik kumar oynama, 1'inde (%2.5) aralıklı patlayıcı bozukluk ve 1'inde (%2.5) kompulsif egzersiz yapma saptandı. 2 hastada birden fazla dürtü kontrol bozukluğu görüldü. Kontrol grubunda 1(%2.5) kişide hiperseksüalite saptandı. Gruplardaki dürtü kontrol bozukluğu dağılımı grafik 3'de verilmiştir.



Grafik 3: Hasta ve kontrol grubunda dürtü kontrol bozukluğu varlığı ve dağılımı

Hasta grupta dürtü kontrol bozukluğu varlığı belirgin olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p: 0.002)

Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan hastaların arasında cinsiyet açısından bir fark yoktu. Hiperseksüalitesi olan hastaların 2'si erkek biri kadındı. Kompulsif satın alma olan hastaların tamamı kadındı. Patolojik kumar oynayan iki hastada erkekti. Aralıklı patlayıcı bozukluğu olan bir hasta kadındı. Kompulsif egzersiz yapan bir hasta erkekti. Dürtü kontrol bozukluğu olan toplam 7 hastanın 4'ü erkek 3'ü kadındı. Dürtü kontrol bozukluğu olmayan hasta grubunun ise 20'si erkek 13'ü kadındı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p: 0.86)



Grafik 4: Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan hasta grubunun cinsiyet açısından kıyaslaması

İncelenen tüm hastalarda dürtü kontrol bozukluğu pozitif olanların yaş ortalaması 61.2 ± 8.6 ve hastalık süresi 6.31 ± 1.44 iken, dürtü kontrol bozukluğu negatif olanların yaş ortalaması 59.3 ± 11.8 ve hastalık süresi 65.2 ± 2.19 idi. Dürtü kontrol bozukluğu varlığı ile hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmadı.

İncelenen hasta grupta dürtü kontrol bozukluğu saptanan hastaların ortalama total LEDD dozu 798.08 ± 317.41 iken dürtü kontrol bozukluğu saptanmayan hastalarda ortalama LEDD dozu 680.09 ± 303.57 idi. Total LEDD dozu dürtü kontrol bozukluğu saptananlarda

yüksek iken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Dürtü kontrol bozukluğu varlığının yaş, hastalık süresi ve LEDD dozu ile arasındaki ilişki aşağıda sunulmuştur.

DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	59.33	11.81	61.2	8.6	0.493
Hastalık Süresi	6.52	2.19	6.31	1.44	0.608
LEDD Dozu	680.09	303.57	798.08	317.41	0.276
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

Tablo 4: Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu dozu açısından karşılaştırılması

Dürtü kontrol bozukluğu alt gruplarının hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve ilaç dozu ile arasındaki ilişki ayrı ayrı incelendi. Tüm dürtü kontrol bozukluğu alt gruplarında dürtü kontrol bozukluğu saptanan hastaların hastalık başlangıç yaşı saptanmayanlara göre daha düşüktü fakat bir tek hiperseksüalite de bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca tüm dürtü kontrol bozukluğu alt gruplarında dürtü kontrol bozukluğu saptanan hastaların ilaç dozu daha yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Patolojik kumar oynama hastalık süresi uzun olanlarda daha sıklıkla fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer dürtü kontrol bozukluğu alt gruplarında ise hastalık başlangıç yaşı, total LEDD dozu, hastalık süresi bir risk oluşturmuyordu. Tablolar aşağıda verilmiştir.

HİPERSEKSÜALİTE					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	67.67	10.89	58.74	6.89	0.24
Hastalık Süresi	6.56	2.06	5.83	1.17	0.61
LEDD Dozu	691.54	302.23	870.83	331.35	0.258
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

Tablo 5: Hiperseksüalitesi olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

KOMPÜLSİF SATIN ALMA					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	60.11	11.02	59.75	10.08	0.95
Hastalık Süresi	6.47	2.04	6.25	1.26	0.74
LEDD Dozu	714.93	302.56	750	415.83	0.87
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

Tablo 6: Kompülsif satın alması olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

ARALIKLI PATLAYICI BOZUKLUK					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	60.16	11.09	58.5		0.38
Hastalık Süresi	6.45	2.01	6.5		0.5
LEDD Dozu	708.22	312.90	912.5		0.287
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

Tablo 7: Aralıklı patlayıcı bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

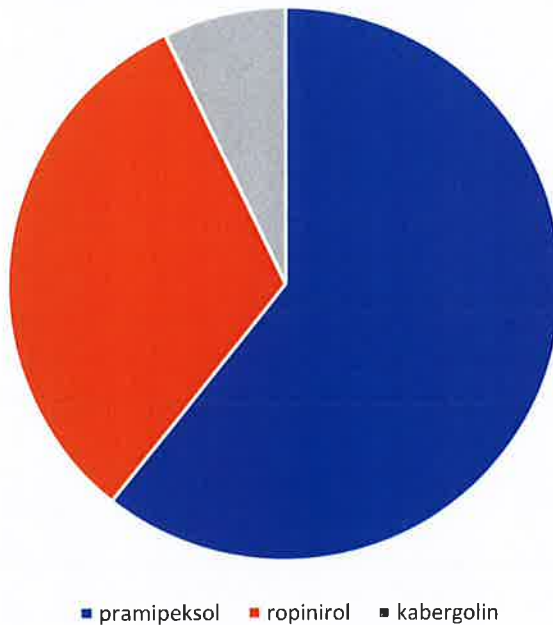
PATOLOJİK KUMAR OYNAMA					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	60.11	10.97	59.67	10.5	0.95
Hastalık Süresi	6.3	1.93	8.33	1.53	0.055
LEDD Dozu	705.74	305.91	875	373	0.87
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

Tablo 8: Patolojik kumar oynama bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

KOMPULSİF EGZERSİZ YAPMA					
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Hastalık Başlangıç yaşı	60.13	10.95	58		0.95
Hastalık Süresi	6.49	1.97	5		0.055
LEDD Dozu	705.77	302.48	1212.5		0.87
LEDD : L dopa eşdeğer dozu					

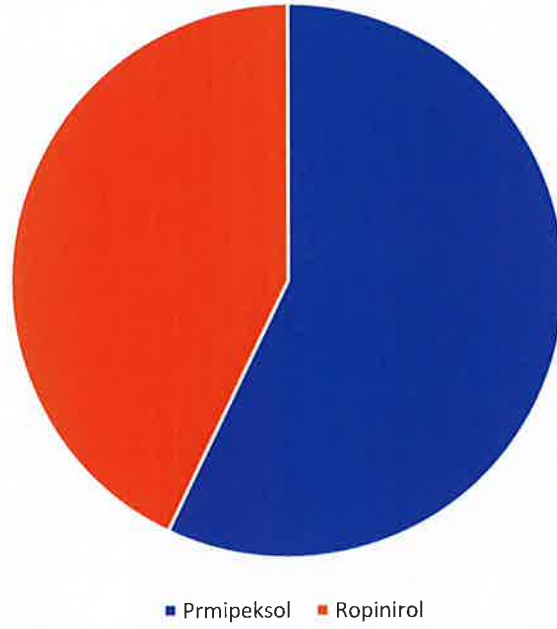
Tablo 9: Kompulsif egzersiz yapma bozukluğu olan ve olmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş, hastalık süresi ve total L-dopa eşdeğer dozu açısından karşılaştırılması

Hastaların hepsi L dopa tedavisi almakta iken , bunların 28'i ek olarak dopamin agonisti de kullanmaktaydı. Kalan 12 hasta dopamin agonisti kullanmamaktaydı. Dopamin agonisti kullanan 28 hasta sıklık sırasına göre 17'si pramipeksol, 9'u ropinirol ve 2'si kabergolin kullanmakta idi.



