



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA APOMORFİN KULLANAN
HASTALARDA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Niyazi Başaran

Antalya, 2022

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA APOMORFİN KULLANAN
HASTALARDA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Niyazi Başaran

TEZ DANIŞMANI : Prof. Dr. Sibel ÖZKAYNAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tezimin her aşamasında yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen tez hocam Prof.Dr.Sibel ÖZKAYNAK başta olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma;

Tez başvuru belgelerinin hazırlanmasında önemli katkıları olan Dr.Öğr.Üyesi Gül ÖZBEY'e,

Hastaların evlerine olan ziyaretlerde yanımda olan Duygu KOZAN'a,

Tüm eğitim hayatımda olduğu gibi, uzmanlık eğitimim süresince de destekleriyle yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Niyazi Başaran

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.1. Yaş.....	4
2.1.2. Sigara tüketimi	4
2.1.3. Kafein	5
2.1.4. Pestisitler, Herbisitler ve Ağır Metaller.....	6
2.1.5. Genetik	6
2.1.6. Otozomal Dominant Parkinson Hastalığı	8
2.1.7. Otozomal Resesif Parkinson Hastalığı	8
2.2. Klinik Belirtiler	8
2.2.1. Tremor	10
2.2.2. Bradikinezi	10
2.2.3. Rijidite	11
2.2.4. Postural İnstabilite	12
2.3. Klinik Alt Tipleri	12
2.4. Diğer Motor Özellikler	13
2.5. Motor Olmayan Belirtiler	14
2.6. Değerlendirme ve Teşhis	18
2.7. Tedavi seçenekleri	19
2.7.1. Erken Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetimi	19
2.7.2. İleri Evre Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetimi	22
2.7.3. Motor Olmayan Semptomların Tedavisi	23
2.8. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Apomorfinin Rolü.....	25
2.8.1. İntermitant Subkutan Enjeksiyonlar	26

2.8.2. Sürekli Subkutan İnfüzyonlar	27
2.8.3. İntravenöz Uygulama	27
2.8.4. Oral Kullanım	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Araştırmanın tipi, Evreni ve Zamanı	29
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	29
3.3. Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri	29
3.4. Araştırmada Kullanılan Yöntemler ve Araçlar.....	29
3.4.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği.....	30
3.4.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS).....	30
3.4.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği.....	30
3.4.4. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP).....	31
3.6. Etik Kurul Onayı.....	32
3.7. Örnek büyüklüğü hesabı.....	32
3.8. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Çapraz Karşılaştırmalar	44
4.2. Ölçekler Arasındaki İlişkiler.....	64
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR.....	75
7. ÖZETLER.....	79
7.1. Türkçe Özet.....	79
7.2. İngilizce Özet.....	80
8. KAYNAKLAR.....	81
9. EKLER.....	99
9.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği (Ek 1).....	99
9.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) (Ek 2).....	100
9.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (Ek 3).....	104
9.4. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi	

(QUIP) (Ek 4).....	108
--------------------	-----



SİMGELER VE KISALTMALAR

DKB	Dürtü kontrol bozukluğu
MMPI	Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
QUIP	Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
4.1. Katılımcılara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler	33
4.2. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI)'ne verilen cevaplar	35
4.2. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)'ne verilen cevaplar	41
4.4. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanları	43
4.5. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	45
4.6. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının yaşa göre karşılaştırılması	48
4.7. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının medeni duruma göre karşılaştırılması	51
4.8. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının eğitim durumuna göre karşılaştırılması	54

Çizelge	Sayfa
4.9. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının çalışma durumuna göre karşılaştırılması	57
4.10. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesine durumuna göre karşılaştırılması	60
4.11. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının Apomorfin uygulama şekline durumuna göre karşılaştırılması	63
4.12. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanları arasındaki doğrusal ilişki (korelasyon)	67

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2). Parkinson hastalığı eskiden motor sistem disfonksiyonu olarak düşünülürken, günümüzde motor semptomatolojisiyle birlikte nöropsikiyatrik ve motor olmayan belirtileri içeren çeşitli klinik özelliklere sahip karmaşık durum olarak kabul edilmektedir (3). Parkinson hastalığının doğru teşhisi için, klinisyenin erken evrelerde, hastalığın belirtilerini ve ilişkili semptomları tanıması önemlidir.

Nöropatolojik bulgular, striatal dopamin eksikliğine neden olan, substantia nigra'nın pars kompaktasındaki ilerleyici dopaminerjik nöron kaybı ve alfa-sinüklein kümeleri içeren hücre içi inklüzyonlardır. Parkinson hastalığı, klinik olarak bradikinezi ve en az bir motor semptomun (rijidite veya istirahat tremoru) varlığı ile tanımlanır. Ayrıca, Parkinson hastalarının çoğunda eş zamanlı motor olmayan semptomlar görülmektedir (2). Parkinson hastalığı, etkili tedavilerin olduğu ilk nörodejeneratif hastalıktır. Oral levodopa ile dopamin replasmanı semptomatik tedavinin altın standardıdır. Motor semptomların tedavisinde kullanılan oral levodopa ile dopamin replasmanı tedavisinin, apomorfin tedavisi ile eşdeğer etkinlikte olduğu belirtilmektedir (4). Levodopaya yanıt uzun vadede sürmektedir, ancak birçok hastanın hastalık ilerledikçe motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi komplikasyonlar yaşadığı belirtilmiştir. Apomorfinin Parkinson hastalığı tedavisindeki mevcut rolü, levodopa ile ilişkili motor komplikasyonların yönetimidir (4).

Hastalığın ileri evresinde, optimize edilmiş farmakolojik tedaviye rağmen hastalar motor komplikasyonlar yaşayabilmektedir. Kısa etkili D1- ve D2- benzeri reseptör agonisti olan apomorfin, daha kısa başlangıç ve etki süresine rağmen, levodopaninkine eşit etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmış tek ilaçtır (4). Klinik deneyler, aralıklı apomorfin enjeksiyonlarının, öngörülemeyen "kapalı"

dönemlerde hızlı ve etkili rahatlama sağladığını göstermiştir. Sürekli apomorfın infüzyonu, çeşitli çalışmalarda günlük "kapalı" sürenin yaklaşık %50'sini azalttığını göstermiştir. Bulantı, uyuşukluk ve hipotoni gibi dopaminerjik yan etkiler ve ayrıca uygulama bölgesi reaksiyonları genellikle hafiftir veya tedavi edilebilmektedir. Özellikle uyuklama ve cilt reaksiyonları bazen tedavinin erken kesilmesine neden olabilmektedir (5).

Parkinson hastalığında motor olmayan belirti ve/veya ilaç yan etkisi olarak dürtü kontrol bozuklukları (DKB) görülmektedir. İlaç yan etkisi olarak DKB, kullanılan dopamin agonistlerine bağlı olarak sık görülmektedir. Apomorfın tedavisi ile görülen DKB'nin, dopamin agonist tedavilerine (DA) göre daha seyrek olduğu bildirilmiştir (6). İntermittant subkutan apomorfın kullanımı ile ilgili literatür bilgisi mevcut değildir.

Bu araştırmada Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış, subkutan intermittant veya infüzyon apomorfın tedavisi alan olgularda Parkinson hastalığının motor olmayan belirtisi veya ilaca bağlı yan etki olarak ortaya çıkan; patolojik kumar, hiperseksüalite, kompulsif yeme, aşırı alışveriş yapma, "punding", "hoarding", dopamin disregülasyon sendromu, hobizm, kompulsif davranışlar gibi DKB'lerin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Parkinson hastalığı, tremor, rijidite ve bradikinezi, bazı hastalarda ise hastalık ilerledikçe postural instabilite ile karakterize, karmaşık, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk olarak 1817'de James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (7). Prevalansı 65-69 yaşları arasında yaklaşık %0,5-1'dir ve 80 yaş ve üzeri kişilerde %1-3'e yükselir (8). Yaşlanan nüfusla birlikte, Parkinson hastalığının insidansının 2030 yılına kadar %30'dan fazla artması beklenmektedir (8). Parkinson hastalığı patolojik olarak nigrostriatal dopaminerjik innervasyonun kaybı ile ifade edilmektedir, ancak nörodejenerasyon sadece nigral dopaminerjik nöronlarla sınırlı değildir, aynı zamanda sinir ağının diğer bölgelerinde bulunan hücreleri de içermektedir. Yaygın patoloji, Parkinson hastalığını zor hastalık haline getirmektedir. Hastalığı ortaya koyacak tanı testi henüz mevcut değildir (9).

2.1.Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı çok faktörlü bir hastalıktır. Yaş, Parkinson hastalığı için en büyük risk faktörüdür. Hastalığın başlangıç yaşı 60'tır (8). 70- 79 yaş gruplarında hastalık insidansı 93,1'e (100.000 kişi-yılda) yükselmektedir (9). Afrika, Asya ve Arap ülkeleriyle karşılaştırıldığında Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney Amerika'da bildirilen daha yüksek yaygınlık ile kültürler arası farklılıklar vardır (10).

Ülkemizde Parkinson hastalığına yönelik yapılmış kapsamlı bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Özbek ve ark. (2009) Bursa'nın Orhangazi ilçesinde 1256 olguyu inceleyerek yaptığı toplum tabanlı prevalans çalışmasında hastalığın prevalansı % 2,23 olarak saptanmıştır (11). Durmuş ve ark. (2015) 26,991 nüfuslu Başkale'de yaptığı çalışmada, Parkinson hastalığı

prevalansını 202/100000 olarak saptamıştır (12). Eskişehir’de yapılan bir çalışmada ise prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (13)

2.1.1. Yaş

Yaşlanma, Parkinson başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Parkinson hastalığı ile ilgili 47 epidemiyolojik çalışmayı içeren bir meta-analiz, 40-49 yaşındakilerde 100.000’de 41, 80 yaşından büyüklerde 100.000’de 1903’e kadar yaşla birlikte artan bir prevalans göstermiştir. Parkinson hastalığı insidansı, her iki cinsiyet için 70-79 yaş aralığında en yüksek düzeydedir (14).

Ortalama başlangıç yaşı 60 olan Parkinson hastalığı yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir (15,16). Parkinson hastalarının %5’i 60 yaşından önce belirtiler göstermektedir. Belirtiler, protein mekanizmasını etkileyen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (17). Parkinson patogenezinde substantia nigra’daki dopaminerjik nöronlar rol oynamaktadır. Yaşlanmayla birlikte dopaminerjik nöronlar her on yılda %4.7- %9.8 oranında azalmaktadır (18). Yaş ilerledikçe dopamin metabolizması, demir birikimi, wild-tip mtDNA gibi substantia nigra nöronlarının işleyişi için gerekli süreçler azalmaktadır. Bu süreçler sonucunda hücre kaybı belirli bir düzeye ulaşıncaya motor bulgular ortaya çıkmaktadır (17,18).

2.1.2. Sigara Tüketimi

Parkinson hastalığı, nigrostriatal yol içindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonunun neden olduğu ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Nigrostriatal yolun hayati bir parçası olan striatum, kaudat ve putamenleri içerir. Dopamin taşıyıcı (DAT) bağlanması, Parkinson hastalığında substantia nigra’dan striatuma yansıyan nöron sayısındaki azalmanın sonucudur (19). Dopamin nöronlarının kaybı, DAT ve dopamin düzeylerinde önemli düzeyde azalma ile sonuçlanır. Kronik sigara tüketimi, mezolimbik dopamin sistemindeki, özellikle de striatumdaki nöroadaptasyonların aracılık ettiği, düzensiz karşılık ile sonuçlanır. Nikotin, presinaptik nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) agonisti olarak işlev gören tütün içindeki birincil bağımlılık yapıcı bileşendir. Nikotin, striatumdaki

nAChR'ye bağlanarak hücre dışı dopamin seviyelerini artırabilir ve tekrarlanan nikotin uyarımı, nikotin alma dürtüsünü artırır (19).

Yapılan çalışmalarda, sigara içenlerde striatumda fonksiyon bozukluğu görüldüğü belirtilmektedir. Sağlıklı sigara içenlerde, nikotin etkileriyle artan dopamin seviyeleri, Parkinson hastalığına yakalanmayı geciktirebilmekte veya önleyici etki gösterebilmektedir. Chapman, sigara içmenin nikotinik kolinerjik reseptörlerde regülasyon artışı oluşturup ubiquitin-proteasom sisteminin aktivitesinde artışa yol açarak Parkinson hastalığı riskini azalttığını belirtmiştir (20). Nikotinin α -6 nAChRs üzerinden nigrostriatal hasara karşı koruyucu rol alabileceği Quik tarafından bildirilmiştir (21). Copeland ve ark. nikotinin antiapoptotik etkisi olduğunu ve nörodejenerasyonu bu etki ile önlediğini belirtmiştir (22).

nNOS enzimi 12.kromozomda bulunan nNOS (NOS1) geni tarafından sentezlenmektedir. Diğer enzimlerde olduğu gibi nNOS genindeki polimorfizmler nNOS ekspresyonunda ve aktivitesinde değişime yol açmaktadır (23). Parkinson hastalığı ile nNOS genetik polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada nNOS ekzon 18 ve 29 polimorfizmlerinin Parkinson hastalarında sigara kullanımı ile ilişkisi bulunmuştur (24). nNOS genetik polimorfizmlerine bağlı olarak, sigara kullanımının Parkinson hastalığı riskini etkilediği düşünülmektedir (24).

2.1.3. Kafein

Birkaç çalışma, kafeinin Parkinson hastalığı gelişimi üzerindeki etkisini araştırmış ve kahve içenlerde Parkinson hastalığı gelişme riskinin azaldığını ifade etmiştir. Kafein, Parkinson hastalığında koruyucu nöroprotektif adenosin A2A reseptör antagonistidir (25). Kahve içenlerde hastalığın gelişme riskinde %25'lik azalma olduğu belirtilmiştir (26). Ayrıca, cinsiyete göre çalışmalar arasında farklılıklar kaydedilmiştir. İki çalışmada, kahve içen erkeklerde Parkinson hastalığı gelişimi arasında güçlü ters korelasyon varken, kadınlarda bu ilişkinin zayıf olduğu belirtilmiştir (27, 28).

2.1.4. Pestisitler, Herbisitler ve Ağır Metaller

Mitokondrial disfonksiyon ile Parkinson hastalığının doğrudan bağlantısı, 1983 yılında uyuşturucuya maruz kalmış hastalarda Parkinson semptomları ortaya çıkaran nörotoksik olan 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (MPTP) bulunmasıyla kurulmuştur. MPTP, substantia nigra'daki dopaminerjik hücrelere seçici olarak zarar veren bir mitokondriyal kompleks-I inhibitörü olan nörotoksin MPP⁺ (1-metil-4 fenilpiridinyum)'ya metabolize edilir (29,30). MPTP'nin nigral dejenerasyonun nedeni olarak tanımlanması, Parkinson hastalığının çevresel toksinden kaynaklanabileceğini göstermiştir. Bir çalışmada, erkeklerde pestisit maruziyeti ile geç başlangıçlı Parkinson hastalığı arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir (31). Paraquat (yapısal olarak MPP⁺'ya çok benzeyen bir herbisit) ve rotenon (bir pestisit) seçici kompleks-I inhibitörleridir (32). Parkinson hastalığının hayvan modellerinde dopaminerjik tükenmeyi indükler (33). Kaynak ve ağır metal maruziyeti (demir, bakır, kurşun, alüminyum ve çinko) ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin net olmadığı belirtilmektedir (33).

2.1.5. Genetik

Parkinson hastalığı genellikle idiyopatik bir bozukluktur ve aile öyküsü %10-15 etkilemektedir. Yaklaşık %5'inde Mendelian kalıtım vardır (34). Ayrıca, bireyin Parkinson hastalığı riski, henüz tam olarak tanımlanmamış poligenik risk faktörlerinin ürünüdür. Potansiyel olarak Parkinson hastalığına neden olduğu tespit edilen genlere, tanımlandıkları sıraya göre bir “PARK” adı verilir. Bugüne kadar 23 PARK geni Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. PARK genlerindeki mutasyonların ya otozomal dominant (örn., SCNA, LRRK2 ve VPS32) ya da otozomal resesif kalıtım (örn., PRKN, PINK1 ve DJ-1) gösterdiği belirtilmiştir. Bu genlerin bazılarının kalıtımı, kesin olarak doğrulanmamıştır (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 ve PARK23), diğerleri ise risk faktörleri olarak kabul edilir (PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 ve PARK22) (35). Parkinson hastalığına yatkın hale getiren en önemli genetik risk faktörleri, glukoserebrositlerin hidrolizinden sorumlu lizozomal enzim olan β -glukoserebrosidazı kodlayan gen GBA1'deki mutasyonlardır (36). GBA1 mutasyonlarının en yaygın lizozomal depo bozukluğu olan Gaucher hastalığına

neden olduğu bilinmektedir (37). Diğer genetik risk faktörleri; majör doku uyumluluk kompleksi, sınıf II (HLA-DQB1) ve protein tau'yu kodlayan gen, MAPT'yi içerir (38, 39).

Antioksidan ve nöroprotektan özelliklere sahip endojen pürin metaboliti olan ürat, genetik ve çevresel olarak belirlenen değiştirilebilir bir faktördür. Parkinson hastalığı biyobelirteçidir. Yüksek ürat seviyeleri Parkinson hastalığı riskini yavaşlatmaktadır (40,41). Ancak biyolojik cinsiyete göre ürat düzeylerinin Parkinson hastalığı riskine etkisi halen tartışmalıdır. Yüksek ürat seviyeleri, erkeklerde Parkinson prevalansının azalması veya daha yavaş ilerlemesi ile ilişkilendirilirken, kadınlarda bunun tersi bir eğilim gözlemlendiği belirtilmektedir (42,43). Bir çalışmada, Parkinson hastalığının en yaygın genetik nedeni olan lösin bakımından zengin LRRK2 kodlayan gende mutasyon taşıyan deneklerde ürat plazma düzeyleri incelenmiştir (44,45) Çalışma, LRRK2 mutasyonu olan ve Parkinson hastalığı olmayanların, LRRK2 mutasyonu ve Parkinson hastalığı olan deneklerden daha yüksek ürat seviyelerine sahip olduğunu belirtmiştir (44).

Lizozomal enzim glukoserebrosidazı (GCase) kodlayan GBA1 genindeki mutasyonlar ile Parkinson hastalığı gelişimi arasındaki ilişki, lizozomla ilişkili genlerdeki mutasyonların rolünü belirtmektedir. Lizozomlar, alfa-sinükleinin parçalanmasında rol oynadığından, lizozomal işlev bozukluğu alfa-sinüklein birikimini tetikleyebilmektedir ve Parkinson patogenezi etkileyebilmektedir (46). Alcalay ve Col. Parkinson ile mutasyonları Fabry hastalığına neden olan X kromozomundaki bir gen tarafından kodlanan bir lizozomal enzim olan galaktosidaz alfanın (GLA) azalmış aktivitesi arasında bağlantı olduğunu belirtmiştir. GCase'den farklı olarak, bu ilişki cinsiyete bağlı ve sadece kadınlar arasında önem taşımaktadır (47).

Çeşitli hücresel süreçlerde (örneğin, glikoliz metabolizması, mitokondri hasarı, otofaji) yer alan GAPDH geninin, Parkinson hastalığında potansiyel rolü olduğu belirtilmiştir (48). Ping ve Col. yaptıkları çalışmada GAPDH'nin rs1136666 polimorfizminin sporadik Parkinson hastalığı ile güçlü bir şekilde korele olduğunu ve yaşlı erkeklerde Parkinson riskini arttırdığını belirtmiştir (49).

2.1.6. Otozomal Dominant Parkinson Hastalığı

α -sinüklein genindeki (SNCA) bir nokta mutasyonunun neden olduğu ilk ailevi Parkinson hastalığı tipi 1997'de keşfedilmiştir (50). Dört ek nokta mutasyonunun yanı sıra gen duplikasyonu veya triplikasyonu otozomal dominant Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (51-56). En sık görülen otozomal dominant monogenik Parkinson hastalığı, lösinden zengin tekrar kinaz 2'yi (LRRK2) kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Altı LRRK2 mutasyonunun patojenik olduğu doğrulanmıştır (57). Bunların en yaygını p.G2019S olup, dünya çapında sporadiklerin %1'ini ve ailesel Parkinson hastalığının %4'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (57). Genetik çalışmalarda, VPS35 dahil olmak üzere otozomal dominant Parkinson hastalığından sorumlu diğer genlerde ek mutasyonlar belirtilmiştir.

2.1.7. Otozomal Resesif Parkinson hastalığı

Otozomal resesif Parkinson hastalığına neden olan PARK ile belirlenmiş genlerin üçü, mitokondriyal homeostaz ile bağlantılıdır (PRKN, PINK1 ve DJ-1). Spesifik olarak, PINK1 ve parkin (PRKN geni tarafından kodlanan) proteinlerinin her ikisi de aynı mitokondriyal kontrol yolunda yer alır. PINK1 parkini işlevsiz mitokondriye alır ve mitofajiye başlatır (36). PRKN'deki mutasyonlar, otozomal resesif geçişli ailesel Parkinson hastalığının en yaygın nedenidir ve tüm erken başlangıçlı vakaların %50'ye varan kısmında meydana gelir (36). Son olarak, otozomal resesif genlerin birçoğu, ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBX07 (PARK17) ve SYNJ1 (PARK20) dahil olmak üzere değişken özelliklerle atipik parkinsonizmle ilişkilendirilmiştir (58- 62).

2.2. Klinik Belirtiler

Tarihsel olarak Parkinson hastalığı ile ilişkili klinik belirtiler, genellikle hastalık ilerledikçe ortaya çıkan postural instabilite ile birlikte tremor, rijidite ve bradikinezi gibi motor semptomlar üçlüsüdür. Bununla birlikte, Parkinson hastalığı aynı zamanda birçok motor olmayan semptomla da ilişkilidir (63).

Parkinson hastalığının motor öncesi veya prodromal fazı, tanıdan 12-14 yıl önce başlayabilir (64). Hastalığın periferik otonom sinir sisteminde ve/veya

olfaktör bulbusda başlayabileceğini ve patolojinin daha sonra merkezi sinir sistemi yoluyla yayılarak, substantia nigra'yı etkilemeden önce alt beyin sapı yapılarını etkilediğini destekleyen çok sayıda kanıt vardır (65). Bu, Parkinson hastalarında motor semptomlar başlamadan önce hipozmi, konstipasyon ve REM uyku bozukluklarının varlığını açıklamaktadır. Bir çalışma, tanıdan 5 yıl önce tremor, denge sorunları, depresyon, konstipasyon, yorgunluk ve üriner işlev bozukluğu olan hastaların, bu semptomları olmayanlara göre Parkinson hastalığı tanısı olasılığının daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (66). Ayrıca, konstipasyon veya tremoru olan bireylerin 10 yıllık izlemde Parkinson hastalığı tanı riski daha yüksektir (66). Erken Parkinson hastalarının (tanıdan sonraki 2 yıl içinde olan hastaları) potansiyel tedavilerini inceleyen araştırmalarda, önemli dopaminerjik nöron kaybı meydana geldiği belirtilmiştir (67). Parkinson hastalığının klinik tanısı, istirahat tremoru veya rijidite ile birlikte bradikinezinin varlığına dayanır. Erken semptomlar genellikle asimetric olarak ortaya çıkar ve atipik semptomların (serebellar bulgular, erken şiddetli otonomik disfonksiyon, vertikal supranükleer felçler veya kortikal duyu kaybı) olmaması ile birlikte alternatif bir tanının göstergesi olabilir (63). Hastalık ilerledikçe motor ve motor olmayan semptomların şiddeti de artar. Parkinson hastalığı heterojen bir hastalıktır ve hastalığı alt sınıflandırmaya yönelik girişimler olmuştur. Henüz bir fikir birliği sağlanamamış olsa da, esas olarak klinik özelliklere dayanan bir alt sınıflandırma, iki alt tip önerir: tremor baskın ve tremor baskın olmayan parkinson hastalığıdır. Tremor baskın parkinson hastalığı diğer motor semptomlardan yoksun ve dopamin replasman tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Öte yandan, tremor baskın olmayan parkinson hastalığı olan bir hasta, akinetik-rijit bir sendroma ve postural instabilite bozukluğuna ve ayrıca motor olmayan özelliklerin insidansında artışa sahip olabilmektedir. Hastalığın prognozu farklıdır (64). Çeşitli alt tiplerin farklı patogenez ve etiyolojilere sahip olduğu belirtilmiştir (65). Hastalık ilerledikçe motor semptomlar zamanla kötüleşmekte ve uzun süreli levodopa tedavisine bağlı başka komplikasyonlar başlamaktadır. Bu komplikasyonlar, yönetilmesi zor olan motor olmayan dalgalanmaları, diskinezileri ve psikoza içermektedir. İleri hastalık evresinde hem motor hem de motor olmayan semptomlar mevcut ilaçlara dirençli hale gelebilmektedir. Duruş dengesizliği ve yürüyüşün donması düşmelere ve kırıklara neden olabilirken, bazı hastalarda bakım

evine yerleştirilmesini gerektiren demans ve halüsinasyonlar olabilmektedir. Motor olmayan semptomlar erken Parkinson hastalığında yaygındır. Erken motor olmayan semptomlar arasında koku alma yeteneğinde bozulma, otonomik disfonksiyon, ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve bilişsel, psikiyatrik bozukluklar yer alır (66). Hastalar için önemli sorunlara neden olan ortostatik hipotansiyon ile otonomik semptomların tedavisi zor olabilmektedir. Üriner inkontinans ve konstipasyon sık görölmektedir. Parkinson hastalarının %83'ünde tanıdan 20 yıl sonra demans oluşmaktadır (67). Bu motor olmayan semptomlar, yeti yitimine ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır.

2.2.1. Tremor

Parkinson hastalığında tanımlanan tremor, istirahat tremorudur. Titreyen ekstremitelere amaçlı faaliyetlerde bulunulmadığında fark edilir. Esansiyel tremor veya multipl skleroz gibi diğere durumlardaki titremeler tipik olarak etkilenmiş ekstremiteler kullanıldığında titremenin meydana geldiğı aksiyon titremeleridir. Parkinson tremoru postural manevralarla veya hareketle ortaya çıkar, ancak bu durumlarda, tremor tipik olarak istirahatte çok daha şiddetlidir (68,69). Erken Parkinson hastalığında titreme çoğunlukla aralıklıdır ve başkaları tarafından fark edilmemektedir. Aslında, Parkinson hastalarının yaklaşık yarısı, ekstremitelerde veya vücutta, gözlemlenebilir tremorun varlığıyla ilgisi olmayan bir iç titreme hissi bildirir (70). Ancak hastalık ilerledikçe titreme genellikle belirginleşir. İstirahat halindeki el titremesi sadece yürüme değerlendirmesi sırasında mevcut olabilmektedir. Parkinson hastalığında tremorun frekansı 3- 7 Hz arasındadır (71). Tremor, Parkinson hastalarının yaklaşık %70 - 80'inde görölen semptomdur (72,73). Hastalığın seyrinde tremoru olan hastaların yüzdesi yüksek olup % 79- 100 arasında değişir (72, 74). Tremor genellikle elde tek taraflı olarak başlamakta ve semptomların başlamasından birkaç yıl sonra diğere tarafa yayılmaktadır (75).

2.2.2. Bradikinezi

Bradikinezi genelleştirilmiş hareket yavaşlığıdır ve hastaların yaklaşık % 80'inde Parkinson hastalığı başlangıcında mevcuttur (73). Parkinson hastalığında özörlölüğün en önemli nedenidir ve hemen hemen tüm hastalarda görölmektedir.

Parkinson hastalığında en sık görülen özellik olmakla birlikte, aynı zamanda hastalar için tanımlanması en zor semptomdur. "Zayıflık", "koordinasyonsuzluk" ve "yorgunluk" genellikle istemli hareketi başlatma yeteneğinin azalmasını tanımlamak için kullanılır. Kollarda bradikinezi tipik olarak parmakların el becerisinde azalma ile distalde başlar. Hastalar genellikle giysileri ilikleme, ayakkabı bağcıklarını bağlamak, bilgisayar faresine çift tıklamak, yazı yazmak veya bir cepten veya cüzdandan bozuk para çıkarmak gibi basit işleri yapmakta güçlük çekmekten şikayet ederler (75). Bacaklarda, yürürken bradikinezi ile ilgili yaygın şikayetler arasında bacakları sürükleme, daha kısa (karıştırma) adımlar veya dengesizlik hissi yer alır. Hastalar ayrıca sandalyeden ayağa kalkmada veya arabadan inmede zorluk çekebilir. Hastalık ilerledikçe yürüyüşte donma ve festinasyon gelişebilmektedir. Bradikinezinin klinik muayenesi, vücudun her iki tarafındaki uzuv hareketlerinin parmakla vurma, eli açma-kapama hızı, ritmi, pronasyon - supinasyon el hareketleri ve topuk veya parmaklara vurma ile dikkatle izlenme ve değerlendirilmesini içermektedir. Hafif parkinson hastalığında, birkaç saniyeden fazla gözlemlendiğinde genellikle bir miktar yavaşlama gösterir. Hastalık ilerledikçe hareketler daha az koordineli hale gelir ve sık sık duraklamalar olur (75).

2.2.3. Rijidite

Rijidite, eklem etrafındaki pasif harekete karşı artan dirençtir ve Parkinson hastalarının yaklaşık %75- 90'ında görülmektedir (72-76). Rijidite genellikle tek taraflı olarak başlamakta ve tipik olarak varsa tremor ile aynı taraftadır.

Rijidite vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilmekte, ağrı şikayetlerini ağırlaştırmaktadır. Striatal el (metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon ile proksimal ve distal interfalangeal eklemlerin uzaması), yürüme ile azalan kol salınımı ve tipik kambur duruş gibi özellikler, kısmen rijiditeden kaynaklanmaktadır. Yatak başında, uzuvlar pasif olarak manipüle edilerek rijidite test edilmektedir (73). Hastaya kontralateral uzuv kullanılarak tekrarlayan manevralar yaptırılarak veya mental aritmetik yaptırılarak ortaya çıkarılabilmektedir.

2.2.4. Postural İnstabilite

Postural instabilite; dengesizlik hissine ve önemli bir yaralanma riski ile düşme eğilimine neden olan postural reflekslerin bozulmasıdır. Postural instabilite genellikle parkinson hastalığının seyrinde erken aşamalarda ortaya çıkmadığından, parkinsonizm belirtileri olan ve hastalığın seyrinin erken evrelerinde düşen hastalarda, büyük olasılıkla ilerleyici supranükleer felç veya çoklu sistem atrofisi (MSA) gibi başka bir parkinsonizm sendromu vardır. (75).

Postural instabilite, muayene edenin hastanın arkasında durduğu ve hastayı omuzlarından geri çektiği "çekme" testi ile klinik olarak test edilmektedir. Normal postural refleksleri olan hastalar, dengeyi koruyabilmeli ve bir adımdan fazla olmamak üzere durabilmelidir. Öte yandan postural instabilitesi olan parkinson hastalarının düşmesi veya geriye doğru birden fazla adım atması muhtemeldir. Başlangıçta, pozitif bir çekme testi, denge bozukluğunun tek işareti olabilir. Postural refleksler kaybolduğunda, hastalar genellikle mobilize olmak için tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar. Parkinson hastalığının birincil motor özellikleri arasında, dopaminerjik tedavilere en az yanıt veren postural instabilite bulunmaktadır. Ayrıca, postural instabilite ve yürüme güçlüğü, parkinson hastalarında özüllülüğe neden olmaktadır (75).

2.3. Klinik Alt Tipleri

Parkinson hastalığının progresyon hızı, klinik olarak tanımlanmış belirli alt gruplar için değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (77- 79). Başlıca alt tipler aşağıdaki gibidir:

- Tremor baskın
- Akinetik-rijit
- Duruş dengesizliği ve yürüme zorluğu

Klinik olarak Parkinson hastalığı ilerlemesi bireyler arasında oldukça değişkendir ve hastaların alt tiplere atanması hastalık ilerledikçe değişebilmektedir (80, 81).

2.4. Diğer Motor Özellikler

Temel belirtilere ek olarak, Parkinson hastalığında görülen diğer motor özellikler:

● Kraniyofasiyal

- Hipomimi,
- Spontan göz kırpma hızında azalma,
- Hipokinetik dizartri, hipofoni ve palilalia dahil konuşma bozukluğu (artan bir hızla bir cümle veya kelimenin tekrarı),
- Disfaji,
- Siyalore (82).

● Görsel

- Bulanık görme,
- Bozulmuş kontrast duyarlılığı,
- Hipometrik ani spazmodik hareket,
- Bozulmuş vestibülooküler refleks,
- Bozulmuş yukarı bakış ve yakınsama,
- Göz kapağı açma apraksisi (83).

● Kas-iskelet sistemi

- Mikrografi,
- Distoni,
- Miyoklonus,
- Eğik duruş,
- Kamptokormi (torakolomber omurganın şiddetli anterior fleksiyonu),
- Pisa sendromu (gövde, baş ve boyunda lateral fleksiyon ile subakut aksiyal distoni),
- Kifoza,
- Skolyoz,
- Yatakta dönme zorluğu (84-86).

- Yürüyüş

- Ayaklarını sürüyerek, kısa adımlı yürüyüş,
- Festinasyon (87)

Bu özelliklerin çoğu, bir veya daha fazla belirtiden kaynaklanmaktadır. Konuşma sırasında jestlerin kaybı, göz kırpmada ilişkili hareketlerde azalma, bradikinezi ve rijiditeden kaynaklanmaktadır. Disfaji, ağızda tükürük birikmesine ve siyaloreye yol açabilen faringeal kasların bradikinezisinden kaynaklanmaktadır (88).

2.5. Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastalığının motor semptomatolojisi ile birlikte nöropsikiyatrik ve motor olmayan belirtileri de içeren çeşitli klinik özelliklere sahip karmaşık bozukluk olduğu belirtilmektedir. Bu özellikler aşağıda yer almaktadır:

- Bilişsel işlev bozukluğu ve demans,
- Psikoz ve halüsinasyonlar,
- Depresyon, anksiyete ve duygudurum bozuklukları,
- Uyku bozuklukları,
- Yorgunluk,
- Otonom işlev bozukluğu,
- Koku alma bozukluğu,
- Gastrointestinal disfonksiyon,
- Ağrı ve duyu bozuklukları,
- Dermatolojik bulgulardır (89, 93).

Bazı hastalarda, parkinson hastalığının bazı motor olmayan özellikleri (örneğin koku alma disfonksiyonu, konstipasyon, depresyon ve uyku bozukluğu) motor özelliklerden önce ortaya çıkabilmektedir (3). Parkinson hastalığının motor olmayan özellikleri aşağıda yer almaktadır:

Bilişsel işlev bozukluğu ve demans: Bilişsel işlev bozukluğu ve demans parkinson hastalığında sık görülür (94). Parkinson hastalığının başlangıç yaşının geç olması,

Parkinson semptomlarının daha uzun sürmesi, halüsinasyonların varlığı, depresif semptomlar ve ailede bunama öyküsü de demans için risk faktörleri olabilmektedir.

Parkinson hastalığında demans, klasik olarak psikomotor gerilik, hafıza güçlüğü ve kişilik bozuklukları ile subkortikal demans olarak kabul edilmektedir. Hastalar tipik karar verme, hafıza ve görsel algılama ile ilgili sorunlar bildirmektedir. Yürütücü işlevlerdeki disfonksiyonlar, bilişsel bozukluğun en erken göstergeleridir (94).

Demans genellikle parkinson hastalığının seyrinde geç ortaya çıkmaktadır. Hastalık öncelikle bunama ile karakterizedir, aynı zamanda parkinson özellikleri, görsel halüsinasyonlar ve değişken biliş vardır (94).

Psikoz ve Halüsinasyonlar: Psikoz, ilaçla tedavi edilen Parkinson hastalarının %20- 40'ında görülür ve görsel halüsinasyonlar en yaygın psikotik semptomdur (95-97). İşitsel, olfaktör, dokunsal ve görsel halüsinasyonlarla birlikte yer alır (95-98). Parkinson hastalarında halüsinasyonların yaygınlığı ve şiddeti zamanla artar (99).

Psikoz oluşumu, altta yatan Lewy cisim hastalığı, antiparkinson ilaç tedavisi veya ikisinin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır. Tüm antiparkinson ilaçlarının psikozu indüklediği bildirilmiştir. Ancak bazı ilaçların psikotik semptomlara neden olma olasılığı daha fazladır. İlaçlar bırakıldığında psikotik semptomlar düzelir. Ayrıca antiparkinson ilaç tedavisinin süresi veya dozu, psikozun ciddiyeti ile ilişkilidir (99).