Grafik 5: Dopamin agonisti kullanımı dağılımı

Dürtü kontrol bozukluğu saptanan 7 hastanın 4'ü pramipeksol kullanmaktayken 3'ü ropinirol kullanıyordu. (Grafik 6)

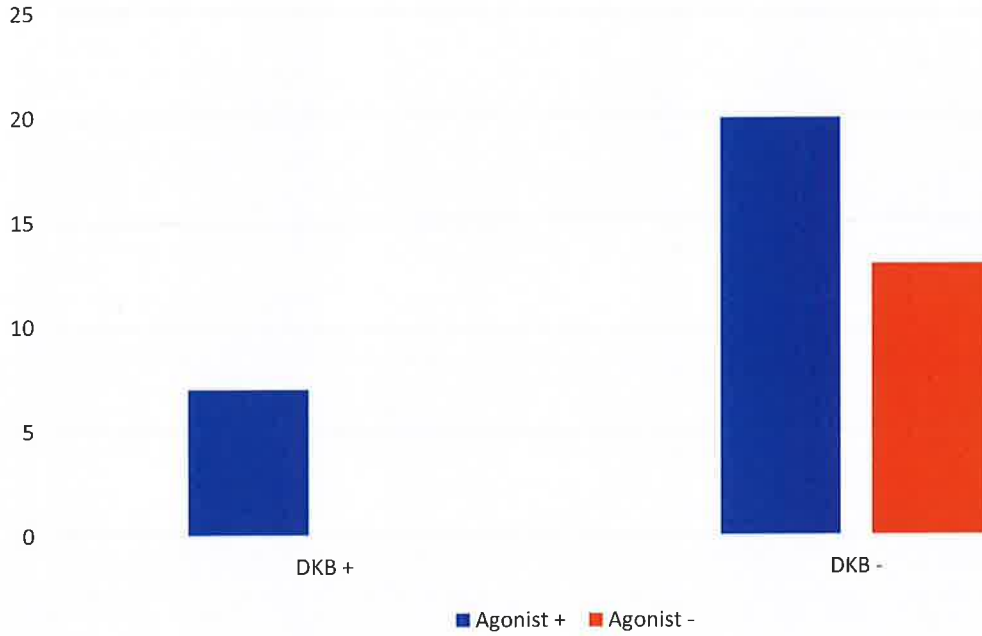


Grafik 6: Dürtü kontrol bozukluğu saptanan hastaların agonisti kullanımı dağılımı

Dürtü kontrol bozukluğu pozitif saptanan 7 hastanın tamamı agonist kullanıyordu. Dürtü kontrol bozukluğu saptanmayan 33 hastanın ise 20'si dopamin agonisti kullanmaktaydı. Dopamin agonisti kullanan grupta dürtü kontrol bozukluğu görülme ihtimali kullanmayan gruba göre belirgin fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Dürtü kontrol bozukluğu ve agonist ilişkisi tablo 10 'da verilmiştir.

		Agonist -	Agonist +	Toplam	
DKB +	Sayı	0	7	7	0.043
	oran	%0	%100	%100	
DKB -	Sayı	13	20		
	Oran	%39.4	%60.6	%100	

Tablo 10: Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayanların idiopatik Parkinson hasta grubunun dürtü kontrol bozukluğu açısından karşılaştırılması



Grafik 7: Dürtü kontrol bozukluğu agonist ilişkisi

İncelenen hasta grubunun 3'ünde dopamin disregülasyon sendromu saptandı. Dopamin disregülasyon sendromu olanların yaş ortalaması 59.6 ± 5.6 iken; dopamin disregülasyon sendromu olmayanların yaş ortalaması 59.5 ± 11 olarak saptandı. İki grubun yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p: 0.986)

Yaş ortalaması	Min-max	Ort ± SS	p
DDS yok	36-77	59.5 ± 11	0.986
DDS var	55-66	59.6 ± 5.6	
Toplam	36-77	59.6 ± 10.6	

Tablo 11: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan grubun idiopatik Parkinson hasta grubunun yaş ortalaması açısından karşılaştırılması

Dopamin disregülasyon sendromu saptanan 3 hastanın 1'i kadın 2'si erkekti. Dopamin disregülasyon sendromu varlığının cinsiyet ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.806). Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında kognitif fonksiyon açısından bir fark yoktu (p:0.463). Dopamin disregülasyon sendromu saptanan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 54.3 ± 5.8 , hastalık süresi 5 yıl iken; dopamin disregülasyon sendromu saptanmayan grubun hastalık başlangıç yaş ortalaması 53.6 ± 11.6 ve hastalık süresi 6.3 ± 1.9 yıl olarak saptandı. İki grup hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (hastalık başlangıç yaşı için p: 0.875 ve hastalık süresi için p:0.097)

Hastalık başlangıç yaşı	Min-max	Ort ± SS	p
DDS var	50-61	54.3 ± 5.8	0.875
DDS yok	25-77	53.6 ± 11.6	
Toplam	25-77	53.7 ± 11.2	

Tablo 12: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması

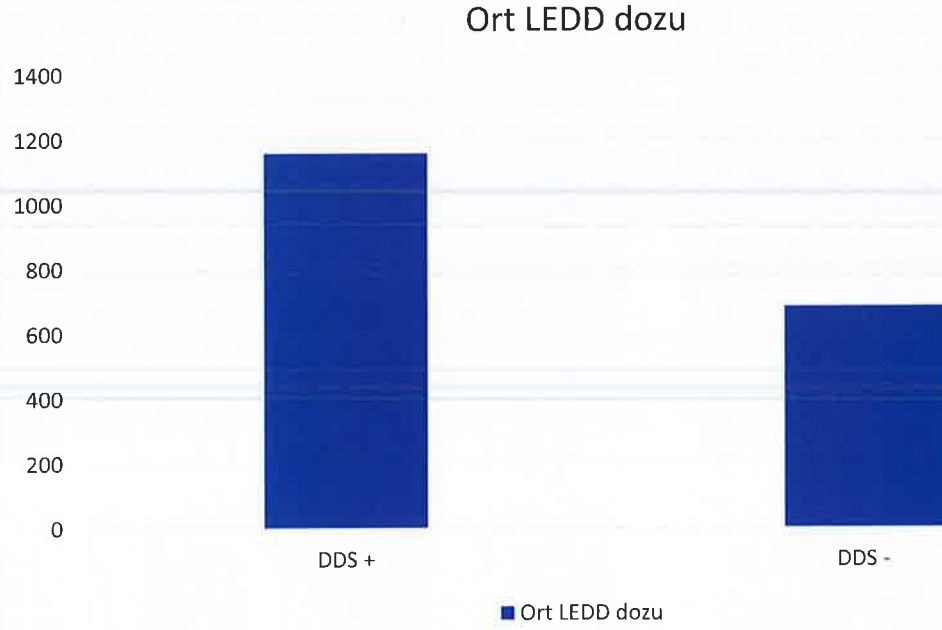
Hastalık Süresi	Min-max	Ort ± SS	p
DDS yok	5-12	6.3 ± 1.9	0.097
DDS var	5-5	5-0	
Toplam	5-12	6.2 ± 1.8	

Tablo 13: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun hastalık süresi ortalaması açısından karşılaştırılması

Dopamin disregülasyon sendromu saptanan grupta ortalama total LEDD dozu 1158 ± 116.1 iken; dopamin disregülasyon sendromu saptanmayan grupta ortalama ilaç dozu 684.1 ± 293.6 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.001$)

Ortalama LEDD dozu	Min-max	Ort ± SS	p
DDS yok	150-1225	684.1-293.6	<0.001
DDS var	1025-1237.5	1158.3-116.1	
Toplam	150-1237.5	719.6-310.3	

Tablo 14: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan idiopatik Parkinson hasta grubunun total LEDD dozu ortalaması açısından karşılaştırılması



Grafik 8: Dopamin disregülasyon sendromu saptanan ve saptanmayan grubun total LEDD dozu ortalaması açısından karşılaştırılması

Dopamin disregülasyon sendromu pozitif olan 3 hastanın tamamı dopamin agonisti kullanmaktayken, dopamin disregülasyon sendromu negatif olanların 25'i dopamin agonsiti kullanmaktaydı. Her iki grup agonist varlığı açısından değerlendirildi sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

	Agonist +	Agonist -	Toplam	p
DDS +	3	0	3	0.211
DDS -	25	12	37	
Toplam	28	12	40	

Tablo 15: Dopamin disregülasyon sendromu ve agonist varlığı arasındaki ilişki

Barratt toplam dürtüsellik puanı hasta grupta 62.37 ± 9.55 iken; kontrol grubunda 56.1 ± 5.93 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında toplam dürtüsellik puanları açısından istatistiksel olarak bir fark vardı. Dürtüsellüğün alt gruplarına bakıldığında kognitif ve plan

yapmama skorları hasta grupta belirgin olarak daha yüksek olmasına rağmen motor dürtüsellik puanı kontrol grubunda belirgin derecede daha yüksek saptandı.

	IPH	Kontrol	p
BIS-11 toplam	62.37 ± 9.55	56.1 ± 5.93	0.001
Motor dürtüsellik	16.9 ± 3.95	22.24 ± 3.64	0.001
Plan yapmama	27.37 ± 6.29	21.51 ± 4.69	0.001
Kognitif dürtüsellik	18.47 v 3.67	12.62 ± 2.34	0.001
IPH: İdiopatik Parkinson hastalığı			

Tablo 16: İdiopatik Parkinson hasta grubunun ve kontrol grubunun dürtüsellik puanları ve alt grupları (motor dürtüsellik, plansızlık ve kognitif dürtüsellik) açısından karşılaştırılması

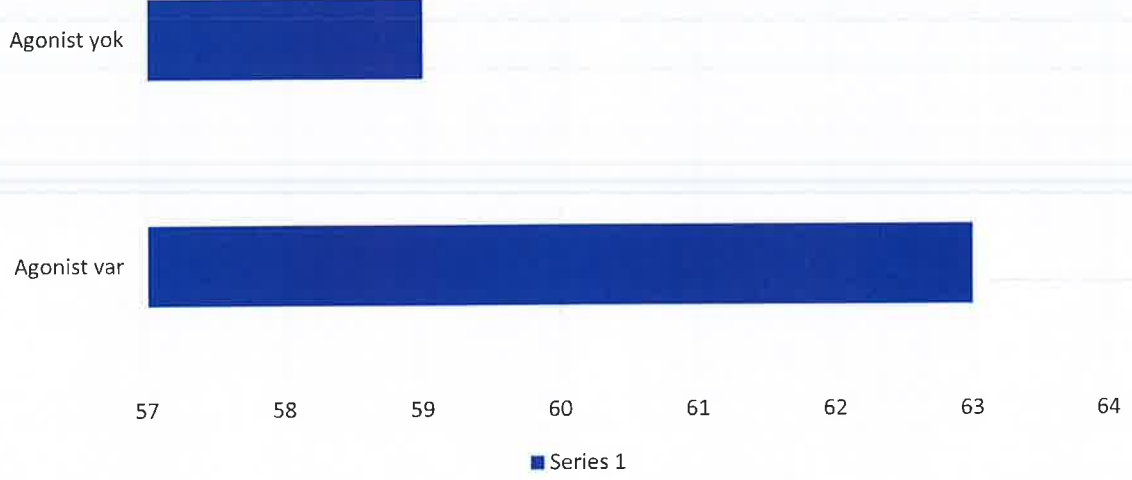
Hasta grup dürtü kontrol bozukluğu varlığına göre sınıflandırıldığında plansızlık ve kognitif dürtüsellik dürtü kontrol bozukluğu olan grupta belirgin derecede yüksek saptandı, fakat motor dürtüsellik puanları açısından arada belirgin bir fark saptanmadı.

Hasta grup içerisinde dopamin agonsiti alanlar ve almayanlar toplam dürtüsellik puanları açısından kıyaslandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Toplam Dürtüsellik puanı	sayı	Ortalama Puan	Standart Sapma	p
Agonist yok	13	59	9	0.271
Agonist var	20	62.7	8.4	

Tablo 17: Dopamin agonsiti alanların ve almayanların dürtüsellik puanları açısından kıyaslaması

Series 1



Grafik 9: Dopamin agonsiti alanların ve almayanların dürtüsellik puanları açısından kıyaslaması

Barrat dürtüsellik skoru ve verilen ilaç dozu arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İnceleme sonucunda saptanan r katsayısı 0.063 olup; dürtüsellik puanı ve ilaç dozu arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH) dopaminerjik nörotransmisyonadaki progresif disfonksiyon sonucu oluşan ve motor anormalliklerin ön planda olduğu bir hastalıktır. Tedavisinde dopamin replasman tedavisi altın standarttır. Dopamin replasman tedavisi (DRT), hastalığın motor semptomlarını azaltmaktadır fakat bu replasman tedavisi sonrası uyku bozukluğu , depresif epizodlar, psikoz, stereotipik hareketler, hipomani ve hiperseksüalite gibi motor ve davranışsal bozukluklar gelişebilmektedir. Son dönemlerde motor semptomlardan daha fazla problem oluşturarak hastayı ve ailesini etkileyen bu non-motor semptomlar dikkat çekmektedir.

Bu non-motor semptomlar ile ilgili ülkemizde büyük hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılmalı yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca semptomları hafif olan olguların gözden kaçması nedeniyle de gerçek prevalansları maalesef net olarak söylenememektedir. Ayrıca literatürde Parkinson hastalarında dürtüsellik oranları ile ilgili çok az çalışma vardır. İdiopatik Parkinson hastalığındaki nöropatolojilerin ve ya dopamin replasman tedavisinin dürtüsellik üzerine etkisine dair yapılan çalışmalar çok yetersizdir. Konunun önemi göz önünde bulundurularak çalışmamızda, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı polikliniğinde takipli 40 has ile herhangi bir nörolojik şikayeti olmayan 40 sağlıklı birey ayrıntılı olarak incelenmiş; her iki grupta dürtüsellik ve dürtü kontrol bozukluğu sıklığı ve hasta grupta dopamin disregülasyon sendromu varlığı araştırılmıştır. Çalışmamızdaki hedefimiz kronik ve uzun süreçli Parkinson hastalığının takip ve tedavi sürecinde, ilaç yan etkileri arasında görece karanlıkta kalmış, sosyal, ekonomik, ailevi ve daha birçok yönden hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu durumlara karşı farkındalığı arttırmak, risk faktörlerini belirlemek ve ortaya çıktıklarında uygun ve hızlı tedavi yaklaşımlarını ortaya koymaya yardımcı olmaktır.

İncelenen hastaların 24'ü (%60) kadın, 16'sı (%40) erkekti; kontrol grubunun ise 23'ü (%57.5) kadın ve 17'si (%42.5) erkekti. Yaş ortalaması hasta grupta 59.4 ± 9.38 ; kontrol grubunda ise 59.9 ± 5.98 idi. MMSE hasta grubunda 27.4 ± 1.5 iken kontrol grubunda 28.1 ± 1.3 olarak saptandı. İki grup arasındaki yaş, cinsiyet ve kognitif fonksiyon farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca hasta grubu DKB olanlar ve olmayanlar olarak incelendiğinde MMST ve Hoehn-yahr evrelemesi açısından hastalık evrelerinin ve kognitif durumlarının benzer olduğu saptandı.