Çalışmalar, Parkinson hastalarında huzurevine yerleşen bireyler için en büyük risk faktörünün motor disfonksiyon değil, psikoz olduğunu belirtmiştir (100). Psikoz ayrıca artan bakım veren yükü ve mortalite riski ile ilişkilidir (101). Parkinson hastalığında psikoz için yaygın olarak bildirilen risk faktörleri arasında yüksek dozda antiparkinson ilaç kullanımı, demans varlığı, ilerleyen yaş, görme bozukluğu, depresyon, uyku bozukluklarının varlığı, yüksek komorbid hastalık yükü ve daha uzun hastalık süresi yer almaktadır (101).

Duygudurum bozuklukları: Depresyon, anksiyete ve abulia veya apati, parkinson hastalarında en sık görülen duygudurum bozukluklarıdır (102).

Depresyon: Depresyon, Parkinson hastalığında görülen en yaygın psikiyatrik rahatsızlıktır. Genellikle hafif ila orta şiddette görülmektedir. Parkinson hastalığındaki depresif belirtiler, motor özürllülük üzerinde olumsuz etki ve düşük yaşam kalitesi oluşturmaktadır (103).

Parkinson hastalarının %50'sinde depresif belirtiler vardır (103-105). Parkinson hastalığında majör depresif bozukluk görülme oranı daha azdır (106). Bununla birlikte, yüksek prevalansa rağmen, Parkinson hastalığındaki depresyon yetersiz tedavi edilmektedir (107). Depresyonda yaygın olarak görülen psikomotor yavaşlama ve künt duygulanım sıklıkla parkinson hastalığında görülen bradikineziye benzer. Ayrıca iştah azalması, konsantrasyon güçlüğü ve uyku bozuklukları gibi depresyonun somatik özellikleri yaygın olarak görülmektedir (107).

Anksiyete: Hastaların yaklaşık %30- 40'ında meydana geldiği tahmin edilmektedir (108). Parkinson hastalığında tüm anksiyete bozuklukları belirtilmiştir. Depresyon ve anksiyete, parkinson hastalığında sıklıkla görülen komorbid durumlardır (108).

Apati ve Abulia: Apati, azalmış konuşma, motor aktivite ve duygusal ifade ile karakterize motivasyon kaybı olarak tanımlanmıştır. Apatinin bu tanımı, dürtü, irade veya düşünme, konuşma ve hareket etme motivasyonunun kaybı olarak tanımlanan abulia ile eş anlamlıdır. Apati ve abulinin nörolojik temeli en yaygın olarak frontal lob ve limbik sistem disfonksiyonudur (109).

Uyku Bozuklukları: Uykusuzluk, uyku ataklarıyla birlikte gündüz uyku hali, huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozuklukları, Parkinson hastalarının %55-80'ini etkiler (110). Parkinson hastalarında en yaygın uyku bozuklukları uyku bölünmesi (gece boyunca sık uyanma) ve sabah erken uyanmadır (110).

Parkinson hastalarında sık uyanmanın birçok nedeni vardır. En yaygın olanları; noktüri, yatakta dönme güçlüğü, kramplar, kabuslar ve ağrıdır (özellikle boyun veya sırtta) (111). Tremor ayrıca uyku parçalanmasına neden olur. Parkinson hastalarındaki dinlenme tremoru REM uykusuyla kaybolmaktadır (111). Bazı

hastalarda, özellikle bacaklarda, tipik olarak sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan ve uykuyu bozan ağrılı distoni olabilmektedir. Depresyon aynı zamanda yetersiz uyku etkinliği, azalmış uyku süresi ve sabah erken uyanma ile de ilişkilidir (112).

Aşırı Gündüz Uykululuğu: Aşırı gündüz uykululuğu (AGU), Parkinson hastalığında problem olarak kabul edilmiştir. Parkinson hastalığında AGU prevalansı % 33- 76 arasında değişmektedir (113). Bazı hastalar sadece uyku olabilirken, bazı hastalarda istenmeyen ek uyku atakları veya ani uyku olabilmektedir. AGU ve ani uyuklama, araba kullanan Parkinson hastaları için tehlike olabilmektedir (114). Parkinson hastalığında AGU ile ilişkili olası risk faktörleri arasında gece uyku güçlüğü, depresyon, demans, dopaminerjik tedavi, yüksek komorbid hastalık yükü ve erkek cinsiyettir (115).

Otonom Disfonksiyon: Parkinson hastalığındaki otonom disfonksiyonlar arasında konstipasyon, disfaji, terleme, üriner güçlükler ve cinsel disfonksiyon bulunur. Bu problemler aynı zamanda çoklu sistem atrofisinde de (ÇSA) mevcuttur ve bu iki hastalık arasında ayrımı zorlaştırır (116).

Ortostatik hipotansiyon, hastalığın erken döneminde yaklaşık %60 prevalans ile, Parkinson hastalarında yaygındır (117). Risk faktörleri arasında ileri yaş, bilişsel işlev bozukluğu ve daha uzun hastalık süresi yer alır. Hastalığın kendisine ek olarak, ortostatik hipotansiyon, levodopa, dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz tip B (MAO B) inhibitörleri ve diğer ilaçlar, özellikle prostatizm için tamsulosin gibi alfa-adrenerjik blokerler gibi antiparkinson ajanları risk faktörlerini arttırabilmektedir (117).

Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyon olarak yaygın üriner semptomlar arasında idrar sıklığında artış ve sıkışma inkontinansı yer almaktadır (118). Ürodinamik değerlendirmede en sık görülen anormallik, mesane dolumunun erken evrelerinde istemsiz detrusor kas kasılmaları nedeniyle azalmış mesane kapasitesidir (118).

Cinsel işlev bozukluğu, yetersiz aktiviteden hiperseksüaliteye kadar değişebilmekte ve Parkinson hastalarının %25'ini etkileyebilmektedir (119). Parkinson hastalığında cinsel davranış genellikle azalmış ilgi ve dürtü olarak ortaya

çıkmaktadır (119). Erkek hastalarda ereksiyon problemleri, kadın hastalarda ise sıklıkla vajinal sıkılık, kuruluk, orgazma ulaşamama veya seks sırasında istemsiz miksiyon belirtilmektedir (119).

Olfaktör Disfonksiyon: Koku disfonksiyonu çok yaygındır ve koku tanımlama, ayırt etme ve algılamada disfonksiyon olarak kendini gösterebilmektedir. Koku kaybı, koku testinde işlev bozukluğu olsa bile hastalar tarafından genellikle fark edilmez (120). Yaşlı erişkinlerde koku testinde olfaktör disfonksiyon, Parkinson hastalığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (121).

Ağrı: Parkinson hastalarının % 46 kadarında ağrılı duyuşal semptomlar bildirilmiştir (122). Ağrı delici, yanma veya karıncalanma şeklinde, genel veya yüz, karın, cinsel organlar ve eklemler gibi vücudun farklı bölgelerine lokalize olabilmektedir. Genellikle ağrılı olan distoni, Parkinson hastalığında sık görülen bir semptomdur (123).

Dermatolojik Bulgular: Seboreik dermatit, Parkinson hastalarının %20- 60'ını etkileyen ve genellikle erken semptom olarak görülen yaygın bir cilt hastalığıdır (124). Diğer dermatolojik değışiklikler arasında hiperhidroz ve dermatofitoz bulunur (124). Melanom, Parkinson hastalığında genel popölasyondan daha yüksek sıklıkta ortaya çıkar. Toplam 290.000'den fazla kişide yapılan 24 gözlemsel çalışmanın meta analizine göre, Parkinson hastalarında melanom riskinin yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (125).

2.6. Değerlendirme ve Teşhis

Parkinson hastalığının teşhisinde öykü ve fizik muayene önemlidir. Öykü; motor ve motor olmayan semptomları değerlendirmeyi içerir. Ailede birinci derece akrabaların Parkinson hastalığı öyküsü, kişinin Parkinson hastalığı teşhisi olasılığını artırmaktadır (126).

Parkinson hastalığı için klinik tanı kriterleri, kişinin dinlenme tremoru, rijidite veya her ikisi ile birlikte bradikinezi olarak tanımlanan parkinsonizme sahip olmasıdır. Klinik olarak belirlenmiş bireylerin ayrıca 4 destekleyici kriterden en az

2'sini karşılaması gerekir: 1. Dinlenme tremoru, 2. Dopaminerjik tedavi ile iyileşme (örn. Karbidopa+levodopa), 3. Levodopanin neden olduğu diskinezilerin varlığı veya 4. Koku duyusu kaybı veya İyot-123-meta-iyodobenzilguanidin miyokard sintigrafisinde kardiyak sempatik denervasyonun varlığıdır. Diskineziler dopaminerjik tedavi ile ortaya çıkan istemsiz koreatetoid hareketlerdir (127).

Dopamin taşıyıcı tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (DaT SPECT), bazal gangliyonlarda dopamin taşıyıcılarına bağlanan bir radyoaktif izleyicinin alımının azaldığını göstererek Parkinson hastalığında ve diğer nörodejeneratif parkinsonizmlerde bulunan presinaptik dopamin nöronal işlev bozukluğunu tanımlar. DaT SPECT, parkinsonizmlili bireylerde nigrostriatal hücre kaybını saptamada önemli tanı testidir (128). DaT taramaları genellikle muayenede parkinsonizm varlığının belirsiz olduğu durumlarda faydalıdır (127). Parkinson hastalığı ile dopamin taşıyıcı işlev bozukluğunu da içeren diğer parkinsonizmleri (örn., çoklu sistem atrofi, ilerleyici supranükleer felç) ayırt etmede yetersizdir.

2.7. Tedavi Seçenekleri

Nörodejeneratif süreçleri yavaşlatan tedavi yoktur. Tedavi semptomatiktir ve tüm hastalarda ilk tanı anında başlanması gerekmez; erken başlama, hastalığın ilerlemesini değiştirmez (129). Tedaviye başlamak için uygun zaman net olarak tanımlanmamıştır. Parkinson belirtileri hastanın yaşamını olumsuz etkilemeye başladığında tedaviye başlanması önerilir (129).

2.7.1. Erken Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetimi

Semptom kontrolü, güvenlik, maliyet, bulunabilirlik, hasta yaşı, semptom aralığı, komorbiditeler ve hasta tercihi ilaç seçiminde önemlidir. Oral levodopa, nonergot dopamin agonistleri veya monoamin oksidaz-B inhibitörleri ile monoterapi erken Parkinson hastalığında etkili seçeneklerdir (129). Ergot olmayan dopamin agonistleri ve rasajilin, erken Parkinson hastalığında diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında faydalıdır (129).

Dopamin öncülleri ve dopamin reseptör agonistleri, motor semptomlar için farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Motor semptomlar için tedavi

arayan erken Parkinson hastalığı olan hastalarda, ilk tercih dopaminerjik tedavi olarak levodopadır. Diskinezi ve diğer yan etki risklerini en aza indirmek için, erken Parkinson hastalığı olan hastalara levodopanin etkili en düşük dozu (yeterli semptomatik fayda sağlayan en düşük doz) reçete edilmelidir. Erken Parkinson hastalığı olan hastalarda, kontrollü salımlı levodopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonu yerine, başlangıçta hızlı salımlı levodopa reçete edilmelidir (129).

Dopamin öncüleri (örneğin, karbidopa ile birleştirilmiş levodopa):

- Düşük maliyet ve yüksek başlangıç etkinliği; özellikle bradikinezi ve rijiditeyi kontrol etmek ve motor semptomları iyileştirmek için en etkili birinci basamak tedavidir.
- Özellikle yaşlı hastalarda (70 yaş ve üzeri) genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.
- Uzun süreli kullanımın artan motor dalgalanmalar ve nöropsikiyatrik semptomların kötüleşmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (129).

Dopamin Reseptör Agonistleri

Dopamin agonistleri, 60 yaşından küçük ve diskinezi geliştirme riski yüksek erken Parkinson hastalığı olanlarda motor semptomları iyileştirmek için dopaminerjik tedavi olarak reçete edilmektedir. Dopamin reseptör agonistleri, levodopa ile karşılaştırıldığında uzun süreli kullanımda düşük motor komplikasyon riski ile ilişkilidir, ancak nöropsikiyatrik yan etki riski (örneğin, hiperseksüalite, kompulsif kumar) belirtilmektedir. Dopamin agonistleri, ilaca bağlı yan etki riski yüksek olan 70 yaşından büyük bireyleri, dürtü kontrol bozukluğu öyküsü olan hastaları ve önceden bilişsel bozukluğu, gündüz aşırı uyku hali veya halüsinasyonları olan erken evre Parkinson hastalığı olan hastalarda önerilmez (130).

Nonergot agonistler (örn. pramipeksol, ropinirol, rotigotin, apomorfin) tercih edilen ajanlardır. Apomorfin erken evre hastalıkta uygun değildir, ancak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda levodopa tedavisine eklenebilir. Monoterapi veya sonraki hastalıkta ek tedavi olarak kullanılabilir (130).

Ergot türevleri (örneğin bromokriptin, kabergolin), ergot olmayan agonistlerin yeterli yanıt vermediği durumlarda ikinci seçenek ajanlardır. İlacın yan etkisi sıklıkla kardiyak kapak fibrozu, kalp yetmezliği ve plöropulmoner/retroperitoneal fibrozisdir. Başlangıç ve düzenli takipte eritrosit sedimantasyon hızı, böbrek fonksiyon testleri, ekokardiyografi ve akciğer grafisi gereklidir (130).

Diğer Antiparkinson İlaçları

Monoamin Oksidaz-B İnhibitörleri (örn., rasagilin, selegilin)

70 yaşından küçük hastalarda levodopa uygulaması ve uzun süreli kullanıma bağlı olası motor komplikasyonları geciktirmek için başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Ayrıca hastalığı modifiye edici etkisi vardır. 70 yaş ve üzeri hastalarda levodopa tedavisi sırasında motor semptomlar yaşayan hastalarda biyoyararlanımı artırmak için levodopaya eklenebilir. Motor semptomlar üzerindeki etki, levodopa ve dopamin agonistlerininkinden daha makuldür, ayrıca monoamin oksidaz-B inhibitörlerinin uygulanması kolaydır (tek doz, günde bir kez) ve iyi tolere edilmektedir (özellikle rasagilin) (131).

Katekol-O-metiltransferaz İnhibitörleri

Levodopa biyoyararlanımı artırır, böylece etkiyi uzatır ve güçlendirir. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda uzun süreli levodopa tedavisi ile motor dalgalanmalar yaşandığında kullanılmaktadır. Yaşlı hastalarda ve her yaştan multimorbid hastalarda kullanım için tercih edilir. Monoterapi kadar etkili değildir. Entakapon, tolkapona göre hepatik toksisite nedeniyle tercih edilir; entakapon diğer ajanlara kıyasla yaşlı hastalarda inme riskini artırabilir (132).

Amantadin

Şiddetli motor semptomları olan hastalarda antikolinergik ajanlara veya levodopaya eklenebilir. Bununla birlikte, hastalığın başlangıcında olan hastalar için yeterli kanıt yoktur. Tüm hastalık özellikleri üzerinde orta düzeyde etkiye sahiptir, aynı zamanda bazı yan etkilere neden olmaktadır (132).

Antikolinerjik Ajanlar

Geçmişte ağırlıklı olarak kullanılan; artık ilk seçenek olarak kabul edilmeyen tedavidir. Yaşlı hastalar tarafından zayıf tolere edilir (halüsinasyonlara ve bilişsel bozulmaya yol açabilir). Demanslı hastalarda kontrendikedir (133).

β -blokerler

Bazı hastalarda postural tremoru tedavi etmek için kullanılabilir. İlk tedavi seçeneği değildir (133).

2.7.2. İleri Evre Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Yönetimi

Parkinson hastalığı ilerledikçe, özellikle motor komplikasyonlar görülmeye başlayan hastalarda farmakolojik tedavide ayarlamalar gereklidir (133).

Dopaminerjik Tedavi Gören Hastalar

Motor semptomların etkin kontrolünü sürdürmek için zaman içinde ilaç dozu ayarlanmalıdır. Aşağıdaki seçenekler önerilir:

- Levodopa dozunun arttırılması
- Levodopaya dopamin agonisti eklenmesi (133).

Dopamin agonist tedavisi alıyorsa, aşağıdaki seçenekler önerilir:

- Dopamin agonist dozunun arttırılması
- Dopamin agonistleri arasında geçiş yapılması
- Levodopa eklenmesi (133).

Dopaminerjik tedavi almayan hastalar (monoamin oksidaz-B inhibitörleri, antikolinerjik ajanlar, amantadin veya bu ilaçların bir kombinasyonu ile tedavi edilenler) için:

- Tedaviye levodopa veya bir dopamin agonisti eklenmelidir.

- Seçim yaşa bağlıdır: levodopa genellikle yaşlı hastalarda (70 yaş ve üstü) tercih edilirken, dopamin agonistleri daha genç hastalara (70 yaşından küçük) reçete edilir (133).

Levodopa tedavisinde motor dalgalanmaları olan hastalar:

- Levodopa dozu ayarlanmalıdır.
- Yardımcı dopamin agonisti, katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri veya monoamin oksidaz-B inhibitörü eklenmelidir.
- Deneyimli birimlerde ciddi vakalar için deri altı apomorfın infüzyonu veya enjeksiyonu düşünülmelidir.
- İntrajejunal levodopa-karbidopa enterik jel uygulanmalıdır (perkütan gastrostomi yoluyla uygulanır) (133).

Diskinezili hastalar:

- Önerilen tedaviler amantidin veya klozapindir.
- İntrajejunal levodopa-karbidopa enterik jeli düşünülebilir (perkütan gastrostomi yoluyla uygulanır) (133).

2.7.3. Motor Olmayan Semptomların Tedavisi

Antiparkinson ilaçları aşağıdaki motor olmayan semptomların bazılarını iyileştirebilir, ek tedavi gerekebilir.

Depresyon

Seçici serotonin geri alım inhibitörü, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü veya trisiklik antidepressanlarla tedavi edilmelidir. Davranışsal müdahaleler (örneğin, bilişsel davranışçı terapi) depresyon ve kaygıyı azaltmada da faydalıdır (134).

Dürtü Kontrol Bozuklukları

Kumar oynama, cinsel davranış, alışveriş veya aşırı yemek yeme gibi dürtü kontrol bozuklukları dopamin agonist tedavisi ile ilişkilidir. Dopamin agonistlerinin dozunun azaltılması veya kesilmesiyle hafifletilebilir; bununla

birlikte, ilacı bırakma, dopamin agonisti yoksunluk sendromu ve motor semptomların kötüleşmesi riski taşımaktadır (134).