Dopaminerjik tedavi altındaki 40 hastanın 7'sinde (%17.5) DKB tespit edildi. Weintarub ve arkadaşlarının yaptığı 3090 hastayı kapsayan DOMİNİON I çalışmasında hayat boyu DKB görülme prevalansı 13.6% olarak saptanmıştı. (87) Fakat bu çalışmada profesyonel anketörlerin anket sorularını yüz yüze sormaları ile anket yapılmış ve hasta yakınları ankete dahil edilmemiştir. Giladi ve arkadaşlarının yaptığı 190 hastayı kapsayan bir çalışmada DKB görülme prevalansı %14 olarak saptanmıştı benzer şekilde burada da DKB varlığı sadece hasta ile görüşülerek bakılmıştır. (88) Bizim çalışmamızda DKB prevalansı hasta ve yakınları ile ayrı ayrı görüşmeler sonucu değerlendirilmiş olmasına rağmen , sonuçlar literatürle uyumlu saptanmıştır. DKB klinik tanısında altın standart hekimin yüz yüze tanısal görüşme yapmasıdır. (89) Tanı kriterlerine dahil olmak için görüşmeler hem yüz yüze hem de hasta yakını ve hasta ile ayrı ayrı olmalıdır. Davranışlar ile ilgili bilgiler hastanın yakın çevresinden alınmalıdır. (89) Çalışmamızı yaparken hastalığı yakalama şansını artırmak için hasta ve yakınları ile hem birlikte hem de ayrı ayrı yüz yüze görüşmeler yapılmıştır.

Parkinson hasta grubunda 7 (%17.5) ve kontrol grubunda 1 kişide dürtü kontrol bozukluğu saptandı. Hasta grubunda dürtü kontrol bozukluğu saptanan 7 hastanın 3'ünde (%7.5) hiperseksüalite, 2'sinde (%5) kompulsif satın alma , 2'sinde (%5) patolojik kumar oynama, 1'inde (%2.5) aralıklı patlayıcı bozukluk ve 1'inde (%2.5) kompulsif egzersiz yapma saptandı. 2 hastada birden fazla dürtü kontrol bozukluğu görüldü. Hiçbir hastada tirikotillomani ve piromani saptanmadı. Weintraub ve arkadaşlarının yaptığı DOMINION I çalışmasında patolojik kumar %, hiperseksüalite %3.5, kompulsif satın alma %5.7, patlayıcı yemek yeme bozukluğu % 4.3, olarak saptanmış ve %3.9 hastada iki veya daha fazla DKB aynı anda bulunmuştur. (87) Giladi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam DKB prevalansına ve risk faktörlerine bakılmış fakat alt grupları ayrı ayrı incelenmemiştir. Cabrini ve arkadaşları hareket bozukluğu kliniğine gelen Parkinson hastaları ve genel dahiliye kliniğine gelen Parkinson dışı hastaları karşılaştırdıklarında, Parkinson

hastalarında kumar oynama alışkanlığının prevalansı %6.1, kontrol grubunda ise %0.25 olarak buldular. (90) Driver-Duncky ve arkadaşları dosya tarama yaparak 1884 İPH hastasını incelemiş ve %0.5 hastada patolojik kumar oynama bozukluğu saptamışlardır. (91) Lu ve arkadaşlar ise 200 İPH hastasıyla yüz yüze görüşme yaparak patolojik kumar varlığına bakmış ve %7 hastada patolojik kumar varlığı saptamışlardır. (92) 6 hareket bozukluğu merkezinde eşzamanlı olarak yapılan ve 388 hastayı kapsayan bir çalışmada ise bu oran %4.4 olarak bulunmuştur. (93). Voon ve arkadaşlarının MIDI kullanarak yaptığı ve 272 hastayı kapsayan çalışmasında hiperseksüalite %2.65, patolojik kumar % 2.25, ve kompulsif satın alma %0.45 olarak saptanmıştı fakat bu çalışmanın tartışılan yönü MIDI görüşmesinin telefonla yapılmış olmasıydı. (95) Diğer tartışmaya açık bir nokta DKB prevalansının normal popülasyonda tam olarak bilinmemesidir. Çoğu yapılan çalışmada DKB sadece hasta grupta bakılmaktadır. Cabrini ve arkadaşları 193 İPH hastası ve 190 kontrol grubunu kıyaslamış ve hasta grupta DKB varlığını 25 kat fazla olduğunu savunmuşlardır. (92) Genel toplumda hiperseksüalite prevalansı belirlenebilmiş değildir. Amerika'da geniş bir kitle ile yapılan anket çalışmasında kompulsif satın alma prevalansı %5.8 gibi yüksek bulunmuştur. (96)

Çalışmamızda toplam DKB varlığına bakıldığı gibi buna ek olarak DKB alt gruplarına da hem hasta grupta hem de kontrol grubunda ayrı ayrı bakılmıştır. Toplam DKB ve DKB alt grupları hasta grupta belirgin derecede fazla saptandı. Kontrol grubunda %2.5 DKB saptanırken bu oran hasta grubunda %17.5 olarak saptandı. Hiperseksüalite en sık saptanan DKB olmakla beraber bu davranış bozukluğunu patolojik kumar ve kompulsif satın alma takip etmekte idi. Ülkemizde batı toplumlarına kıyasla daha az sayıda patolojik kumar davranışının gözlenmesinin bulunduğumuz ülkede kumarın illegal olması ve sosyokültürel farklılıklara bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grupta DKB olanların çoğu erkek cinsiyette idi. Çalışmamızda patolojik kumar oynayanların tamamı erkekti. Gallagher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patolojik kumar alışkanlığının %75 oranda erkeklerde olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak patolojik alışveriş yapma kadınlarda fazla iken hiperseksüalite erkelerde daha sıklıkla. (95) Kompulsif egzersiz yapan bir hasta erkek iken aralıklı patlayıcı bozukluğu olan bir hasta kadındı.

Dopamin agonistlerinin DKB gelişimi ile bağlantılı oldukları bilinmektedir. (87) Özellikle yüksek doz dopamin agonisti tedavisi altında bu oran %14, L dopa monoterapisi ile %0.7 olarak bilinmektedir. (97) Dopamin agonistleri ile DKB gelişimi arasındaki nörobiyolojik ilişkiyi açıklamak için dopamin reseptör bağlayıcıları üzerinde yoğunlaşan

olası bir teori öne sürülmektedir. (98) Bu teoriye göre D1 ve D2 reseptörleri (dorsal striatumda fazladır) dopamin replasman tedavisinin motor etkilerini yönetirken, D3 reseptörü (ventral strşatumda fazladır) davranışsal ve madde bağımlılıkları ile ilişkilendirilmiştir. Non-ergot dopamin agonistleri (pramipeksol ve ropinirol) D3 reseptörlerine D1 ve D2 reseptörlerine nazaran daha selektif şekilde bağlanırlar. L-dopa ile DKB gelişimi arasındaki bağlantı dopamin agonistlerinin dopamin reseptör bağlayıcı profili ile uyumludur. (L-Dopa non ergot dopamin agonistelere kıyasla D2 ve D3 reseptörlerine daha fazla yakınlık gösterir. (98-99) Fakat bu agonistin daha çok tetiklediği konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Weintraub çalışmalarının sonucunda dopamin agonistleri olan ropinirol ve pramipeksolün DDS ve DKB gelişimi açısından eşit derecede risk oluşturduklarını savunmuşlardır. (87) Gallagher ve arkadaşları İPH hastalarında patolojik kumar oynama davranışının pramipeksol kullanan grupta ropinirolkullanan gruba göre daha fazla olduğunu saptamışlardır. (76) Çalışmamızda hastaların hepsi L dopa tedavisi altında iken bunların 28'i Ldopaya ek olarak dopamin agonisti kullanmaktaydı. Dopamin agonisti alanlarda almayanlara göre DKB görülme sıklığı fazlaydı; iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İncelenen hasta grupta DKB saptana hastaların ortalama L dopa dozu saptanmayan gruba göre daha fazlaydı fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Parkinson hastalarında görülen DKB' lerin sıklığı ve DKB' lerle ilişkili ko faktörlerin araştırıldığı en geniş çaplı çalışma olan DOMINION I çalışmasına göre dopamin agonisti kullanmak DKB açısından bir risk faktörü teşkil etmesine rağmen bu risk dozdan bağımsız olarak düşünülmektedir. (87) DKB davranışının gerilemesi için ise tedavinin tamamen kesilmesi önerilmektedir. Burada ya hep ya hiç yasası olduğu hastanın aldığı düşük doz dopamin agonistinin bile DKB gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. (100)