Bilişsel Bozukluk ve Demans

- Tedaviyi değiştirmeden önce Parkinson hastalığı uzmanından tavsiye alınmalıdır.
- Bilişsel eğitim için başvurulmalıdır.
- Kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilmelidir (örn. donepezil, rivastigmin, galantamin)
- Bunlar etkisiz ise memantin eklenebilir (134).

Postural Hipotansiyon

- Farmakolojik olmayan önlemler önerilmelidir (örneğin, artan su ve tuz alımı, gece baş yukarı eğme, çorap/karın bandajı takma, yemek sıklığında değişiklikler, alkolden kaçınma).
- Fludrokortizon, piridostigmin, domperidon, midodrin kullanımı önerilmelidir.
- Levodopa veya dopamin agonistine eklenen Droxidopa da etkilidir; sadece kısa süreli kullanım içindir (133).

Konstipasyon

- Artan sıvı ve lifli diyet, artan fiziksel aktivite gibi farmakolojik olmayan önlemler önerilmelidir.
- Antikolinerjik ajanlar azaltılmalıdır.
- Laksatif ilaçlar (örneğin, polietilen glikol, lubiproston, laktuloz), lif takviyeleri, probiyotikler veya domperidon ile tedavi edilmelidir (135).

Üriner İnkontinans

- Periferik etkili antikolinerjik ilaçlar klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Apomorfinin miksiyon etkinliğini iyileştirdiği ve idrar akış hızlarını arttırdığı belirtilmektedir (134,135).

Eretil Disfonksiyon

- Cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu bilinen ilaçlar bırakılmalıdır.
- Sildenafil sitrat ile tedavi edilmelidir, tadalafil veya vardenafil alternatiflerdir.
- Bazı hastalar için uygun olan diğer seçenekler, seks öncesi apomorfin enjeksiyonları veya intrakavernöz papaverin veya alprostadil enjeksiyonudur (133).

Sialore (salya akması)

- Antikolinerjik ajanlar (örneğin, benztropin, triheksifenidil) yardımcı olabilmektedir.
- Ağır vakalar botulinum toksini ile tedavi edilebilir (133).

Uyku Bozuklukları

Uyku hijyeni ve düzenli egzersiz önerilmelidir. Öncelikle klonazepam, melatonin veya düşük doz yatıştırıcı antidepresan (örn.doksepin) yatmadan önce alması sağlanmalıdır.

Gündüz Uyku Hali veya Yorgunluk

- Uyanıklığın öznel algısını iyileştirmek için modafinil ile tedavi edilmelidir.
- Yorgunluk için metilfenidat ile tedavi edilmelidir.
- Amantadin yorgunluğu azaltır (133).

2.8. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Apomorfinin Rolü

Mevcut araştırmalar, apomorfinin Parkinson hastalığı semptomları için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Lipofilik yapı, apomorfinin hücre zarını hızla geçmesine izin vererek, Parkinson Hastalığının açık/kapalı semptomları için hızlı etki başlangıcına yol açmaktadır. Apomorfinin kullanımı geçmişte çevresel yan etkiler nedeniyle sınırlıydı, ancak yan etkileri kontrol altına alan ilaçların ortaya çıkmasıyla, apomorfinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Başlıca uygulama sistemleri sürekli subkutan infüzyonlar ve aralıklı subkutan enjeksiyonlardır (136).

İlaça ilişkin en sık görülen yan etki bulantı, kusma, senkop ve hipotansiyondur. Yan etkiler, dozun başlatılmasıyla ortaya çıkma ve sürekli kullanımla iyileşme eğilimi gösterir, ancak çoğu zaman yine de tedavinin kesilmesiyle sonuçlanır. Hastalara bulantıyı azaltmak için bir antiemetik ile n tedavi uygulanır. Dopamin agonistleri için diğer yan etkiler ise; sedasyon, halüsinasyonlar ve dürtü kontrol bozukluklarıdır (137).

En yaygın güncel preparatlar, L-Dopa alan hastalarda “kapalı” dönemleri azaltmak için subkutan enjeksiyonlar ve gün boyunca uygulanan sürekli subkutan infzyonlardır. Her ikisi de uzun yıllardır kullanılmaktadır ancak geliştirilmeye devam etmektedir (137). Sublingual ve nazal preparasyonlar bu noktaya kadar başarılı bir şekilde geliştirilmemiştir ancak yeni preparasyonlar denenmektedir (138). En sık görülen sorunlar bulantı, kusma, senkop ve hipotansiyondur. Bu durum, dozun başlatılmasıyla en çarpıcı şekilde ortaya çıkma ve sürekli kullanımla iyileşme eğilimi gösterir, ancak çoğu zaman yine de tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmaktadır. Hastalara bulantıyı azaltmak için antiemetik ile n tedavi uygulanır (138). Hastalar genellikle klinik iyileşmeden hemen önce esnerler. Bu durum, genellikle sorunlu olmasa da ilginç bir yan etkidir. Dopamin agonistleri için diğer yan etkiler ise; sedasyon, halüsinasyonlar ve dürtü kontrol bozukluklarıdır (137,138).

2.8.1 İntermitant Subkutan Enjeksiyonlar

ABD'de Parkinson hastalığında motor dalgalanmaların tedavisi için apomorfin subkutan enjeksiyonlarının onaylanması için APO202, APO301 ve APO302'nin tümü 2001 ve 2007 yılları arasında yürütülen prospektif, randomize,

plasebo kontrollü klinik araştırmalar yapıldığı ve İdiyopatik Parkinson hastalarında "kapalı" epizodlar için akut tedavi olarak subkutan apomorfin (10 mg/ mL) ve doz öncesinden doz sonrasına kadar Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeğı (UPDRS) motor skorunu kullandığı ve apomorfinin olumlu etkisi olduğunun bulunduğı belirtilmektedir (137,138).

Yapılan çalışmada yan etkiler arasında kusma, diskinezi, baş dönmesi, uyuklama, halüsinasyonlar, esneme ve enjeksiyon bölgesinde morarma sonuçlarının yer aldığı belirtilmektedir. Çalışma, "kapalı" epizodlar için aralıklı apomorfin tedavisinin uzun süreli kullanımının güvenli olduğu sonucuna varmıştır (139). Subkutan uygulama ile etki başlangıcı son derece hızlıdır ve enjeksiyondan ortalama 7- 14 dakika sonra rahatlatma sağlamaktadır. Alım oranı, enjeksiyon yeri, enjeksiyon derinliğı ve hastalar arasındaki enzimatik yollardaki farklılıklar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (139).

2.8.2 Sürekli Subkutan İnfüzyonlar

Apomorfinin diğerk önemli kullanımı, pompa aracılığıyla gün boyunca sürekli deri altı infüzyonlarıdır. Parkinson hastalığı ilerledikçe, motor semptomlar dalgalanma eğilimindedir (140). Apomorfinin sürekli subkutan infüzyonu, insülin infüzyonlarına benzer bir pompa ve rezervuar içerir. Bu pompadan hastaya infüzyon için küçük bir kateter yerleştirilir. İnfüzyonlar tipik olarak 1 mg/saat'te başlatılır ve daha sonra optimal fayda sağlanana kadar uygulanır. Genellikle geceleri durdurulur ve sabahları bolus ile yeniden başlatılır (140). Çalışmalar, apomorfin monoterapisinin L-Dopa ile tedavi edilen hastalarda ilaç diskinezi eşiğini sıfırlayabildiğini ve dalgalanmaları dahada azalttığını belirtmiştir (139,140). Apomorfinin sürekli infüzyonu, uzun süreli tedavi ile cilt nodüllerinin gelişmesine neden olmaktadır. Nodüllerin insidansı, iyi cilt hijyeni ile azaltılmaktadır (139,140).

2.8.3. İntravenöz Uygulama

Apomorfinin intravenöz uygulama yolları da araştırılmıştır. Manson ve ark., subkutan kullanımdan kaynaklanan refrakter motor dalgalanmaları ve dermal komplikasyonlar olduğu tespit edilen hastalarda IV formülasyonlarının kullanımını inceledikleri çalışmalarında; hastaların IV uygulama ile "kapalı" dönemlerde

azalma olduğunu gösterse de, hipotansiyon, senkop ve cilt enfeksiyonları dahil olmak üzere ciddi yan etkiler nedeniyle kullanımının sınırlı olduğu belirtilmiştir. Daha ciddi yan etkiler ise; kateterde apomorfinin kristalleşmesine bağlı olduğu düşünülen intravasküler tromboz gelişimidir. Bunlar artık nadiren kullanılmaktadır (141,142).

2.8.4. Oral Kullanım

Subkutan apomorfinin; montajındaki zorluk, klinikte yapılmasının gerekliliği, şiddetli dopaminerjik yan etkiler, enjeksiyon bölgelerinde cilt nodüllerinin ve ülserasyonların gelişimi nedeniyle ilacın sublingual formülasyonunun geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu formülasyon, bir katmanda apomorfin ve diğer katmanda pH kontrol eden bir tampon içeren çözünür çift katmanlı bir filminden oluşur. Apomorfin dilin altına yerleştirilir ve ağız boşluğu mukozasından absorpsiyon yoluyla sistemik olarak vermek üzere tasarlanmıştır (143).

Oral olarak verilen apomorfinin biyoyararlanımı son derece düşüktür ve terapötik seviyelere ulaşmak için yüksek dozlar gereklidir, yüksek doz kullanımında bulantı ve nefrotoksisite gibi yan etkilerin sıklığı artabilmektedir. Olanow ve ark. Apomorfinin sublingual kullanımını inceledikleri çalışmalarında; hastaların yarıdan fazlasının en az bir tedaviyle ortaya çıkan advers olay görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışma sırasında tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar, ilaç kullanan hastaların %28'inde çalışmanın bırakılmasına yol açmıştır. Advers olaylar arasında; baş ağrısı, somnolans, tremor, rinore, orofaringeal ödem görüldüğünü ifade etmişlerdir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi, Evreni ve Zamanı

Kesitsel tipte planlanmış bu çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine rutin kontrolleri için 01 Haziran 2021 ve 01 Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmuş Parkinson hastaları alındı.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş ve üzerindeki hastalar,
- Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış olan,
- Tedavi ajanı olarak Apomorfin kullanan (belirtilen etken maddeleri içeren tüm ilaç ürünleri çalışmaya dâhil edilmiştir),
- Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 3 ve daha ileri evrede yer alan,
- Çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar araştırmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- 18 yaşın altında olan,
- Derin beyin stimülasyonu tedavisi almakta olan ya da Parkinson cerrahisi yapılmış olan,
- Çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar araştırma kapsamına alınmadı.

3.4. Araştırmada Kullanılan Yöntemler ve Araçlar

Çalışmaya olurları alındıktan sonra dâhil edilen gönüllülere ait bilgiler Olgu Rapor Formlarına kaydedilerek, hastalara Hoehn-Yahr ölçeği, Birleşik Krallık

Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği ve Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu ölçeği ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi uygulandı.

3.4.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği

Parkinson hastalığının şiddetini belirlemek amacıyla Hoehn-Yahr Ölçeği kullanıldı. Hoehn MM. ve Yahr MD.'nin 1967 yılında geliştirdiği ölçek, hastanın ağırlık derecesinin yanısıra, hastalığın hem hasta hem de klinisyen tarafından kolaylıkla tanımlanabildiği ve progresyonunun değerlendirilebildiği bir evrelendirme sistemidir. Beş evreden oluşur. Evre ilerledikçe hastalığın ilerlemiş safhada olduğu anlaşılır. Evre 0 hastalık bulgusunun olmadığını, evre 3 orta düzeyde fonksiyon bozukluğu bulunduğunu, evre 5 ise hastanın yatağa bağımlı olduğu en ileri hastalık safhasını ifade eder. Evre 1-2 erken, evre 3-5 ileri evre olarak tanımlanır. (144). Çalışmamızda sadece ileri evre (Evre III-IV-V) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) ilk olarak 1980'lerde geliştirilmiş ve Parkinson hastalığı için en yaygın kullanılan klinik derecelendirme ölçeği haline gelmiştir (145, 146). Hareket Bozukluğu Derneği (MDS) 2001 yılında, güncel bilimsel gelişmeleri yansıtmak için bir dizi belirsiz, zayıf ve ölçeğe dahil edilmesi gereken alanları belirleyerek ölçeği Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (MDS-UPDRS) olarak revize etmiş, yine komite çalışmaları ile hastalığın motor olmayan unsurları da bütünleştirilerek şekillendirilen ölçeğin son versiyonu 2007 yılında Goetz CG. ve ark. tarafından sonuçlandırılmıştır (147). Ölçeğin ilk bölümü mental durum, davranış ve ruhsal durumu, ikinci bölümü günlük yaşam aktivitelerini, üçüncü bölüm motor performansı, dördüncü bölüm ise son bir haftaya ait tedavi komplikasyonlarını (motor dalgalanmalar, diskineziler, otonomik disfonksiyon) değerlendirmektedir. Her bölüm bulgunun şiddetine göre (0 = normal, 1 = hafif, 2 = orta, 3= şiddetli ve 4 =ağır) olmak üzere puanlanmaktadır. Toplam 42 maddeden oluşan ölçeğin Türkçe uyarlaması 2018 yılında Akbostancı MC. ve ark. tarafından yapılmıştır (148).

3.4.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği

Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanterinden (MMPI) seçilerek ortaya çıkarılan bir ölçektir. Dürtüsel davranışların değerlendirilmesi amacıyla 1957 yılında Gough tarafından gerçekleştirilen ölçeğin ülkemizde geçerlik güvenirlik çalışması Batıgün ve Şahin tarafından yapılmıştır (149). Toplam 21 maddeden oluşan, doğru yanlış şeklinde kategorik yapıda olan ve 0-1 arası puanlanan ölçekten alınan yüksek puanlar dürtüsel davranışın sıklığını göstermektedir.

3.4.4. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)

Araştırmada kullanılan anket, Parkinson hastalığı sürecince ortaya çıkan dürtü kontrol bozukluklarını, kompulsif davranışları ve kompulsif ilaç kullanımının taranması için Weintraub ve arkadaşları tarafından geliştirilen anket baz alınarak uyarlanmıştır (150). Bu araştırmada anketin kısa versiyonu esas alınarak uyarlanma yapılmıştır. Ölçekte 13 maddeden oluşan 6 bölüm yer almaktadır:

1. Patolojik kumar oynama
2. Hiperseksüalite,
3. Kompulsif alışveriş yapma,
4. Kompulsif yemek yeme,
5. Diğer davranışlar (punding, yeni bir hobi edinme ve amaçsız/aşırı yürüyüş yapma)
6. Kompulsif ilaç kullanımı

Anketteki maddeler hastanın ve/veya hasta yakınının verdiği bilgilere göre evet ya da hayır olarak işaretlenmektedir. Herhangi bir maddenin evet olarak işaretlenebilmesi için o davranışın en az 4 hafta sürmesi gerekmektedir. Çalışmada her evet cevabı 1 puan, hayır cevabı 0 puan olarak kabul edilmiştir. Her bölümden alınan puanlar ve toplam puan analiz edilmiştir. Araştırmada uygulanan PH-DB anketindeki Kumar oynama, cinsellik, alışveriş yapma, yemek yeme, ilaç kullanımı ve diğer davranışlar alanlarından herhangi birinden en az 2 puan alan hastalar o alana ait kompulsif davranışı olan hastalar olarak kabul edilmiştir. Toplam

dürtüsellik yüzdesi de yine bu alt ölçeklerden en az 2 tanesinde tam puan almış olanların yüzdesi olarak verilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, 'Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' tarafından 25.05.2021 tarihli 70904504/135 sayılı yazısı ve 133 karar numarası ile onaylanmış olup; bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

3.6. Örnek büyüklüğü hesabı

Çalışmada subkutan apomorfın tedavisi alan hastalarda intermittant ve infüzyon tedavileri arasında DKB'nin görülme sıklıkları arasında fark olup olmadığı ki-kare testi kullanılarak değerlendirilecektir. Etki büyüklüğü 0.4, β/α oranı 1 olmak üzere alınması gereken kişi sayısı toplam 60 hasta olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücü 0.88 olarak hesaplanmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun çıkan iki grup grup arasındaki analizlerde Bağımsız gruplarda T Testi üç grup arasındaki analizlerde Tek yönlü Varyans Analizi (Post hoc: Bonferroni), uygun çıkmayan değişkenlerin iki grup arasındaki analizlerinde Mann Whitney U Testi, üç grup arasındaki analizlerde ise Kruskal Wallis Testi (Post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) kullanıldı. Ölçekler arası doğrusal ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile test edilmiştir. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında değerlendirilen 51 kişinin yaş ortalaması $65,59 \pm 9,11$ yıl, %60,8'i 65 yaş ve üzeri, %64,7'si erkek iken %35,3'ü kadındı, %82,4'ü evliydi, %56,9'unun eğitim durumu ortaokul ve altı iken, %92,2'si çalışmıyordu, %58,8'i Hoehn Yahr Evresi 3'dü, %70,6'sının apormorfin uygulama şekli intermitanttı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcılara ait bazı sosyo-demografik ve klinik özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	18	35,3
	Erkek	33	64,7
Yaş	<55 yaş	6	11,7
	55-64 yaş	14	27,5
	≥65 yaş	31	60,8
Medeni durum	Evli	42	82,4
	Dul/ boşanmış/bekar	9	17,6
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	29	56,9
	Lise	12	23,5
	Üniversite	10	19,6
Çalışma durumu	Çalışmıyor	47	92,2
	Çalışıyor	4	7,8
Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)	Evre 3	30	58,8
	Evre 4	19	37,3
	Evre 5	2	3,9
Apormorfin uygulama şekli	İntermitant	36	70,6
	İnfüzyon	15	29,4
TOPLAM		51	100,0

Hastaların Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI)'ne verdikleri cevaplar Tablo 2'de sunulmuştur.

“Siz veya yakınlarınız çok sık alışveriş yapmayla veya fazla para harcamayla ilgili bir sorununuz olduğunu düşünür müsünüz?” sorusuna %15,7'si evet cevabını vermiştir.

“Hiç alışveriş yapmaya karşı aşırı bir istek, kontrolsüz alışveriş yapma veya sadece alışveriş yaparak gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz olur mu?” sorusuna %13,7'si evet cevabını vermiştir ve evet cevabını verenlerin %9,8'i alışverişle ilgili aşırı istek düşünceleri zihnini zorla girdiğini ifade etmiştir.

“Alışveriş yapmayı gerginliğinizin azalması ve haz alma duygusu takip eder mi?” sorusuna %13,7'si evet cevabını vermiştir.

“Alışveriş yapma sorunu sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, iş veya mali problemlere yol açtı mı veya belirgin bir zor duruma neden oldu mu?” sorusuna %3,9'u evet cevabını vermiştir.

“Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız?” sorusuna %11,8'i evet cevabını vermiştir.

“Egzersiz yapmaya ayırdığınız zamanı azaltmaya çalıştığınız ancak başarısız olduğunuz olur mu?” sorusuna %3,9'u evet cevabını vermiştir.

“Fiziksel yaralanmaya rağmen egzersiz yaptığınız veya egzersizle kötüleşen hastalığınız olur mu?” sorusuna %3,9'u evet cevabını vermiştir.

“Diğer insanlar ya da siz; sizin sekse düşkünlükle veya cinsel aktivitelerinizle ilgili zihninizin aşırı meşgul olduğunu düşündüler mi?” sorusuna %19,6'sı evet cevabını vermiştir.

“Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissediyor veya sizi zor durumlara sokan tekrarlayan cinsel fantezileriniz var mı?” sorusuna %5,9'u evet cevabını vermiştir ve evet cevabı verenlerin %3,9'u fantezi yaşarken bu durum kendini iyi veya kötü hissetmesine neden olduğunu ifade etmiştir.

“Size kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiren veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan şiddetli cinsel istekleriniz var mı?” sorusuna %9,8’i evet cevabını vermiştir ve evet cevabı verenlerin %3,9’u şiddetli istekleri düşünmeye karşı direnmeyi denediğini ve bu şiddetli isteklerinizi yaşadktan sonra kendinizi utanmış hissettiğini ifade etmiştir.

“Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiğiniz veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan cinsel davranışlarla meşgul olur musunuz?” sorusuna %5,9’u evet cevabını vermiştir.

Sonuç olarak; araştırmada uygulanan Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI)’ne göre 51 hastanın 11’inde (%21,6) alışveriş yapma bozukluğu ile ilgili, 1’inde (%2) kleptomani ile ilgili, 1’inde (%2) patolojik kumar oynama ile ilgili, 6’sında (%11,8) kompulsif hareket (egzersiz) ile ilgili, 11’inde (%21,6) kompulsif cinsel davranış ile ilgili kompulsif davranışlar saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI)’ne verilen cevaplar

		n	%
Siz veya yakınlarınız çok sık alışveriş yapmayla veya fazla para harcamayla ilgili bir sorunuz olduğunu düşünür müsünüz?	Hayır	43	84,3
	Evet	8	15,7
Hiç alışveriş yapmaya karşı aşırı bir istek, kontrolsüz alışveriş yapma veya sadece alışveriş yaparak gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz olur mu?	Hayır	44	86,3
	Evet	7	13,7
(Evetse) Alışverişle ilgili bu aşırı istek düşünceleri zihninize zorla mı giriyor?	Hayır	2	3,9
	Evet	5	9,8
(Evetse) Bu istek ve düşüncelere karşı koyma girişiminiz olur mu?	Hayır	6	11,8
	Evet	1	2,0
Alışveriş yapmayı gerginliğinizin azalması ve haz alma duygusu takip eder mi?	Hayır	44	86,3
	Evet	7	13,7
	Hayır	49	96,1

Alışveriş yapma sorunu sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, iş veya mali problemlere yol açtı mı veya belirgin bir zor duruma neden oldu mu?	Evet	2	3,9
(Evetse) Aşağıdaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?	Mali	1	2,0
	Kişisel zorluklar	1	2,0
Daha önce hiç çaldınız (hırsızlık yaptınız) mı?	Hayır	50	98,0
	Evet	1	2,0
(Evetse) şimdi de çalıyor (hırsızlık yapıyor) musunuz?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Durum birkaç izole olayla sınırlı kalmayan, tekrarlayan bir çalma modeli gösteriyor.	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Daha önce hiç çalmaya karşı aşırı bir istek veya kontrolü güç bir ihtiyaç duygusu veya sadece çalmayla gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz oldu mu?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Çalmayı gerginliğinizin azalması veya haz alma duygusu takip eder mi?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Çalma sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, mali veya iş problemlerine yol açtı mı veya kişisel olarak zor durumda kalmanıza neden oldu mu?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Kumar oynar mısınız?	Hayır	50	98,0
	Evet	1	2,0
Kendiniz ya da çevrenizdekiler kumar oynamayla ilgili bir probleminiz olduğunu düşünüyor musunuz?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Kumar oynadığınızda kendinizi suçlu hissediyor musunuz veya kumar oynayınca ne hissedersiniz?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Zihniniz sık sık kumar oynamayla veya kumar oynamak için para sağlamayla meşgul oluyor mu?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
	Hayır	1	2,0

Sık sık büyük miktarlarda parayla veya planladığınızdan daha uzun süreyle kumar oynar mısınız?	Evet	0	0,0
Aynı heyecanı elde etmek için bahisleri büyütür müsünüz veya kumar oynama sıklığını artırma ihtiyacı hisseder misiniz?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Kumar oynayamadığınızda kendinizi huzursuz veya sinirli hisseder misiniz?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Hiç kumar oynamayı bırakmayı denediniz mi veya denediyseniz zorlandınız mı?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Kumar oynama bozukluğu nedeniyle önemli sosyal, iş veya eğlence aktivitelerinizle ilişkinizi azalttığınız veya terk ettiğiniz oldu mu?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Belirgin parasal, sosyal, ailevi veya meslek problemine yol açmasına veya bunları daha kötü bir duruma sokmasına rağmen oynamaya devam ettiniz mi?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Tekrarlayan para kayıplarına rağmen, kaybettiklerinizi geri kazanmak amacıyla yeniden kumar oynamaya başladınız mı?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Sosyal ve mesleki sorumluluklarla karşılaştığınızı düşündüğünüzde sık sık kumar oynar mısınız?	Hayır	1	2,0
	Evet	0	0,0
Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız?	Hayır	45	88,2
	Evet	6	11,8
Egzersiz yapmadığınızda zihniniz egzersiz yapmakla meşgul olur mu?	Hayır	5	9,8
	Evet	1	2,0
	Hayır	4	7,8

Egzersiz yapmaya ayırdığınız zamanı azaltmaya çalıştığınız ancak başarısız olduğunuz olur mu?	Evet	2	3,9
Egzersiz bozukluğu nedeniyle önemli sosyal, iş veya eğlence aktivitelerini kaçırdığınız olur mu?	Hayır	6	11,8
	Evet	0	0,0
Fiziksel yaralanmaya rağmen egzersiz yaptığınız veya egzersizle kötüleşen hastalığınız olur mu?	Hayır	4	7,8
	Evet	2	3,9
Her gün yaptığınız, özel bir atletik eğitimin veya yarışmanın parçası olmayan bir egzersiz programınız var mı?	Hayır	6	11,8
	Evet	0	0,0
Ayakta veya oturup yemek yerken kalori harcamak için?	Hayır	5	9,8
	Evet	1	2,0
Otururken kalori harcamak ve kilo kaybetmek için kol ve bacakları hareket ettirmek?	Hayır	6	11,8
	Evet	0	0,0
Diğer insanlar ya da siz; sizin sekse düşkünlükle veya cinsel aktivitelerinizle ilgili zihninizin aşırı meşgul olduğunu düşündüler mi?	Hayır	41	80,4
	Evet	10	19,6
Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissediyor veya sizi zor durumlara sokan tekrarlayan cinsel fantezileriniz var mı?	Hayır	48	94,1
	Evet	3	5,9
(Evetse) Yukarıdaki fanteziler sık sık zihninize zorla giriyor mu?	Hayır	1	2,0
	Evet	1	2,0
(Evetse) Yukarıdaki fantezileri düşünmeye karşı direnmeyi deniyor musunuz?	Hayır	1	2,0
	Evet	1	2,0
(Evetse) Fantezinizi yaşarken bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden olur mu?	Hayır	0	0,0
	Evet	2	3,9
Bu fanteziyi yaşadıktan sonra kendinizi utanmış hisseder misiniz?	Hayır	1	2,0
	Evet	1	2,0

Size kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiren veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan şiddetli cinsel istekleriniz var mı?	Hayır	46	90,2
	Evet	5	9,8
(Evetse) Yukarıdaki şiddetli istekleri düşünmeye karşı direnmeyi denediniz mi?	Hayır	3	5,9
	Evet	2	3,9
(Evetse) şiddetli isteklerinizi yaşadığınızda bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden oluyor mu?	Hayır	4	7,8
	Evet	1	2,0
(Evetse) Bu şiddetli isteklerinizi yaşadıkten sonra kendinizi utanmış hisseders misiniz?	Hayır	3	5,9
	Evet	2	3,9
Kontrolünüzü kaybettiğinizi hissettiğiniz veya sizi zor duruma sokan tekrarlayan cinsel davranışlarla meşgul olurs musunuz?	Hayır	48	94,1
	Evet	3	5,9
(Evetse) Yukarıdaki davranışlarla ilgili düşünceler sık sık zihninize giriyor mu?	Hayır	2	3,9
	Evet	1	2,0
Evetse) Bu davranışlarla meşgul olmaya karşı direnmeyi denediniz mi?	Hayır	2	3,9
	Evet	1	2,0
(Evetse) Bu davranışlarla meşgul olduğunuzda bu durum kendinizi iyi veya kötü hissetmenize neden olur mu?	Hayır	2	3,9
	Evet	1	2,0
Bu davranışlarla meşgul olduktan sonra kendinizi utanmış hisseders misiniz?	Hayır	2	3,9
	Evet	1	2,0

Hastaların Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)’ne verdikleri cevaplar Tablo 4.3’te sunulmuştur.

“Siz ya da başkaları çok fazla cinsel ilişki ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü?” sorusuna %19,6’sı evet cevabı vermiştir.

“Seks hakkında çok fazla düşünür müsünüz/ düşünür müydünüz?” sorusuna %9,8’i evet cevabı vermiştir.

“Siz ya da başkaları sizin çok fazla alışveriş yapma ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü?” sorusuna %15,7’si evet cevabı vermiştir.

“Alışveriş yapmaya devam etmek için özellikle çaba gösterir misiniz/gösterir miydiniz?” sorusuna %9,8’i evet cevabı vermiştir.

“Siz ya da başkaları sizin çok fazla yemek yeme ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü?” sorusuna % 19,6’sı evet cevabı vermiştir.

“Aşırı derecede ya da size sıkıntı verecek kadar, yemek yeme için arzu ve istek duyuyor musunuz/ duyar mıydınız ya da yemeye çalışır mısınız?” sorusuna %19,6’sı evet cevabı vermiştir.

Siz ya da başkaları sizin aşağıdaki maddelerden biri ile çok fazla zaman harcadığınızı düşünür mü/ düşünür müydü?

Hastaların %13,7’si bazı özel beceriler, hobiler ya da diğer planlı faaliyetler ile %29,4’ü tekrar eden belirli basit motor aktiviteler ile %17,6’sı İstemli ya da belirli amacı olmayan yürüyüş ya da araba kullanma ile çok fazla zaman harcadığını düşünüyorlar/düşünüyorum cevabını vermiştir.

“Siz ya da başkaları (doktorunuz dahil) Parkinson ilaçlarından devamlı bir şekilde çok fazla aldığınızı düşünür mü/ düşünür müydü?” sorusuna %13,7’si evet cevabı vermiştir.

“Parkinson ilaçlarınızın kullanımını kontrol etmede güçlük çeker misiniz/ çeker miydiniz?” sorusuna %11,8’i evet cevabı vermiştir.

“Kompulsif yeme davranışı var mı?” sorusuna %21,6’sı evet cevabı vermiştir.

“Punding davranışı var mı?” sorusuna %5,9’u evet cevabı vermiştir.

“Hoarding davranışı var mı?” sorusuna %5,9’u evet cevabı vermiştir.

“Dopamin disregülasyon sendromu var mı?” sorusuna %11,8’i evet cevabı vermiştir.

“Hobizm var mı?” sorusuna %3,9’u evet cevabı vermiştir.

Sonuç olarak; araştırmada uygulanan Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)’ne göre 51 hastanın 1’inde (%2) kumar oynama ile ilgili, 10’unda (%19,6) cinsel ilişki ile ilgili, 8’inde (%15,7) alışveriş yapma ile ilgili, 12’sinde (%23,5) yemek yeme ile ilgili, 23’ünde (%45,1) diğer davranışlar ile ilgili 9’unda (17,6) ilaç kullanımı ile ilgili, 15’inde (%29,4) diğer dürtüsel bozukluk ile ilgili kompulsif davranışlar saptanmıştır.

Alanlarından herhangi birinden en az 2 puan alan hastalar o alana ait kompulsif davranışı olan hastalar olarak kabul edildiğinde ise; apomorfin kullanan Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğu prevalansı “kumar oynama” için %2.0 (n=1) “cinsel ilişki” için %9.8 (n=5), “alışveriş yapma” için %9.8 (n=5), “yemek yeme” için %15.7 (n=8) “diğer davranışlar” için %9.8 (n=5), “ilaç kullanımı” için %7.8 (n=4), diğer dürtüsel bozukluklar için %9.8 (n=5), toplamda ise %15.7 (n=8) olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)’ne verilen cevaplar

			n	%
KUMAR OYNAMA (n=1, %2.0)	Siz ya da başkaları çok fazla kumar oynama ile ilgili sorunuz olduğunı düşünür mü/düşünür müydü?	Hayır	50	98,0
		Evet	1	2,0
CİNSEL İLİŞKİ (n=5, %9.8)	Siz ya da başkaları çok fazla cinsel ilişki ile ilgili sorunuz olduğunı düşünür mü/düşünür müydü?	Hayır	41	80,4
		Evet	10	19,6
	Seks hakkında çok fazla düşünür müsünüz/ düşünür müydünüz?	Hayır	46	90,2
		Evet	5	9,8
ALİŞVERİŞ YAPMA (n=5, %9.8)	Siz ya da başkaları sizin çok fazla alışveriş yapma ile ilgili sorunuz olduğunı düşünür mü/düşünür müydü?	Hayır	43	84,3
		Evet	8	15,7
		Hayır	46	90,2

	Aalışveriş yapmaya devam etmek için özellikle çaba gösterir misiniz/ gösterir miydiniz?	Evet	5	9,8
YEMEK YEME (n=8, %15.7)	Siz ya da başkaları sizin çok fazla yemek yeme ile ilgili sorununuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü?	Hayır	41	80,4
		Evet	10	19,6
	Aşırı derecede ya da size sıkıntı verecek kadar, yemek yemek için arzu ve istek duyuyor musunuz/ duyar mıydınız ya da yemeye çalışır mısınız?	Hayır	41	80,4
		Evet	10	19,6
DİĞER DAVRANIŞLAR (n=5, %9.8)	Bazı özel beceriler, hobiler ya da diğer planlı faaliyetler	Hayır	44	86,3
		Evet	7	13,7
	Tekrar eden belirli basit motor aktiviteler	Hayır	36	70,6
		Evet	15	29,4
	İstemli ya da belirli amacı olmayan yürüyüş ya da araba kullanma	Hayır	42	82,4
		Evet	9	17,6
İLAÇ KULLANIMI (n=4, %7.8)	Siz ya da başkaları (doktorunuz dahil) Parkinson ilaçlarından devamlı bir şekilde çok fazla aldığınızı düşünür mü/ düşünür müydü?	Hayır	44	86,3
		Evet	7	13,7
	Parkinson ilaçlarınızın kullanımını kontrol etmede güçlük çeker misiniz/ çeker miydiniz?	Hayır	45	88,2
		Evet	6	11,8
DİĞER DÜRTÜSEL BOZUKLUK DEĞERLENDİRMESİ (n=5, %9.8)	Kompulsif yeme davranışı var mı?	Hayır	40	78,4
		Evet	11	21,6
	Punding davranışı var mı?	Hayır	48	94,1
		Evet	3	5,9
	Hoarding davranışı var mı?	Hayır	48	94,1
		Evet	3	5,9
	Dopamin disregülasyon sendromu var mı?	Hayır	45	88,2
		Evet	6	11,8
	Hobizm var mı?	Hayır	49	96,1
		Evet	2	3,9

	Başka bir kompulsif davranış var mı?	Hayır	51	100,0
		Evet	0	0,0
TOPLAM DÜRTÜSEL (n=8, %15.7)	Toplam	Hayır	43	84,3
		Evet	8	15,7

MMPI ve QUIP toplam puan ve alt ölçek puanları Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanları

	Ort±Ss	Median (min-maks)
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirmesi	0,78±2,24	0 (0-12)
MMPI - Kleptomani değerlendirmesi	0,02±0,14	0 (0-1)
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirmesi	0,02±0,14	0 (0-1)
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirmesi	0,24±0,81	0 (0-4)
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirmesi	0,69±2,21	0 (0-14)
MMPI - Toplam puan	1,75±4,13	0 (0-23)
QUIP - Kumar değerlendirmesi	0,02±0,14	0 (0-1)
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirmesi	0,29±0,64	0 (0-2)
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirmesi	0,25±0,63	0 (0-2)
QUIP - Yemek yeme değerlendirmesi	0,39±0,75	0 (0-2)
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirmesi	0,61±0,83	0 (0-5)
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirmesi	0,25±0,59	0 (0-2)
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirmesi	0,49±0,97	0 (0-4)
QUIP - Toplam puan	2,31±2,52	2 (0-10)

4.1. Çapraz Karşılaştırmalar

MMPI alışveriş yapma bozukluğu puanlarının erkek hastalarla ($0,79\pm2,57$) kadınlar arasında ($0,78\pm1,52$) benzer düzeyde olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.434$).

MMPI kleptomani puanlarının erkek hastalarda ($0,03\pm0,17$) kadın hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.460$).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının erkek hastalarda ($0,03\pm0,17$) kadın hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.460$).

MMPI kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının erkek hastalarda ($0,33\pm0,99$) kadın hastalara göre ($0,06\pm0,24$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.298$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanlarının erkek hastalarda ($0,97\pm2,71$) kadın hastalara göre ($0,17\pm0,38$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.434$).

MMPI toplam puanlarının erkek hastalarda ($2,15\pm4,93$) kadın hastalara göre ($1\pm1,88$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.480$).

QUIP kumar puanlarının erkek hastalarda ($0,03\pm0,17$) kadın hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.460$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının erkek hastalarda ($0,36\pm0,74$) kadın hastalara göre ($0,17\pm0,38$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.550$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının kadın hastalarda ($0,39\pm0,78$) erkek hastalara göre ($0,18\pm0,53$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.318$).