Bir ileri yaş hastalığı olan Parkinson hastalığının genç yaşlarda ortaya çıkması disinhibitör patolojilerin ortaya çıkma riskini artırır. Genç hastalarda L Dopa tedavisinin uzun süreli kullanımında ortaya çıkan diskinezi ve motor fonksiyon bozuklukları gibi yan etkilerden korumak ve yan etkilerin ortaya çıkışını geciktirmek amacıyla dopamin agonistlerinin kullanımının teşvik edilmesi ile dürtü kontrol bozuklukları için zemin hazırlanmış olur. Literatüre göre DKB ve DDS genç Parkinson hastalarında daha fazla görülmektedir. (99) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DKB ve DKB alt grupları saptanan hastaların hastalık başlangıç yaşı saptanmayanlara göre daha düşüktü fakat bu fark sadece hiperseksüalitede istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Bizim çalışmamızda DKB gelişimi ile hastalık süresi arasındaki ilişki anlamlı saptanmadı. Oysa ki, hastalık süresinin uzun olması (patolojik kumar için 8 yıl ve üzeri, hiperseksülaite için 9.5 yıl ve üzeri) bazı çalışmalarda DKB gelişimi için risk faktörü olarak sunulmuştur. (87) Bizim çalışmamızda buna neden olabilecek etken hasta popülasyonunun hastalık süresinin görece olarak daha kısa olması olabilir.

DDS 2000 yılında Giovannoni tarafından tanımlanmıştır. 364 İPH hastasının 15 (%3.4) inde DDS saptanmıştır. (1) Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DDS risk faktörleri olarak genç yaş, yüksek LEDD dozu, depresyon varlığı, alkol kullanımı gösterilmiştir. (3) Bizim çalışmamızda DDS saptanan 3 hastanın 1'i kadın ve 2'si erkekti. DDS varlığı ile hastalık süresi, yaş, dopamin agonisti kullanımı ve MMST skoru arasındaki fark incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. DDS saptanan grupta ilaç dozu belirgin derecede daha fazlaydı.

Barrat dürtüsellik ölçeği (BIS-11) dürtüsellliği değerlendirmede kullanılan hastanın kendisinin doldurduğu bir ankettir. Otuz maddeden oluşur; ölçek değerlendirmesi sonucunda toplam dürtüsellik hakkında fikir sahibi olduğu gibi motor dürtüsellik, plan yapamama ve kognitif dürtüsellik gibi alt gruplar hakkında da fikir verir. BIS-11 skoru ne kadar yüksekse hastanın dürtüsellik düzeyi o derece fazladır. Literatürde Parkinson hasta grubunda dürtüsellliği araştıran 3 çalışma bulunmaktadır. Dürtüsellik genel olarak psikiyatrik hastalıklarda bakılmıştır. Canves ve arkadaşlarının Parkinson hastaları ve sağlıklıları kıyasladıkları ve bu amaçla BIS-11'i kullandıkları bir çalışmada gruplar arasında belirgin bir fark elde edilmemiştir. (101) Antonini ve arkadaşlarının yeni tanı almış Parkinson hastalarında yaptığı bir çalışmada hastalar ve sağlıklılar arasında dürtüsellik açısından fark tespit etmemişler fakat DKB saptanan hastaların daha yüksek dürtüsellik puanları olduklarını savunmuşlardır. (102) Isaias da benzer şekilde İPH ve kontrol grubunu dürtüsellik açısından kıyaslamış ve arada anlamlı bir fark elde edememişlerdir. (103) Fakat bizim çalışmamızda hasta grupta belirgin derece dürtüsellik fazlaydı.

Hasta grupta agonist alanlar ve almayanların toplam dürtüsellik değerleri karşılaştırıldı. Agonist alanlarda daha yüksek dürtüsellik puanları olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Agonist kullanımı DKB'yi arttırdığı gibi dürtüsellliği de arttırabilir gibi düşünülebilir. Fakat bu ilişki L-dopa dozu ile saptanamamıştır. Dürtüsellik farklı nörobiyolojik süreçler sonucu meydana gelmekte olup yukarıda da belirtildiği gibi bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İPH'da gözlenen DKB tedavi müdahalelerine yönelik olarak randomize çalışma olmamakla beraber dozu azaltmak, kısa süreli agonistelere geçmek ve agonisti kesmek öneriler arasındadır. (104) Atipik nöroleptikler bazen faydalı olmakla beraber bilişsel davranışçı terapilerde öneriler arasındadır. (105) Hasta takibinde non-motor semptomlar mutlaka akılda tutulmalı ve gelişebilecek semptomlar açısından aile ve yakınları uyarılmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda Parkinson hasta grubunda DKB görülme oranı yaş ve kognitif fonksiyonları benzer sağlıklı kontrol grubundan daha fazlaydı. Dopamin agonisti kullanımı DKB açısından bir risk teşkil ediyordu. Hastalık başlangıç yaşı hiperseksüalite olanlarda belirgin daha gençti. Toplam LEDD dozu DKB gelişimi için bir risk faktörü olarak saptanmadı. Hastalık süresi patolojik kumar oynama davranışı için risk teşkil ediyordu.

DDS gelişimi için en önemli risk faktörü total LEDD dozu olarak saptandı; tedaviye eklenen dopamin agonisti risk oluşturmuyordu. Benzer şekilde yaş ve hastalık süresi de DDS gelişimini etkilemiyordu.

Toplam dürtüsellik puanları ve alt grup puanları hasta grupta daha fazlaydı. Tedaviye eklenen agonist dürtüsellliği etkilemiyordu. Çalışmamızda DKB'nin prevalansı ve ilişkili faktörleri saptanmaya çalışıldı ve non-motor semptomların önemi vurgulandı. Fakat konunun önemi göz önünde tutularak daha geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr; 68 (4) :423-8.
2. Dopamine and impuls control disorders in parkinson's disease american neurological association movement disorders 2010 august 15, 25-11; 1660-1669
3. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004 Apr; 19 (4): 397-405.
4. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Nov 22; 65 (10): 1570-4.
5. Schrag A, Bhatt M, Soonawala N, Quinn NP, Bhatia KP. Occurrence of atypical parkinsonism in Indians and Caucasians. *Acta Neurol Scand*. 2004 Feb; 109 (2): 155-6.
6. Bonci A, Singh V. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease patients: from reward to penalty. *Ann Neurol*. 2006 May; 59 (5): 733-4.
7. Kessel BL. A case of hedonistic homeostatic dysregulation. *Age Ageing*. 2006 Sep; 35 (5): 540-1.
8. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jan; 20 (1): 77-81.
9. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Oct 10; 67 (7): 1254-7.
10. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-7.

11. Aarsland D, Alves G, Larsen JP. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 56-64.
12. Imamura A, Uitti RJ, Wszolek ZK. Dopamine agonist therapy for Parkinson disease and pathological gambling. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 506-8.
13. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1750-2.
14. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 14:223-236
15. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Merritt's Textbook of neurology. Rowland LP, ed. 10 th ed. Philadelphia, Md: Williams&Wilkins; 2000;679-693
16. Wters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve tic A.Ş. İstanbul, 2000:78-96
17. Paulsen HL, Stern MB. Clinical manifestations of parkinson's disease. In: .Movement disorders neurologic principles and practice. Watts RL, Koller WC The McGraw-HillCompanies. Printed USA. 1997; Chapter 13:184-92
18. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. Tarsy D. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005; 569-576
19. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease .*Lancet* 2009; 373:2055-2066
20. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 957-959
21. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1983; 23: 783-790
22. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. _ . Ünv. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Nöroloji Sempozyum Dizisi 2005; 42: 249-254
23. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: eds. *Handbook of tremor Disorders*, Findley LJ, Koller WC, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-291.

24. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 71-107
25. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi 2003; 15-17.
26. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinico pathologic study of 100 cases of Parkinson' s disease. Arch neurol 1993; 50: 140-8
27. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? Ann Neurol 1997; 41: 58-64
28. Bromberg MB. Consensus. Supplements to Clinical Neurophysiology 2003; 55(40): 335-338
29. Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi 1999; 2 (1): 23-30.
30. Lees AJ. Hardy j , Revesz T, Parkinson's disease. Lancet 2009; 373: 2055-66
31. Fahn S , Jankovic J, hareket bozuklukları-İlkeler ve uygulamalar. Akbostancı MC(çeviri ed.) Veri medikal yayıncılık 2008 1339-1342
32. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20:1255-1263.
33. Rye DB ,Excessive daytime sleepinessve unintended sleep in parkinsons disease Neurobiol aging 2003, 24, 197-211
34. Foti DJ, Cummings JL. Neurobehavioral aspects of movement disorders. RL Watts, WC Koller (Ed), Movement Disorders Neurologic Principles and Practice. New York, Mc Graw Hill, 1997. s.15-30
35. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J. Neurol 1997; 244:2-8
36. Gilman S.Newman SW. Manter ve gatz'den klinik Noroanatomy-Norofizyoloji esasları. Çevirenler: Zileli T, Baysal Aİ. Hacettepe Univ. Yayınları Ankara, 1989. 10-15
37. Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motordisorder in Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 1984, 11: 129-135

38. Taner, D. (Editör). Taner, D., Sancak, B., Akşit, D., Cumhuri, M., İlgi, S., Kural, E., Taşcıoğlu, A.B., Başar, Atasever, A., Çelik, H.H., Sargon, M.F., Sürücü, H.S., Özkul, E. (1997) Fonksiyonel Nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU press, Ankara 1998: 170-179
39. Gilman S, Newman SW. Manter ve gatz'den klinik Noroanatomi-Norofizyoloji esasları. Çevirenler: Zileli T, Baysal Aİ. Hacettepe Univ. Yayınları Ankara, 1989. 10-15
40. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 379-395
41. Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, et al. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 463-478
42. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 2004; 127: 1108-1126
43. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2004, 254: 245-251
44. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-219
45. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 1980; 14: 69-97
46. Schulz GM. The effects of speech therapy and pharmacological treatments on voice and speech in Parkinson's disease: a review of the literature. *Curr Med Chem*. 2002 Jul;9 (14): 1359-66
47. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF, Ichinose H, Nagatsu T. DRD2 Allele Frequencies and Linkage Disequilibria, Including the -141 C Ins/Del Promoter Polymorphism, in European- American, African-American, and Japanese Subjects. *Genomics*. 1998; 5: 21-26
48. Staddon S, Arranza MJ, Mancama D, Perez-Nievas F, Arrizabalaga I, Anney R, Buckland P, Elkina A, Osborne S, Munro J, Mata I, Kerwina RW. Association between dopamine D3 receptor gene polymorphisms and schizophrenia in an isolate population. *Schizophrenia Research*, 2004; 96: 51-57
49. Civelli O. Molecular Biology of The Dopamine Receptor Subtypes *European Journal of Pharmacology*. Elsevier. Volume 207, issue 4, pages 277-286
50. Jönsson EG, Nimgaonkar VL, Zhang XR, Shaw SH, Burgert E, Crocq MA, Chakravarti A, Sedvall GC. Trend for an Association Between Schizophrenia and D3S1310, a Marker in Proximity to the Dopamine D3 Receptor Gene. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 1999; 88: 352-357

51. Czermak C, Lehofer M, Wagner EM, Prietl B, Gorkiewicz G, Lemonis L, Rohrhofer A, Legl T, Schauenstein K, Liebmann PM. Reduced dopamine D3 receptor expression in blood lymphocytes of smokers is negatively correlated with daily number of smoked cigarettes: A peripheral correlate of dopaminergic alterations in smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2002; 6 (1): 49-54

52. Tarazi FI. *Neuro Pharmacology of Dopamine Receptors: Implications in Neuropsychiatric Diseases*. *Medical Sciences*, 2001; 3 (2): 87-104

53. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13; 59 (3) :408-13

54. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004 Apr;19 (4): 397-405

55. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Dec 7; 76 (3): 305-10

56. Kessel BL. A case of hedonistic homeostatic dysregulation. *Age Ageing*. 2006 Sep; 35 (5): 540-1

57. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jan; 20 (1): 77-81

58. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 1972 May-Jun; 75 (3): 203-12

59. Schiorring E. Psychopathology induced by "speed drugs". *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;14 Suppl 1: 109-22

60. Robinson TE, Berridge KC, *Addiction*. *Annu Rev Psychol* 2000;54; 25-53

61. Lawrence AD, Evans AH, LeesAJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in parkinson's disease: reward systems gone awary? *Lancet neurol* 2001; 4; 943-7
62. Voon V., Thomsen T., Miyasaki JM., de Souza M., Shafro A., Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007 Feb; 64 (2): 212-6
63. Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: criteria for diagnosis. *Mov Disord.* 2008;23:1341..
64. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct; 1142: 85-107
65. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly R C. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science.* 2004 Dec 10; 306 (5703): 1940-3
66. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol.* 2006 May; 59 (5): 852-8
67. Lott DC, Kim SJ, Cook EH, Jr., de Wit H. Dopamine transporter gene associated with diminished subjective response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Mar; 30 (3): 602-9
68. Sharipo, Chang yl, Munson Hypersexuality induced by selegiline in parkinson's diseasereport of 2 cases parkinsonizm related disorders 2006; 12; 392-5
69. Mendez MF, O connor SM Hypersexuality after right pallodotomy in parkinson2s disease *MAneuropsychiatry clin neurosci* 2004-16-37-40
70. Houeto JL, Mesnage V Behavioral disorders parkinson's disease and subthalamic stimulation *Neurol neurosurgery* 2002; 72; 701-7
71. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007 Jul 24; 69 (4): 333-410

72. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Oct 10; 67 (7): 1254-7
73. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*. 2005 Feb; 8 (2): 147-8
74. Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2008; 65; 1604-1611
75. Steave TD, Miyasaki J, Lang EA; increased striatal dopamine release in Parkinson patient with pathological gambling. *Brain* 2007; 132; 1376-1385
76. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007 Sep 15; 22 (12): 1757-63
77. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S. New onset heightened interest or drive for gambling, eating, shopping or sexual activity in patient with Parkinson's disease; the role of dopamine agonist therapy and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol* 21, 501-506
78. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol*. 2007 Jul; 21 (5): 501-6
79. Shahed J, Davidson T, Jankovich J (2006) Craving sweet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21; S599
80. McElroy SL, Keck PE, Pope HG et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 242-8
81. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct; 163 (10): 1806-12

82. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2004, 254: 245-251
83. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: a possible prelude to violence. *Science* 2000; 289: 591-594
84. Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nature Rev Neurosci* 2007; 8: 536-546
85. Özkurkçugil A, Aydemir O, Yıldız M, ve ark. DSM-IV dürtü kontrol bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:233-6.
86. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. (psychometric properties of turkish version of barratt impulsiveness scale-11). *BCP*. 2008; 18(4): 251-258
87. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. May;67(5):589-95.
88. Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, Shabtai H, Peretz C. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol*. 2007 Jul;21(5):501-6.
89. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N*. 2008 Oct;1142:85-107.
90. Cabrini S, Baratti M, Bonfa F, Cabri G, Uber E, Avanzi M. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2009 Jun 10.
91. A.Imamura,Y.E.Geda,J.Slowinski,Z.K.Wszolek,L.A.Brown,R.J.Uitti,Medications used to treat parkinson's disease and the risk of gambling,*Eur.J.Neurol*. 15(4)(2008)350-354.
92. M.Lejoyeux,V.Tassain,J.Solomon,J.Adas,Study of compulsive buying in depressed patients,*J.Clin.Psychiatry* 58(4)(1997)-173-178
93. A.Mckeon,K.A.Josephs,K.J.Klos,K.Hecksel,J.H.Bower,J.H.Bower,J.Michael Bostwick,J.EricAhlskog,Unusual compulsive behaviors primarily related to