QUIP yemek yeme puanlarının erkek hastalarda ($0,42\pm0,75$) kadın hastalara göre ($0,33\pm0,77$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.497$).

QUIP diğer davranış puanlarının erkek hastalarda ($0,67\pm0,96$) kadın hastalara göre ($0,5\pm0,51$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=1,000$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının kadın hastalarda ($0,33\pm0,69$) erkek hastalara göre ($0,21\pm0,54$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.513$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının kadın hastalarda ($0,67\pm1,24$) erkek hastalara göre ($0,39\pm0,79$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.834$).

QUIP toplam puanlarının kadın hastalarda ($2,39\pm3,07$) erkek hastalara göre ($2,27\pm2,21$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.877$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet		
	Kadın (Ort±Ss)	Erkek (Ort±Ss)	<i>p</i>
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirmesi	0,78±1,52	0,79±2,57	0.434**
MMPI - Kleptomani değerlendirmesi	0±0	0,03±0,17	0.460**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirmesi	0±0	0,03±0,17	0.460**

MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirme	0,06±0,24	0,33±0,99	0.298**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirme	0,17±0,38	0,97±2,71	0.434**
MMPI - Toplam puan	1±1,88	2,15±4,93	0.480**
QUIP - Kumar değerlendirme	0±0	0,03±0,17	0.460**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirme	0,17±0,38	0,36±0,74	0.550**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirme	0,39±0,78	0,18±0,53	0.318**
QUIP - Yemek yeme değerlendirme	0,33±0,77	0,42±0,75	0.497**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirme	0,5±0,51	0,67±0,96	1,000**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirme	0,33±0,69	0,21±0,54	0.513**
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,67±1,24	0,39±0,79	0.834**
QUIP - Toplam puan	2,39±3,07	2,27±2,21	0.877*
*Independent samples T testi			
** Mann Whitney U Testi			

MMPI Alışveriş yapma bozukluğu puanlarının <55 yaş hastalarda (2,16±4,83), 55-64 yaş (0,35±0,63) ve ≥65 yaş hastalara göre (0,71±1,95) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.247).

MMPI kleptomani puanlarının 65 yaş ve üzeri hastalarda (0,03±1,18), <55 yaş (0±0) ve 55-64 yaş hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.732).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının **<55 yaş hastalarda (0,16±0,41)**, 55-64 yaş (0±0) ve ≥65 yaş hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**p=0.020**).

MMPI kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının <55 yaş hastalarda ($0,66\pm1,63$), 55-64 yaş ($0,07\pm0,26$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,23\pm0,76$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.331$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanlarının <55 yaş hastalarda ($1,5\pm1,76$), 55-64 yaş (0 ± 0) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,84\pm2,7$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.322$).

MMPI toplam puanlarının <55 yaş hastalarda ($4,50\pm3,83$), 55-64 yaş ($0,42\pm0,75$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($1,81\pm4,37$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.128$).

QUIP kumar puanlarının **<55 yaş hastalarda ($0,16\pm0,41$)**, 55-64 yaş (0 ± 0) ve ≥ 65 yaş hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**$p=0.020$**).

QUIP cinsel ilişki puanlarının **<55 yaş hastalarda ($1,0\pm0,89$)**, 55-64 yaş (0 ± 0) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,29\pm0,64$) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (**$p=0.004$**).

QUIP alışveriş yapma puanlarının <55 yaş hastalarda ($0,50\pm0,83$), 55-64 yaş ($0,14\pm0,36$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,26\pm0,68$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.515$).

QUIP yemek yeme puanlarının <55 yaş hastalarda ($0,66\pm1,03$), 55-64 yaş ($0,28\pm0,72$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,39\pm0,72$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.590$).

QUIP diğer davranış puanlarının <55 yaş hastalarda ($1,00\pm1,09$), 55-64 yaş ($0,92\pm1,07$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,39\pm0,56$) daha yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.056$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının <55 yaş hastalarda ($0,33\pm0,81$), 55-64 yaş ($0,28\pm0,46$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($0,23\pm0,62$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.901$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının 65 yaş ve üzeri hastalarda ($0,61\pm1,15$) <55 yaş ($0,33\pm0,51$) ve 55-64 yaş hastalara göre ($0,28\pm0,61$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.536$).

QUIP toplam puanlarının <55 yaş hastalarda ($4,00\pm3,46$), 55-64 yaş ($1,92\pm1,73$) ve ≥ 65 yaş hastalara göre ($2,16\pm2,57$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.212$). (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının yaşa göre karşılaştırılması

	Yaş			<i>p</i>
	<55 yaş (n=6) (Ort±Ss)	55-64 yaş (n=14) (Ort±Ss)	≥ 65 yaş (n=31) (Ort±Ss)	
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirme	2,16±4,83	0,35±0,63	0,71±1,95	0.247*
MMPI - Kleptomani değerlendirme	0±0	0±0	0,03±1,18	0.732*
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirme	0,16±0,41	0±0	0±0	0.020*
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirme	0,66±1,63	0,07±0,26	0,23±0,76	0.331*
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirme	1,5±1,76	0±0	0,84±2,7	0.322*
MMPI - Toplam puan	4,50±3,83	0,42±0,75	1,81±4,37	0.128*
QUIP - Kumar değerlendirme	0,16±0,41	0±0	0±0	0.020*
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirme	1,0±0,89	0±0	0,29±0,64	0.004*

QUIP - Alışveriş yapma değerlendirme	0,50±0,83	0,14±0,36	0,26±0,68	0.515*
QUIP - Yemek yeme değerlendirme	0,66±1,03	0,28±0,72	0,39±0,72	0.590*
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirme	1,00±1,09	0,92±1,07	0,39±0,56	0.056*
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirme	0,33±0,81	0,28±0,46	0,23±0,62	0.901*
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,33±0,51	0,28±0,61	0,61±1,15	0.536*
QUIP - Toplam puan	4,00±3,46	1,92±1,73	2,16±2,57	0.212*
*Tek yönlü Varyans Analizi (Post hoc: Bonferroni)				

MMPI alışveriş yapma bozukluğu puanlarının evli hastalarda (0,86±2,39) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0,44±1,33) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.449).

MMPI kleptomani puanlarının evli hastalarda (0,02±0,15) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.643).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının evli hastalarda (0,02±0,15) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.643).

MMPI kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının evli hastalarda (0,29±0,89) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.233).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanlarının evli hastalarda (0,79±2,42) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0,22±0,44) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.931).

MMPI toplam puanlarının evli hastalarda ($1,98 \pm 4,46$) dul/boşanmış/bekar hastalara göre ($0,67 \pm 1,66$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.254$).

QUIP kumar puanlarının evli hastalarda ($0,02 \pm 0,15$) dul/boşanmış/bekar hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.643$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının evli hastalarda ($0,31 \pm 0,68$) dul/boşanmış/bekar hastalara göre ($0,22 \pm 0,44$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.972$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının evli hastalarda ($0,26 \pm 0,63$) dul/boşanmış/bekar hastalara göre ($0,22 \pm 0,67$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.725$).

QUIP yemek yeme puanlarının dul/boşanmış/bekar hastalarda ($0,44 \pm 0,88$) evli hastalara göre ($0,38 \pm 0,73$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.973$).

QUIP diğer davranış puanlarının evli hastalarda ($0,62 \pm 0,85$) dul/boşanmış/bekar hastalara göre ($0,56 \pm 0,73$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.967$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının dul/boşanmış/bekar hastalarda ($0,56 \pm 0,88$) evli hastalara göre ($0,19 \pm 0,51$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.146$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının dul/boşanmış/bekar hastalarda ($0,78 \pm 1,09$) evli hastalara göre ($0,43 \pm 0,94$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.241$).

QUIP toplam puanlarının dul/boşanmış/bekar hastalarda ($2,78 \pm 2,49$) evli hastalara göre ($2,21 \pm 2,54$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.548$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının medeni duruma göre karşılaştırılması

	Medeni durum		<i>p</i>
	Evli (Ort±Ss)	Dul/Boşanmış/Bekar (Ort±Ss)	
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirme	0,86±2,39	0,44±1,33	0.449**
MMPI - Kleptomani değerlendirme	0,02±0,15	0±0	0.643**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirme	0,02±0,15	0±0	0.643**
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirme	0,29±0,89	0±0	0.233**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirme	0,79±2,42	0,22±0,44	0.931**
MMPI - Toplam puan	1,98±4,46	0,67±1,66	0.254**
QUIP - Kumar değerlendirme	0,02±0,15	0±0	0.643**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirme	0,31±0,68	0,22±0,44	0.972**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirme	0,26±0,63	0,22±0,67	0.725**
QUIP - Yemek yeme değerlendirme	0,38±0,73	0,44±0,88	0.973**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirme	0,62±0,85	0,56±0,73	0.967**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirme	0,19±0,51	0,56±0,88	0.146**
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,43±0,94	0,78±1,09	0.241**

QUIP - Toplam puan	2,21±2,54	2,78±2,49	0.548*
*Independent samples T testi			
** Mann Whitney U Testi			

MMPI alışveriş yapma bozukluğu puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda (1,03±2,85) lise (0,42±1,16) ve üniversite (0,5±0,71) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.450).

MMPI kleptomani puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda (0,03±0,19) lise (0±0) ve üniversite (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.684).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının eğitim durumu lise olan hastalarda (0,08±0,29) ortaokul ve altı (0±0) ve üniversite (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.197).

MMPI Kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının eğitim durumu lise olan hastalarda (0,42±1,16) ortaokul ve altı (0,21±0,77) ve üniversite (0,1±0,32) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.816).

MMPI Kompulsif cinsel davranış puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda (0,93±2,83) lise (0,58±1,16) ve üniversite (0,1±0,32) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.445).

MMPI toplam puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda (2,21±5,28) lise (1,5±2,07) ve üniversite (0,7±0,82) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.874).

QUIP kumar puanlarının eğitim durumu lise olan hastalarda ($0,08\pm0,29$) ortaokul ve altı (0 ± 0) ve üniversite (0 ± 0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.197$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının eğitim durumu lise olan hastalarda ($0,5\pm0,8$) ortaokul ve altı ($0,28\pm0,65$) ve üniversite ($0,1\pm0,32$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.341$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda ($0,28\pm0,7$) lise ($0,25\pm0,62$) ve üniversite ($0,2\pm0,42$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.966$).

QUIP yemek yeme puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda ($0,59\pm0,87$) lise ($0,25\pm0,62$) ve üniversite (0 ± 0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.071$).

QUIP diğer davranış puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda ($0,75\pm0,97$) lise ($0,52\pm0,74$) ve üniversite ($0,7\pm0,95$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.751$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının eğitim durumu üniversite olan hastalarda ($0,3\pm0,67$) ortaokul ve altı ($0,24\pm0,58$) ve lise ($0,25\pm0,62$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.973$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının eğitim durumu lise olan hastalarda ($0,08\pm0,29$) ortaokul ve altı ($0,69\pm1,11$) ve üniversite ($0,4\pm0,97$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.087$).

QUIP toplam puanlarının eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda ($2,59\pm2,85$) lise ($2,17\pm1,9$) ve üniversite ($1,7\pm2,21$) olan hastalara göre daha yüksek

olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.623) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının eğitim durumuna göre karşılaştırılması

	Eğitim durumu			
	Ortaokul ve altı (Ort±Ss)	Lise (Ort±Ss)	Üniversite (Ort±Ss)	<i>p</i>
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirmesi	1,03±2,85	0,42±1,16	0,5±0,71	0.450**
MMPI - Kleptomani değerlendirmesi	0,03±0,19	0±0	0±0	0.684**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirmesi	0±0	0,08±0,29	0±0	0.197**
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirmesi	0,21±0,77	0,42±1,16	0,1±0,32	0.816**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirmesi	0,93±2,83	0,58±1,16	0,1±0,32	0.445**
MMPI - Toplam puan	2,21±5,28	1,5±2,07	0,7±0,82	0.874**
QUIP - Kumar değerlendirmesi	0±0	0,08±0,29	0±0	0.197**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirmesi	0,28±0,65	0,5±0,8	0,1±0,32	0.341**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirmesi	0,28±0,7	0,25±0,62	0,2±0,42	0.966**

QUIP - Yemek yeme değerlendirme	0,59±0,87	0,25±0,62	0±0	0.071**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirme	0,52±0,74	0,75±0,97	0,7±0,95	0.751**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirme	0,24±0,58	0,25±0,62	0,3±0,67	0.973**
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,69±1,11	0,08±0,29	0,4±0,97	0.087**
QUIP - Toplam puan	2,59±2,85	2,17±1,9	1,7±2,21	0.623*
* Tek yönlü Varyans Analizi (^b Post hoc: Bonferroni)				
** Kruskal Wallis Testi (^a Post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi)				

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının çalışan hastalarda (0,25±0,5) çalışmayan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$).

QUIP kumar puanlarının çalışan hastalarda (0,25±0,5) çalışmayan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$).

MMPI alışveriş yapma bozukluğu puanlarının çalışmayan hastalarda (0,85±2,32) çalışan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.284$).

MMPI kleptomani puanlarının çalışmayan hastalarda (0,02±0,15) çalışan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.770$).

MMPI kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,26 \pm 0,85$) çalışan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.452$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,7 \pm 2,3$) çalışan hastalara göre ($0,5 \pm 0,58$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.222$).

MMPI toplam puanlarının çalışmayan hastalarda ($1,83 \pm 4,29$) çalışan hastalara göre ($0,75 \pm 0,96$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.889$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının çalışan hastalarda ($0,5 \pm 0,58$) çalışmayan hastalara göre ($0,28 \pm 0,65$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.188$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,28 \pm 0,65$) çalışan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.375$).

QUIP yemek yeme puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,43 \pm 0,77$) çalışan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.256$).

QUIP diğer davranış puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,62 \pm 0,85$) çalışan hastalara göre ($0,5 \pm 0,58$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=1,000$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,28 \pm 0,62$) çalışan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.342$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının çalışmayan hastalarda ($0,53 \pm 0,99$) çalışan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.189$).

QUIP toplam puanlarının çalışmayan hastalarda ($2,4\pm2,58$) çalışan hastalara göre ($1,25\pm1,26$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.384$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının çalışma durumuna göre karşılaştırılması

	Çalışma durumu		<i>p</i>
	Çalışmıyor (Ort±Ss)	Çalışıyor (Ort±Ss)	
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirmesi	0,85±2,32	0±0	0.284**
MMPI - Kleptomani değerlendirmesi	0,02±0,15	0±0	0.770**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirmesi	0±0	0,25±0,5	0.001**
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirmesi	0,26±0,85	0±0	0.452**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirmesi	0,7±2,3	0,5±0,58	0.222**
MMPI - Toplam puan	1,83±4,29	0,75±0,96	0.889**
QUIP - Kumar değerlendirmesi	0±0	0,25±0,5	0.001**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirmesi	0,28±0,65	0,5±0,58	0.188**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirmesi	0,28±0,65	0±0	0.375**
QUIP - Yemek yeme değerlendirmesi	0,43±0,77	0±0	0.256**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirmesi	0,62±0,85	0,5±0,58	1,000**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirmesi	0,28±0,62	0±0	0.342**

QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,53±0,99	0±0	0.189**
QUIP - Toplam puan	2,4±2,58	1,25±1,26	0.384*
*Independent samples T testi			
** Mann Whitney U Testi			

QUIP yemek yeme puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda (0,74±0,87) evre 3 (0,2±0,61) ve evre 5 (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (**p=0.015**).

MMPI alışveriş yapma bozukluğu puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 5 olan hastalarda (2±2,83) evre 3 (0,23±0,5) ve evre 4 (1,53±3,44) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.483).

MMPI kleptomani puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda (0,05±0,23) evre 3 (0±0) ve evre 5 (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.431).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 3 olan hastalarda (0,03±0,18) evre 4 (0±0) ve evre 5 (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.705).

MMPI Kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 3 olan hastalarda (0,07±0,25) evre 4 (0,53±1,26) ve evre 5 (0±0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.252).

MMPI Kompulsif cinsel davranış puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda (1,05±3,27) evre 3 (0,47±1,28) ve evre 5 (0,5±0,71) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.692).

MMPI toplam puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda ($3,16\pm6,33$) evre 3 ($0,8\pm1,35$) ve evre 5 ($2,5\pm3,54$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.759$).

OUIP kumar puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 3 olan hastalarda ($0,03\pm0,18$) evre 4 (0 ± 0) ve evre 5 (0 ± 0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.705$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 5 olan hastalarda ($0,5\pm0,71$) evre 3 ($0,3\pm0,65$) ve evre 4 ($0,26\pm0,65$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.628$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının Hoehn Yahr evre 5 olan hastalarda ($1\pm1,41$) evre 3 ($0,1\pm0,31$) ve evre 4 ($0,42\pm0,84$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.162$).

QUIP diğer davranış puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda ($0,63\pm0,83$) evre 3 ($0,6\pm0,86$) ve evre 5 ($0,5\pm0,71$) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.971$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda ($0,37\pm0,76$) evre 3 ($0,2\pm0,48$) ve evre 5 (0 ± 0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.692$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda ($0,89\pm1,29$) evre 3 ($0,27\pm0,64$) ve evre 5 (0 ± 0) olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.061$).

QUIP toplam puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesi evre 4 olan hastalarda ($3,32\pm3,15$) evre 3 ($1,7\pm1,86$) ve evre 5 ($2\pm2,83$) olan hastalara göre daha yüksek

olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.088) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının Hoehn Yahr Evrelemesine göre karşılaştırılması

	HYE			
	Evre 3 (Ort±Ss)	Evre 4 (Ort±Ss)	Evre 5 (Ort±Ss)	<i>p</i>
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirme	0,23±0,5	1,53±3,44	2±2,83	0.483**
MMPI - Kleptomani değerlendirme	0±0	0,05±0,23	0±0	0.431**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirme	0,03±0,18	0±0	0±0	0.705**
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirme	0,07±0,25	0,53±1,26	0±0	0.252**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirme	0,47±1,28	1,05±3,27	0,5±0,71	0.692**
MMPI - Toplam puan	0,8±1,35	3,16±6,33	2,5±3,54	0.759**
QUIP - Kumar değerlendirme	0,03±0,18	0±0	0±0	0.705**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirme	0,3±0,65	0,26±0,65	0,5±0,71	0.628**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirme	0,1±0,31	0,42±0,84	1±1,41	0.162**

QUIP - Yemek yeme değerlendirme	0,2±0,61	0,74±0,87	0±0	0.015**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirme	0,6±0,86	0,63±0,83	0,5±0,71	0.971**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirme	0,2±0,48	0,37±0,76	0±0	0.692**
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,27±0,64	0,89±1,29	0±0	0.061**
QUIP - Toplam puan	1,7±1,86	3,32±3,15	2±2,83	0.088*
* Tek yönlü Varyans Analizi (^b Post hoc: Bonferroni)				
** Kruskal Wallis Testi (^a Post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi)				

MMPI Alışveriş yapma bozukluğu puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda (0,93±3,08) intermitant olan hastalara göre (0,72±1,83) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.840).