- dopamine agonist therapy in parkinson's disease and multiple system atrophy, *parkinsonism Relat Disord* (2007) 516-519.
94. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol*. Jun;69(6):986-96.
 95. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2007 Aug;20(4):484-92.
 96. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct;163(10):1806-12.
 97. Schierring E. Psychopathology induced by "speed drugs". *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;14 Suppl 1:109-22.
 98. Gurevich EV, Joyce JN. Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Jan;20(1):60-80.
 99. Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm*. 2003 Oct;110(10):1119-27.
 100. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*. 2006 Dec;12(12):559-66.
 101. Canesi M, Rusconi ML, Isaias IU, Pezzoli G. Artistic productivity and creative thinking in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012 Mar;19(3):468-72
 102. Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):464-8
 103. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):411-5.

104. Martin Fernandez F, Martin Gonzalez T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson' disease. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009 Mar-Apr;37(2):118-22.
105. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punding after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Mar;10(3):177-80

8. EKLER

EK 1:

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad: Tarih: Yaş:

Eğitim (yıl): Meslek: Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ()

Hangi mevsimdeyiz ()

Hangi aydayız ()

Bu gün ayın kaçı ()

Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

(Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()

Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar

edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ()

Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()

Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" ()

Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ()

Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan) ()

EK 2:

BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERCELENDİRME ÖLÇEĞİ (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutmada dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılmaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "on" ve "off" dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.
 - 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
 - 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
 - 4- Çoğu zaman anlaşılabilir.
6. Salivasyon
- 0- Normal
- 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
 - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
 - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
 - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
- 0- Normal.
- 1- Nadiren yutma problemi.
 - 2- Ara sıra yutma problemi.
 - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
 - 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.
8. Yazı
- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
 - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
 - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
 - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
 - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
 - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
 - 4- Tamamen yarım gerekir.
11. Kişisel Temizlik
- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
 - 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
 - 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.
12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme
- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
 - 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
 - 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
 - 4- Yardımsız yapamaz.
13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)
- 0- Yoktur

1- Nadiren düşme.

2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.

3- Günde ortalama bir kere düşme.

4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.

1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.

2- Zaman zaman yürürken donma.

3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.

4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

0- Normal

1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.

2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.

3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.

4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

0- Yoktur

1- Hafif ve seyrek olarak vardır.

2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.

3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.

4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

0- Yoktur

1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.

2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.

3- Sık sık ağrılı duyular.

4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

0- Normal

1- Ilımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.

2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.

3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.

4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal

1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)

2- Ilımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.

3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.

4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.

2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasına mevcuttur.

3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.

2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.

3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar

4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller '

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlükle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.

1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifoza birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur

1- Günün %1-25'ini

2- Günün %26-50'sini

3- Günün %51-75'ini

4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürülük

2- Orta derecede özürülük

3- Ağır derecede özürülük

4- Tamamen

34. Ağır Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağır diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

0- Hayır

1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0- Hayır

1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0- Hayır

1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0- Yoktur

1- Günün %1-25'i

2- Günün %26-50'si

3- Günün %51-75'i

4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

EK 3:

HOEHN-YAHR ÖLÇEĞİNE GÖRE PH EVRELERİ

EVRE 0: Klinik belirtisi olmaması

EVRE 1: Yalnız tek taraflı tutulma

EVRE 2: Yalnız iki taraflı tutulma

EVRE 3: Postüral reflekslerin bozulması, dengesizlik ve düşme anamnezi. Hafif-orta derecede özürülük hali

EVRE 4: Tamamen ilerlemiş klinik tablo

EVRE 5: Yatağa veya tekerlekli iskemleye bağımlı olma

EK 4:

**DOPAMİN REPLASMAN TEDAVİSİNİN YANLIŞ KULLANIMINA BAĞLI
HEDONİSTİK HOMEOSTATİK DİSREGÜLASYON SENDROMUNUN TANI
KRİTERLERİ (GIOVANNONİ VE ARK. 2000)**

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

EK 5:

MINNESOTA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU FORMU

GENEL BİLGİLER

1. Erkek: Kadın:

2. Yaş:

3. Meslek:

4. Evlilik durumunuz: Bekar:

Evli:

Boşanmış:

Dul:

Ayrı yaşama:

5. Çocuğunuz var mı? Evet: Hayır:

5a. (Evetse) Kaç çocuğunuz var? -----

5b. (Evetse) Kaç yaşındalar? -----

6. Eğitim durumunuz:

6a. Liseden daha fazlaysa aldığınız en yüksek derece:

7. Yıllık gelirin ne kadar? -----

ALIŞVERİŞ YAPMA BOZUKLUĞU DEĞERLENDİRMESİ

1a. Siz veya yakınlarınız çok sık alışveriş yapmayla veya fazla para harcamayla ilgili bir sorunuz olduğunu düşünür müsünüz? Evet: Hayır:

1b. (Evetse) Neden? -----

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:

3a. Alışveriş yapmayı gerginliğinizin azalması ve haz alma duygusu takip eder mi?

4a. Alışveriş yapma sorunu sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, iş veya mali problemlere yol açtı mı veya belirgin bir zor duruma neden oldu mu?

4b.(Evetse) Aşağıdaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?

Soysal -----

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 değerlendirmeyi sonlandırınız.)

KLEPTOMANİ DEĞERLENDİRMESİ

1a.Daha önce hiç çaldınız(hırsızlık yaptınız) mı? Evet: Hayır: (Hayırsa değerlendirmeyi sonlandırınız.)

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 değeri için çalma -----%

Kişisel gereksinim için çalma -----%

Kişisel gereksinim veya parasal değer

Taşımayan eşyaları çalma -----%

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?

2c. (Evetse) Bu aşırı istek ve düşüncelere karşı koyma girişiminiz oluyor mu? Evet:

Hayır:

3a. Çalmayı gerginliğinizin azalması veya haz alma duygusu takip eder mi?

Evet: Hayır:

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) Aşağıdaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?

Sosyal -----

Evlilikle ilgili-----

Ailevi-----

Mali-----

İş-----

Kişisel zorluklar-----

Diğer-----

4c. (Evetse) Çalma bu alanları nasıl etkiledi?

TRİKOTİLLOMANİ DEĞERLENDİRMESİ

1. Hiç kafa derisi, kirpik, kaş, genital veya diğer vücut kıllarınızı kozmetik nedenler (örneğin kaş alma, mayo için genital kılları yolma, beyaz saç tellerini koparma, yüz kıllarını koparma) dışında kopardınız mı? Evet: Hayır: (Hayırsa ölçümü sonlandırınız.)

2. Aşağıdaki listeden hangi kıl alanlarını yolduğunuzu işaretleyiniz. (Yalnızca kozmetik nedenlerle olmayan ve görünen kayıp saptanmayanları kontrol ediniz.)

kafa derisi-----

kirpikler-----

kaşlar-----
genital-----
sakal-----
bıyık-----
bacaklar-----
kollar-----
koltuk altı-----
göğüs-----
karın-----

3. Hiç kıl yolma, saçlarda incelme, çeşitli alanlarda kellik, kaşlarda boşluklar oluşması şeklinde kayıplarla sonuçlandı mı? Evet: Hayır: (Hayırsa ölçümü sonlandırınız.)
- 4a. Bir alandan saç yolmadan önce gerginlik oluşması veya gerginliğinizin artması veya saç yolmaya karşı aşırı istek şeklinde deneyimleriniz olur mu? Evet: Hayır:
- 4b. (Evetse) Bu durum o anki stres etkenlerine bağlanabilecek genel gerginlikten veya sıkıntıdan daha farklı mıdır? Evet: Hayır:
5. Kıl yolmanın ardından gerginliğin gitmesi, rahatlama şeklinde deneyimleriniz olur mu?
Evet: Hayır:
6. Kıl yolmanın ardından haz alma ve sevinç duyma gibi deneyimleriniz olur mu? Evet:
Hayır:

ARALIKLI PATLAYICI BOZUKLUK DEĞERLENDİRMESİ

Aşağıda saldırganlıkla ilişkili sorular bulunmaktadır.