MMPI kleptomani puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda (0,07±0,26) intermitant olan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.121).

MMPI patolojik kumar oynama puanlarının apormorfin uygulama şekli intermitant olan hastalarda (0,03±0,17) infüzyon olan hastalara göre (0±0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.519).

MMPI kompulsif hareket (Egzersiz) puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda (0,53±1,41) intermitant olan hastalara göre (0,11±0,32) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.712).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanlarının apormorfin uygulama şekli intermitant olan hastalarda ($0,78 \pm 2,51$) infüzyon olan hastalara göre ($0,47 \pm 1,3$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.851$).

MMPI toplam puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($2 \pm 4,42$) intermitant olan hastalara göre ($1,64 \pm 4,06$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.680$).

QUIP kumar puanlarının apormorfin uygulama şekli intermitant olan hastalarda ($0,03 \pm 0,17$) infüzyon olan hastalara göre (0 ± 0) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.519$).

QUIP cinsel ilişki puanlarının apormorfin uygulama şekli intermitant olan hastalarda ($0,33 \pm 0,68$) infüzyon olan hastalara göre ($0,2 \pm 0,56$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.473$).

QUIP alışveriş yapma puanlarının apormorfin uygulama şekli intermitant olan hastalarda ($0,28 \pm 0,66$) infüzyon olan hastalara göre ($0,2 \pm 0,56$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.744$).

QUIP yemek yeme puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($0,6 \pm 0,83$) intermitant olan hastalara göre ($0,31 \pm 0,71$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.112$).

QUIP diğer davranış puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($0,8 \pm 1,01$) intermitant olan hastalara göre ($0,53 \pm 0,74$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.396$).

QUIP ilaç kullanımı puanlarının apormorfin uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($0,4 \pm 0,74$) intermitant olan hastalara göre ($0,19 \pm 0,52$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.269$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanlarının apomorfın uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($0,53 \pm 1,06$) intermitant olan hastalara göre ($0,47 \pm 0,94$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.766$).

QUIP toplam puanlarının apomorfın uygulama şekli infüzyon olan hastalarda ($2,73 \pm 2,79$) intermitant olan hastalara göre ($2,14 \pm 2,42$) daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.448$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastalara ait Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanlarının Apomorfın uygulama şekline göre karşılaştırılması

	Apomorfın uygulama şekli		<i>p</i>
	İntermitant (Ort±Ss)	İnfüzyon (Ort±Ss)	
MMPI - Alışveriş yapma bozukluğu değerlendirmesi	0,72±1,83	0,93±3,08	0.840**
MMPI - Kleptomani değerlendirmesi	0±0	0,07±0,26	0.121**
MMPI - Patolojik kumar oynama değerlendirmesi	0,03±0,17	0±0	0.519**
MMPI - Kompulsif hareket (Egzersiz) değerlendirmesi	0,11±0,32	0,53±1,41	0.712**
MMPI - Kompulsif cinsel davranış değerlendirmesi	0,78±2,51	0,47±1,3	0.851**
MMPI - Toplam puan	1,64±4,06	2±4,42	0.680**
QUIP - Kumar değerlendirmesi	0,03±0,17	0±0	0.519**
QUIP - Cinsel ilişki değerlendirmesi	0,33±0,68	0,2±0,56	0.473**
QUIP - Alışveriş yapma değerlendirmesi	0,28±0,66	0,2±0,56	0.744**

QUIP - Yemek yeme değerlendirmesi	0,31±0,71	0,6±0,83	0.112**
QUIP - Diğer davranışlar değerlendirmesi	0,53±0,74	0,8±1,01	0.396**
QUIP - İlaç kullanımı değerlendirmesi	0,19±0,52	0,4±0,74	0.269**
QUIP - Diğer dürtüsel bozukluk değerlendirme	0,47±0,94	0,53±1,06	0.766**
QUIP - Toplam puan	2,14±2,42	2,73±2,79	0.448*
*Independent samples T testi			
** Mann Whitney U Testi			

4.2. Ölçekler Arasındaki İlişkiler

MMPI alışveriş yapma puanları ile MMPI kompulsif cinsel davranış puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.332$, $p=0.017$).

MMPI alışveriş yapma puanları ile MMPI toplam puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.687$, $p<0.001$).

MMPI alışveriş yapma puanları ile QUIP alışveriş yapma puanları arasında **pozitif yönde, mükemmel korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.866$, $p<0.001$).

MMPI alışveriş yapma puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.395$, $p=0.004$).

MMPI egzersiz yapma puanları ile MMPI toplam puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.499$, $p<0.001$).

MMPI egzersiz yapma puanları ile QUIP yemek yeme puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.392$, $p=0.004$).

MMPI egzersiz yapma puanları ile QUIP diğer davranış puanları arasında **pozitif yönde, düşük ve önemsiz korelasyon** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.280$, $p=0.046$).

MMPI egzersiz yapma puanları ile QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.396$, $p=0.004$).

MMPI egzersiz yapma puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede** kuvvetli ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.374$, $p=0.007$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanları ile MMPI toplam puanları arasında **pozitif yönde, çok iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.739$, $p<0.001$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanları ile QUIP cinsel ilişki puanları arasında **pozitif yönde, mükemmel korelasyon** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.949$, $p<0.001$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanları ile QUIP alışveriş yapma puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.428$, $p=0.002$).

MMPI kompulsif cinsel davranış puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.525$, $p<0.001$).

MMPI toplam puanları ile QUIP cinsel ilişki puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.673$, $p<0.001$).

MMPI toplam puanları ile QUIP alışveriş yapma puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.629$, $p<0.001$).

MMPI toplam puanları ile QUIP yemek yeme puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.306$, $p=0.029$).

MMPI toplam puanları ile QUIP diğer davranış puanları arasında **pozitif yönde, düşük ve önemsiz korelasyon** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.299$, $p=0.033$).

MMPI toplam puanları ile QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanları arasında **pozitif yönde, düşük ve önemsiz korelasyon** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.288$, $p=0.040$).

MMPI toplam puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.627$, $p<0.001$).

QUIP cinsel ilişki puanları ile QUIP alışveriş yapma puanları arasında **pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.336$, $p=0.016$).

QUIP cinsel ilişki puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.459$, $p=0.001$).

QUIP alışveriş yapma puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.451$, $p=0.001$).

QUIP yemek yeme puanları ile QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanları arasında **pozitif yönde, çok iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.745$, $p<0.001$).

QUIP yemek yeme puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.634$, $p<0.001$).

QUIP diğer davranış puanları ile QUIP ilaç kullanımı puanları arasında **pozitif yönde, düşük ve orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.358$, $p=0.010$).

QUIP diğer davranış puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.601$, $p<0.001$).

QUIP ilaç kullanımı puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.424$, $p=0.002$).

QUIP diğer dürtüsel bozukluk puanları ile QUIP toplam puanları arasında **pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli** ve **istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,617$ $p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI) ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP) toplam puan ve alt ölçek puanları arasındaki doğrusal ilişki (korelasyon)

		MMPI alışveri ş yapma	MMP I klepto mani	MMPI patoloji k kumar oynama	MMPI egzersiz yapma	MMPI kompulsif cinsel davranış	MMPI toplam	QUIP kumar oynama	QUIP cinsel ilişki	QUIP alışve riş yapm a	QUIP yemek yeme	QUIP diğer davranışla r	QUIP ilaç kullanı mı	QUIP diğer dürtüsel bozukluk
MMPI kleptomani	r	-,074												
	p	,608												
	N	51												
MMPI patolojik kumar oynama	r	-,074	-,020											
	p	,608	,889											
	N	51	51											
MMPI egzersiz	r	,275	-,052	-,052										
	p	,051	,719	,719										
	N	51	51	51										
MMPI kompulsif cinsel davranış	r	,332*	-,074	,241	,108									
	p	,017	,608	,088	,451									
	N	51	51	51	51									
MMPI toplam	r	,687**	,098	,159	,499**	,739**								
	p	,000	,492	,266	,000	,000								
	N	51	51	51	51	51								
QUIP kumar oynama	r	-,074	-,020	1,000**	-,052	,241	,159							
	p	,608	,889		,719	,088	,266							
	N	51	51	51	51	51	51							
	r	,240	-,069	,250	-,018	,949**	,673**	,250						

QUIP cinsel ilişki	P	,090	,628	,077	,898	,000	,000	,077						
	N	51	51	51	51	51	51	51						
QUIP alışveriş yapma	r	,866**	-,061	-,061	,203	,428**	,629**	-,061	,336*					
	P	,000	,672	,672	,154	,002	,000	,672	,016					
	N	51	51	51	51	51	51	51	51					
QUIP yemek yeme	r	,114	,201	-,078	,392**	,170	,306*	-,078	,084	,194				
	P	,427	,157	,587	,004	,233	,029	,587	,559	,173				
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51				
QUIP diğer davranışla r	r	,225	-,124	,124	,280*	,157	,299	,124	,069	,162	,153			
	P	,113	,385	,385	,046	,272	,033	,385	,629	,257	,283			
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51			
QUIP ilaç kullanımı	r	,023	-,065	-,065	,208	,010	,061	-,065	-,099	,082	,149	,358*		
	P	,873	,650	,650	,144	,943	,672	,650	,488	,569	,297	,010		
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51		
QUIP diğer dürtüsel bozukluk	r	,125	,186	-,090	,396	,179	,288*	-,090	,122	,132	,745**	,166	,078	
	P	,383	,191	,530	,004	,210	,040	,530	,395	,356	,000	,244	,586	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	
QUIP toplam	r	,395**	,020	,088	,374**	,525**	,627**	,088	,459**	,451**	,634**	,601**	,424**	,617
	P	,004	,891	,537	,007	,000	,000	,537	,001	,001	,000	,000	,002	,000
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
* Spearman Korelasyon Analizi														

5. TARTIŞMA

Kesitsel tipte planlanmış olan bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine rutin kontrolleri için 01 Haziran 2021 ve 01 Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üzeri, Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 3 ve daha ileri evrede olup Apomorfin kullanan Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirilmiş, ileri evre Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının görülme sıklığını ortaya koymak amacıyla hastalara yüzyüze görüşme tekniği ile araştırmacılar tarafından geliştirilen bir sosyo-demografik ve klinik veri formunun yanısıra Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu ölçeği ile Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi uygulanmıştır. Literatürde Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarını ortaya koyan çalışmalar bulunmakla birlikte, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu ile Hoehn ve Yahr evresine ve özellikle subkutan apomorfin infüzyonu ile subkutan intermittant apomorfin kullanımı arasında dürtü kontrol bozukluklarının durumunu değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu durum çalışmanın planlanmasında etkili olmuştur.

Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) veya dürtüsel-kompulsif davranışlar (DKD), kişinin kendisine veya başkalarına zarar veren bir eylemi gerçekleştirme dürtüsünü engelleyemediğini gösterir. (151) Kuzey ve Latin Amerika, Asya ve Avrupa'da yapılan birçok çalışmada Parkinson hastalığındaki Dürtü kontrol bozukluğu prevalansının kültürden kültüre değişmekle birlikte %6-43 arasında olduğu bildirilmiştir (152-160). Parkinson hastaları üzerinde 3090 hastayı kapsayan şimdiye kadar yapılmış en büyük Dürtü kontrol bozukluğu çalışmasında (ABD ve Kanada'daki DOMINION çalışması), 6 aylık prevalansın %13.6 olduğu bildirilmiştir (154). Çalışmamızda apomorfin kullanan Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğu toplam prevalansı %15.7 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Dürtü kontrol bozukluğu ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika'da Parkinson hastalarında patolojik kumar oynama (%5) en yaygın DKB çeşidi iken, Çin'de kompulsif ilaç kullanımı (%11,3), Hindistan'da punding (%12,4) ve hiperseksüalite (%11,04), Finlandiya'da hiperseksüalite, Danimarka'da hobi ve punding ön plana çıkmaktadır. DKB veya DKD türünün yaygınlığı kültürel, dini ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenebilir; örneğin, halka açık kumar oynama veya kumarhane ziyareti sosyal olarak kabul edilen bir gelenek olmadığı için patolojik kumar oynama Hindistan ve Çin'de daha az yaygın olduğundan bu ülkelerde daha az rapor ediliyor olabilir (152, 154, 160-162). Ülkemizde Parkinson hastalarındaki dürtü kontrol bozukluklarıyla ilgili son dönemde yapılan 2 farklı tez çalışmasının ilkinde Özşahin S. dopaminerjik tedavi altındaki 60 hastanın 11'inde (prevalans %18.3) DKB olduğunu, kompulsif yemek yeme için prevalans %10 iken, hiperseksüalite için %6.6, patolojik kumar oynama için %5, kompulsif alışveriş için %1.6 ve punding için % 10 olduğunu bildirmiştir. (163). Parkinson hastalarındaki karar verme becerileri ile dürtü kontrol bozuklukları arasındaki ilişkinin incelendiği diğer bir tez çalışmasında Yıldırım E. inceledikleri 39 Parkinson hastasının 2'sinde (%5,1) kumar oynama ile ilgili, 3'ünde (%7,7) cinsel davranışla ilgili, 1'inde alışveriş yapma (%2,6), 2'sinde (%5,1) diğer davranışlar (punding, yeni hobi edinme gibi) ve 2'sinde (%5,1) ilaç kullanımı ile ilgili kompulsif davranışlar olduğunu saptamıştır (164). Çalışmamızda “kumar oynama” için prevalans %2.0 iken, “cinsel ilişki” için %9.8, “alışveriş yapma” için %9.8, “yemek yeme” için %15.7 “diğer davranışlar” için %9.8, “ilaç kullanımı” için %7.8 ve diğer dürtüsel bozukluklar için %9.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da kendi kültürümüzde yapılan diğer çalışmalara benzer olarak yemek yeme ve cinsel davranışla ilgili DKB'lerin ön plana çıktığı söylenebilir.

Parkinson hastalığında dürtüsel-kompulsif davranışlar genellikle şu dört ana bozukluktan birini gösterir: patolojik kumar, hiperseksüalite, zorlayıcı yeme ve aşırı satın alma/alışveriş. Oysa punding, dopamin düzensizliği sendromu (DDS), istifleme (hoarding) ve hobizm gibi yakından ilişkili bazı fenomenlerin de genellikle bu geniş başlık altında yer alması gerektiği, dürtüsel-kompulsif davranış yaygınlığının %25'ten fazla olabileceği bildirilmektedir (151, 161). Biz de bu durumdan hareketle çalışmamızda QUIP ölçeğine ek olarak diğer dürtüsel

bozukluklar alt başlığı ile yaptığımız incelemede 11 hastada (%21.6) Kompulsif yeme davranışı, 3 hastada (%5.9) Punding, 3 hastada (%5.9) Hoarding (istifleme), 6 hastada (%11.8) Dopamin disregülasyon sendromu ve 2 hastada (%3.9) Hobizm bulunduğunu saptadık. Apomorfin kullanan Parkinson hastalarında diğer dürtüsel bozukluklardan kompulsif yeme davranışının öne çıktığı söylenebilir.

Yapılan son çalışmalar, genç, evli olmayan, erkek hastalarda ve hastalık süresi daha uzun olan hastalarda DKB'nin daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. [151, 154, 160-162]. Yıldırım E.'nin yaptığı çalışmada başlangıç yaşı düştükçe dürtü kontrol bozukluklarının (özellikle kumar davranışı, diğer kompulsif davranışlar ve toplam puanın) arttığı bildirilmektedir (164). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde <55 yaş hastalarda patolojik kumar oynama puanları ve cinsel ilişki puanları anlamlı olmak üzere alışveriş yapma, yemek yeme, ilaç kullanımı, diğer davranış ile toplam DKB puanlarının daha yüksek olduğu, ancak diğer dürtüsel bozukluk puanlarının anlamlı olmasa da 65 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca patolojik kumar oynama, cinsel ilişki, alışveriş yapma ve diğer davranış puanlarının evlilerde; yemek yeme, ilaç kullanımı, diğer dürtüsel bozukluk puanları ile toplam puanların ise dul/boşanmış/bekar hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Olumsuz uyuşturucu olayı raporlarının 10 yıllık süre boyunca incelendiği 1580 dürtü kontrol bozukluğu hastasında ortalama yaş 55 (çeyrekler arası aralık 46-63 yıl) ve hastaların %65.8'inin erkek, en sık DKB'nin patolojik kumar oynama (%39.7), bundan sonra sırasıyla hiperseksüalite (%29.4), kompulsif alışveriş (%12.8) ve poriomani (%7.9) olduğu bildirilmiştir (161, 165). Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'daki çalışmalarda kadın hastalar arasında kompulsif alışveriş daha sık olduğu görülürken, erkek hastaların hiperseksüalite ve yeme bozukluklarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (161). Çalışmamızda patolojik kumar oynama puanları, cinsel ilişki puanları ile yemek yeme ve diğer davranış puanlarının erkeklerde; alışveriş yapma, ilaç kullanımı ve diğer dürtüsel bozukluk puanları ile toplam QUIP puanlarının ise kadınlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Parkinson hastalığına sahip erkeklerde dürtü kontrol bozukluğu olarak patolojik kumar ve hiperseksüalite daha sık görülürken, kadınlarda aşırı alışveriş daha yaygındır.

Çalışmamızda patolojik alışveriş yapma, yemek yeme ve diğer davranış puanları ile toplam QUIP puanlarının ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip hastalarda; kumar oynama puanları, cinsel ilişki, ilaç kullanımı ve diğer dürtüsel bozukluk puanlarının ise eğitim durumu lise ve üzeri olan hastalarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Yıldırım E.'nin tez çalışmasında eğitim yılı arttıkça cinsel davranışlardaki kompulsif davranışların da pozitif yönde arttığı, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (164).