- 1a. Hiç kontrolünüzü kaybettiğiniz ve birine saldırdığınız oldu mu veya birinin malına zarar verdiniz mi? Evet: Hayır:
- 1b. (Evetse) Bu durumu açıklayacak uygun nedenler var mıydı? Evet: Hayır:
- 1c. (Evetse) Bu ataklar sırasında ciddi yaralanmalara veya maddi zarara neden oldunuz mu? Evet: Hayır:
- 1d. Siz veya başkaları bu atakların göze batan derecede içinde bulunduğunuz duruma göre çok aşırı ve uygunsuz olduğunu hissettiniz mi? Evet: Hayır:
- 1e. Bu ataklar size farklı geliyor mu? Evet: Hayır:
- 1f. Bu ataklar her zaman alkol veya psikoaktif ilaçla kullanımıyla ilişkili mi? Evet:
Hayır:
- 1g. İlk kez kaç yaşında kontrol kaybı deneyimi yaşadınız?

2. Sık sık kendinizi kontrolünüzü kaybedecek gibi mi hissedersiniz? Evet: Hayır:

PİROMANİ DEĞERLENDİRMESİ

1a. Daha önce bilerek ya da kasten birden fazla nedenle yangın çıkardığınız oldu mu?

Evet:

Hayır: (Hayırsa değerlendirmeyi sonlandırınız.)

(Evetse) Bu yangınların birden fazlası;

1b. Parasal olmayan nedenlerle mi çıkardınız? Evet: Hayır:

1c. Suçla ilgili bir faaliyeti gizleme amacı olmadan mı çıkardınız? Evet: Hayır:

1d. Kızgınlık ve intikam amacı olmadan mı çıkardınız? Evet: Hayır:

1e. Arazi açma amacı olmadan mı çıkardınız? Evet: Hayır:

(not: halüsinasyonlar, delüzyonlar bu değerlendirmede yer almamıştır)

2. Yangın çıkarmadan önce bir çeşit dayanılmaz istek veya gerginlikte artış şeklinde deneyimleriniz oldu mu? Evet: Hayır:

3. Belirgin duygu durum değişiklikleri sizi yangın çıkarmaktan hoşlanır hale getiriyor mu?

Evet: Hayır:

4. Yangına, yangının çıktığı durumlara, yangın çıkarmada kullanılan şeylere veya yangının sonuçlarına kendinizi kaptırdığınız, ilgi duyduğunuz, merak ettiğiniz veya etkilendiğiniz

oluyor mu? Evet: Hayır:

5. Yangın çıkarırken, yangını izlerken veya yangının kötü sonuçlarıyla ilişkili sevinç, haz alma veya rahatlama deneyimleriniz olur mu? Evet: Hayır:

PATOLOJİK KUMAR OYNAMA DEĞERLENDİRMESİ

1. Kumar oynar mısınız? Evet: Hayır: (Hayırsa sonlandırınız.)

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 misiniz? Evet: Hayır:

7. Kumar oynayamadığımızda kendinizi huzursuz veya sinirli hisseder misiniz? 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 karşılaştığımızı düşündüğünüzde sık sık kumar oynar mısınız? Evet: Hayır:

KOMPULSİF CİNSEL DAVRANIŞ DEĞERLENDİRMESİ

Aşağıdaki bölüm cinsel davranışlarla ilgili sorular içermektedir.

1. Diğer insanlar ya da siz; sizin sekse düşkünlükle veya cinsel aktivitelerinizle ilgili zihninizin aşırı meşgul olduğunu düşündüler mi? Evet: Hayır:

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 yaşadktan sonra kendinizi utanmış hisseder misiniz?

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.

3c.(Evetse) Yukarıdaki şiddetli istekler sık sık zihninize zorla giriyor mu? Evet:

Hayır:

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 yaşadıktan sonra kendinizi utanmış hissedersiniz? Evet: Hayır:

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?-----iyi -----kötü

4f. Bu davranışlarla meşgul olduktan sonra kendinizi utanmış hissedersiniz?

Evet: Hayır:

KOMPULSİF HAREKET(EGZERSİZ) DEĞERLENDİRMESİ

1.Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız? Evet: Hayır: (Hayırsa ölçümü sonlandırınız.)

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 -----

EK 6:

BIS 11 (BARRET DÜRTÜSELLİK TESTİ)

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden

ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

O O O O

Nadiren/ Bazen Sıklıkla Hemen her zaman/

Hiçbir zaman Her zaman

1 İşlerimi dikkatle planlarım O O O O

2 Düşünmeden iş yaparım O O O O

3 Hızla karar veririm O O O O

4 Hiç bir şeyi dert etmem O O O O

5 Dikkat etmem O O O O

6 Uçuşan düşüncelerim var O O O O

7 Seyahatlerimi çok önceden planlarım O O O O

8 Kendimi kontrol edebilirim. O O O O

9 Kolayca konsantre olurum O O O O

10 Düzenli para biriktirim O O O O

11 Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam O O O O

12 Dikkatli düşünen birisiyim O O O O

13 İş güvenliğine dikkat ederim O O O O

14 Düşünmeden bir şeyler söylerim O O O O

15 Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim O O O O

16 Sık sık iş değiştiririm O O O O

17 Düşünmeden hareket ederim O O O O

18 Zor problemler çözmek gerektiğinde kolayca sıkılırım O O O O

19 Aklıma estiği gibi hareket ederim O O O O

20 Düşünerek hareket ederim O O O O

- 21 Sıklıkla evimi değiştiririm O O O O
- 22 Düşünmeden alışveriş yaparım O O O O
- 23 Aynı anda sadece birtek şey düşünebilirim O O O O
- 24 Hobilerimi değiştiririm O O O O
- 25 Kazandığımdan daha fazla harcarım O O O O
- 26 Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur O O O O
- 27 Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim O O O O
- 28 Derslerde veya sinemada rahat oturamam O O O O
- 29 Yap-boz/puzzle çözmeyi severim O O O O
- 30 Geleceğini düşünen birisiyim O O O O

EK 7:



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SINİR HASTALIKLARI E. A. HASTANESİ
BAŞHEKİMLİĞİ

07.02.2012

SAYI :B.10.4.ISM.04.34.26.08-168
KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

KARAR

Sayın Asist. Dr. Mesude ÖZERDEN,

İlgi: 06.02.2012 tarih ve 5561 sayılı Etik Danışma Kurulu başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğimiz "Parkinson Hastalarında Dopamin Disregülasyon Sendromu ve Dürtü Kontrol Bozukluğu" konulu tez protokolünüz, 07.02.2012 tarihinde hastanemiz Etik Danışma Kurul'una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve tez protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Danışma Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

<i>Etik Kurul Üyeleri</i>	<i>Katılım Durumu</i>	<i>Onay</i>
BAŞKAN Doç. Dr. Baki ARPACI 1.Nöroloji Klinik Şefi		
Doç. Dr. M. Cem İLİNEM 7. Psikiyatri Klinik Şefi		
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ 2. Psikiyatri Klinik Şefi		
Uz. Dr. Nihat ALPAY 1. Psikiyatri Klinik Şefi		
Op. Dr. Erhan EMEL Nöroşirürji Klinik Şef V.		
Uz. Dr. Ramazan KONKAN Başhekim Yardımcısı		