Nigrostriatal, mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yollar, Parkinson hastalarında DKB'nin patogeneğinde çok önemli bir rol oynar. Dopamin agonistlerinin uzun süreli kullanımı, Dopamin-2 (D2) reseptör ekspresyonunun downregülasyonu ile sonuçlanır (161). Sonuç olarak, Parkinson hastaları yeterli ödülleri elde etmek için normal uyaranlardan daha fazlasını ararlar. Ayrıca, ödül ve duyguları kontrol eden nukleus akumbens alanı da dahil olmak üzere limbik alan daha fazla sayıda D3 reseptörü içerir. Apomorfine gibi dopamin agonisti ilaçlar, tercihen D3 reseptörleri üzerinde etki gösterirken, levodopa D1/D2 reseptörlerini hedefler. D1/D2 reseptörleri kaudat çekirdek ve putamenlerde bol miktarda bulunur. Kaudat çekirdek ve putamenin dürtü kontrolü ve ödül arama davranışlarında önemli bir rolü yoktur, bu nedenle levodopa daha az DKB riski oluşturur. İkinci olası neden, daha fazla tonik dopamin salınımı ve azalmış fazik salınımıdır. Satın alma çılgınlığı gibi daha büyük belirsizlik içeren herhangi bir eylem, tonik dopamin salınımını tetikler, ancak bir ödül beklendiğinde dopaminin fazik salınımı gerçekleşir. Bu fazik dopamin salınımı, ödül verilmediğinde baskılanır. Dopaminin daha fazla tonik salınımı, göreceli bir dopamin açığına ve ödül hissinin azalmasına yol açacaktır (166). Nitekim yapılan çalışmalar da dopamin agonisti kullanan Parkinson hastalarında DKB prevalansının artmış olduğunu göstermektedir. Özşahin S. tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniğinde Mart 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında izlenen 60 idiyoPATİK Parkinson hastası üzerinde yapılan prospektif bir tez çalışmasında dopamin agonisti kullanan 38 hastadan 10 tanesinde (%26.2) DKB görülürken, bu oran dopamin agonisti kullanmayanlarda sadece %4.5 olarak bulunmuş, dopamin agonisti

kullanan grupta DKB görülme ihtimalinin, kullanmayan gruba göre 7.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (p=0.043, OR: 7,500 (0,889-63,242) (163).

Parkinson hastalarında apomorfinin intravenöz uygulamadan 3 dk. veya subkutan uygulamadan 5 dk. sonra motor fonksiyonu iyileştirdiği görülür. Etki süresi hem doza hem de ilacın uygulama şekline bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 30–90 dakika olup etki başlangıcı hızlıdır ancak etki süresi kısadır. Apomorfinin absorpsiyonu, dağılım hacmi, plazma klirensi ve yarı ömrü subkutan enjeksiyon, subkutan infüzyon ve intravenöz infüzyon için benzerdir; ancak emilim hastadan hastaya değişir. Subkutan absorpsiyon, enjeksiyon bölgesi, derinin durumu, enjeksiyon hacmi ve derinliği ve nodül varlığı gibi faktörlerden etkilense de tedavide subkutan yol tercih edilmektedir (167). Todorova A. ve ark.nın yaptığı üç yıllık bir klinik gözlemsel çalışmada, apomorfin infüzyonu ile klinik olarak anlamlı yeni DKB gelişimi insidansının %9.7 olduğu bildirilmiştir (168). García Ruiz PJ. ve ark tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama 20 aylık takiplerde, uzun süreli apomorfin ile tedavi edilen 82 hastada apomorfin infüzyon terapisine sekonder %8 oranında DKB geliştiği, sadece bir hastada (%1.2) hiperseksüalite bozukluğu olduğu bildirilmiştir (169). Martinez-Martin ve ark., çok merkezli açık etiketli (open-label) prospektif bir çalışmada, apomorfin infüzyonundan sonra 43 hastadan sadece 4'ünde (%9.3) DKB geliştiği ve hiçbirinin tedavinin kesilmesine gerek olmadığını bildirmiştir (170). Diğer agonistlere göre karşılaştırıldığında apomorfine bağlı DKB'nin daha az oranda görüldüğü, özellikle D3 reseptör afinitesi yüksek olan (pramipeksol ve ropinirol) dopamin agonistleri ile DKB'nin daha sık ilişkili olduğu bildirilmektedir. Moore ve arkadaşları tarafından yapılan ve Amerikan ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) Advers Olay Raporlama Sisteminden 2003-2012 yılları arasına ait 10 yıllık verilerin retrospektif olarak elde edildiği bir çalışmada, 2,7 milyon ciddi yerli ve yabancı advers ilaç olay raporundan 1580'inde dürtü kontrol bozukluğu tespit edildiği, bunların ise %44.9'unun dopamin reseptör agonisti ilaçlarla güçlü bir ilişki içinde olduğu, en yüksek hızların D3 reseptörüne afinitesi yüksek olan pramipeksol (%25.9) ve ropinirol (%11.9) ilaçlarına ait olduğu; apomorfinin pramipeksol, ropinirol, kabergolin ve bromokriptine kıyasla en az sıklıkla DKB ile ilişkili agonist ajan olduğu bildirilmiştir (165). Bu kapsamda sadece apomorfin kullanan Parkinson hastaları

üzerinde yapılan çalışmamızda da ilacın uygulanma şekline göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; yemek yeme, diğer davranış, ilaç kullanımı, diğer dürtüsel bozukluk ile toplam DKB puanlarının uygulama şekli infüzyon olan hastalarda intermitanta göre daha yüksek olduğu, patolojik kumar oynama, cinsel ilişki ve alışveriş yapma puanlarının ise uygulama şekli intermitant olan hastalarda infüzyona göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamı olmadığı saptanmıştır. Apomorfin infüzyonu daha az sıklıkta DKB görülmesi hususunda umut verici olarak görünse de, DKB oluşumunda veya tedavisindeki rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (166).



6. SONUÇLAR

Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (MMPI)'ne göre toplam 51 hastanın 11'inde (%21,6) alışveriş yapma bozukluğu ile ilgili, 1'inde (%2) kleptomani ile ilgili, 1'inde (%2) patolojik kumar oynama ile ilgili, 6'sında (%11,8) kompulsif hareket (egzersiz) ile ilgili, 11'inde (%21,6) kompulsif cinsel davranış ile ilgili kompulsif davranışlar olduğu saptanmıştır.

Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)'ne göre ise toplam 51 hastanın 1'inde (%2) kumar oynama ile ilgili, 10'unda (%19,6) cinsel ilişki ile ilgili, 8'inde (%15,7) alışveriş yapma ile ilgili, 12'sinde (%23,5) yemek yeme ile ilgili, 23'ünde (%45,1) diğer davranışlar ile ilgili 9'unda (17,6) ilaç kullanımı ile ilgili, 15'inde (%29,4) diğer dürtüsel bozukluk ile ilgili kompulsif davranışlar saptanmıştır.

Alanlarından herhangi birinden en az 2 puan alan hastalar o alana ait kompulsif davranışı olan hastalar olarak kabul edildiğinde ise; apomorfin kullanan Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğu prevalansı “kumar oynama” için %2.0 (n=1) “cinsel ilişki” için %9.8 (n=5), “alışveriş yapma” için %9.8 (n=5), “yemek yeme” için %15.7 (n=8) “diğer davranışlar” için %9.8 (n=5), “ilaç kullanımı” için %7.8 (n=4), diğer dürtüsel bozukluklar için %9.8 (n=5), toplamda ise %15.7 (n=8) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda yaşa göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI ölçeği için yalnızca patolojik kumar oynama puanları anlamlı olmak üzere alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani, kompulsif hareket (egzersiz) ve cinsel davranış puanları ile toplam MMPI puanlarının <55 yaş hastalarda diğer daha büyük yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bazı noktalarda benzerlikler olmakla birlikte QUIP ölçeği için ise patolojik kumar oynama puanları ve cinsel ilişki puanları anlamlı olmak üzere alışveriş yapma, yemek yeme, ilaç kullanımı, diğer davranış ile toplam QUIP puanlarının <55 yaş hastalarda daha yüksek olduğu,

ancak diğ er dürtüsel bozukluk puanlarının anlamlı olmasa da 65 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI  l eği için alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani, patolojik kumar oynama kompulsif hareket (egzersiz) ve cinsel davranış puanları ile toplam MMPI puanlarının erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. QUIP  l eği için ise patolojik kumar oynama puanları, cinsel ilişki puanları ile yemek yeme ve diğ er davranış puanlarının erkeklerde, alışveriş yapma, ilaç kullanımı ve diğ er dürtüsel bozukluk puanları ile toplam QUIP puanlarının ise kadınlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda medeni duruma göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI  l eği için alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani, patolojik kumar oynama kompulsif hareket (egzersiz) ve cinsel davranış puanları ile toplam MMPI puanlarının evli hastalarda dul/boşanmış/bekar hastalara göre yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. QUIP  l eği için ise patolojik kumar oynama puanları, cinsel ilişki, alışveriş yapma ve diğ er davranış puanlarının evlilerde, yemek yeme, ilaç kullanımı, diğ er dürtüsel bozukluk puanları ile toplam QUIP puanlarının ise dul/boşanmış/bekar hastalarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda eğitim durumuna göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI  l eği için alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani ve cinsel davranış puanları ile toplam MMPI puanlarının ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip hastalarda, patolojik kumar oynama ve kompulsif hareket (egzersiz) puanlarının ise eğitim durumu lise ve üzeri olan hastalarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. QUIP  l eği için ise patolojik alışveriş yapma, yemek yeme ve diğ er davranış puanları ile toplam QUIP puanlarının ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip hastalarda, kumar oynama puanları, cinsel ilişki, ilaç kullanımı ve diğ er dürtüsel bozukluk puanlarının ise

eğitim durumu lise ve üzeri olan hastalarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda çalışma durumuna göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI ölçeği için patolojik kumar oynama puanlarının çalışan hastalarda çalışmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, bununla birlikte alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani, kompulsif hareket (egzersiz) ve cinsel davranış puanları ile toplam MMPI puanlarının ise çalışmayan hastalarda çalışanlara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlenmiştir. QUIP ölçeği için ise patolojik kumar oynama ve cinsel ilişki puanlarının çalışan hastalarda çalışmayanlara göre yüksek olduğu (sadece kumar oynama anlamlı), alışveriş yapma, yemek yeme, diğer davranış, ilaç kullanımı, diğer dürtüsel bozukluk ile toplam QUIP puanlarının çalışmayan hastalarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda apormorfin uygulanma şekline göre yapılan karşılaştırmalara bakıldığında; MMPI ölçeği için uygulama şekli infüzyon olan hastalarda alışveriş yapma bozukluğu, kleptomani, kompulsif hareket (egzersiz) ve toplam MMPI puanlarının uygulama şekli intermitant olanlara göre daha yüksek olduğu, bununla birlikte patolojik kumar oynama ve cinsel davranış puanlarının ise uygulama şekli intermitant olan hastalarda infüzyona göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlenmiştir. QUIP ölçeği için ise, yemek yeme, diğer davranış, ilaç kullanımı, diğer dürtüsel bozukluk ile toplam QUIP puanlarının uygulama şekli infüzyon olan hastalarda intermitanta göre daha yüksek olduğu, patolojik kumar oynama, cinsel ilişki ve alışveriş yapma puanlarının ise uygulama şekli intermitant olan hastalarda infüzyona göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı saptanmıştır.

MMPI ve QUIP ölçeklerinin Parkinson hastalarında dürtüsel bozukluk alanlarından alışveriş yapma puanları ile cinsel davranış puanlarının pozitif yönde, mükemmel bir korelasyon ortaya koydukları,

MMPI ve QUIP ölçeklerinin toplam puanlar açısından pozitif yönde, iyi derece bir korelasyon ortaya koydukları saptanmıştır.

QUIP ölçeğine göre dürtüsel kontrol bozukluğu alanlarından yemek yeme puanları ile diğer dürtüsel bozukluk puanlarının pozitif yönde, çok iyi derecede ve anlamlı bir korelasyon ortaya koyduğu saptanmıştır.



7. ÖZETLER

7.1. Türkçe Özet

Parkinson hastalığında apomorfin kullanan hastalarda dürtü kontrol bozukluğu

Bu çalışmada, Apomorfin kullanan ileri evre Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının görülme sıklığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Kesitsel tipte planlanmış olan bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine rutin kontrolleri için 01 Haziran 2021 ve 01 Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üzeri, Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 3 ve daha ileri evrede olup Apomorfin kullanan Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirilmiş, ileri evre Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının görülme sıklığını ortaya koymak amacıyla hastalara yüzyüze görüşme tekniği ile araştırmacılar tarafından geliştirilen bir sosyo-demografik ve klinik veri formunun yanı sıra Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu ölçeği ile Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi uygulanmıştır.

Apomorfin kullanan Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğu prevalansı “kumar oynama” için %2.0 (n=1) “cinsel ilişki” için %9.8 (n=5), “alışveriş yapma” için %9.8 (n=5), “yemek yeme” için %15.7 (n=8) “diğer davranışlar” için %9.8 (n=5), “ilaç kullanımı” için %7.8 (n=4), diğer dürtüsel bozukluklar için %9.8 (n=5), toplamda ise %15.7 (n=8) olarak bulunmuştur. MMPI ve QUIP ölçeklerinin alışveriş yapma, cinsel davranış ve toplam puanlar açısından iyi bir korelasyon ortaya koydukları saptanmıştır.

Çalışmamızdan edinilen veriler, Apomorfin kullanan hastalarda dürtü kontrol bozukluklarının daha genç yaştaki (<55 yaş) hastalarda ve özellikle yemek yeme alanında ön plana çıktığını göstermektedir. Parkinson hastalarında yaşam kalitesini etkileyen dürtüsel bozuklukların takibi ve iyileştirici müdahaleler yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, Dürtü kontrol bozukluğu, Apomorfin

7.1. İngilizce Özet

Impulse control disorder in patients using apomorphine in Parkinson's disease

In this study, it was aimed to reveal the incidence of impulse control disorders in advanced Parkinson's patients using apomorphine.

This cross-sectional study was carried out on Parkinson's patients who were 18 years of age and older, were 3 or more according to Hoehn and Yahr staging and were using Apomorphine, who applied to the Neurology Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine for their routine controls between 01 June 2021 and 01 June 2022. In order to reveal the prevalence of impulse control disorders in patients with advanced Parkinson's disease, a socio-demographic and clinical data form developed by the researchers using face-to-face interview technique, as well as the Minnesota Impulse Control Disorder Scale and Impulsive Disorder Questionnaire in Parkinson's Disease (QUIP)

The prevalence of impulse control disorder in Parkinson's patients using apomorphine was 2.0% (n=1) for "gambling", 9.8% (n=5) for "sexual intercourse", 9.8% (n=5) for "shopping", and "eating". For "other behaviors", 9.8% (n=5), for "drug use" 7.8% (n=4), for other impulsive disorders 9.8% (n=5), for a total of 15.7% (n=8) was found. It was determined that the MMPI and QUIP scales showed good correlations in terms of shopping, sexual behavior and total scores.

The data obtained from our study show that impulse control disorders come to the fore in younger patients (<55 years) and especially in the field of eating. It is important to follow up the impulsive disorders that affect the quality of life in Parkinson's patients and to make remedial interventions.

Keywords: Parkinson, Impulse control disorder, Apomorphine

8. KAYNAKLAR

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124(8):901–5.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17013.
3. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59:591.
4. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS drugs.* 2019 Sep;33(9):905-18.
5. Stibe CMH, Kempster PA, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinsonian on-off oscillations. *Lancet.* 1988;331(8582):403–6.
6. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine—A non-motor perspective. *Parkinsonism & related disorders.* 2016;33:S28-35.
7. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharmacy and therapeutics.* 2015;40(8):504.
8. Mayo Clinic. Parkinson Disease; 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc20376055>. Erişim Tarihi: 10.12.2021.
9. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000;47(4 Suppl 1):S2–9;discussion S–11.

10. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76.
11. Erer Özbek S, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A. Hareket bozukluklarının Bursa ili Orhangazi ilçesinde görülme prevalansı: Türkiye toplum tabanlı prevalans çalışması. *Türk Nörol Derg*. 2009;15(3):109-18.
12. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurological Sciences*. 2015;36(3):411-3.
13. Özyiğit F, Kabay SC, Özlem AR. Akılcı ilaç kullanımı ve parkinson hastalığı. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6(2):104-9.
14. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*. 2014;29(13):1583-90.
15. Hipkiss AR. Aging risk factors and Parkinson's disease: Contrasting roles of common dietary constituents. *Neurobiol Aging*. 2014; 35 (6): 1469-1472.
16. Glaab E, Schneider R. Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2014; 74 (2015): 1-13.
17. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor?. *Ageing Res Rev*. 2014; 14: 19-30.
18. Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(13):1-23.
19. Wang C, Zhou C, Guo T, Huang P, Xu X, Zhang M. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a neuroimaging study. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2022;15:1-12.

20. Chapman MA, Does smoking reduce the risk of Parkinson's disease through stimulation of the ubiquitin-proteasome system? *Med Hypotheses*. 2009; 73 (6): 887-91
21. Quik M, McIntosh JM. Striatal $\alpha 6^*$ nicotinic acetylcholine receptors: potential targets for Parkinson's disease therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:481– 489.
22. Copeland RL, Das JR, Kanaan YM, Taylor RE, Tizabi Y. Antiapoptotic effects of nicotine in its protection against salsolinol-induced cytotoxicity. *Neurotox Res*. 2007; 12(1): 61-9
23. Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WG, Dawson VL, Dawson TM, Przedborski S. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nature medicine*. 1999;5(12):1403-9.
24. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*. 2004;27(9):561-8.
25. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000;283(20):2674–9.
26. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893–901.
27. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000;283(20):2674–9
28. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*. 2001;50(1):56–63.

29. Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, Chen J-F, Ascherio A, Dluzen DE, et al. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2006;26(2):535–41.
30. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979–80.
31. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494–504.
32. Di Monte D, Sandy MS, Ekström G, Smith MT. Comparative studies on the mechanisms of paraquat and 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP+) cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Comm*. 1986;137(1):303–9.
33. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1301–6.
34. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):866–72.
35. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72–85
36. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet*. 2011;4:67–80.
37. Nichols WC, Pankratz N, Marek DK, Pauciulo MW, Elsaesser ve, Halter CA. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology*. 2009;72(4):310–16.
38. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):986–98.

39. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46(9):989–93. 43.
40. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.* 2010;67(7):798-801.
41. De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2005;58(5):797-800.
42. O'Reilly EJ, Gao X, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Spiegelman D, Ascherio A. Plasma urate and Parkinson's disease in women. *Am J Epidemiol.* 2010;172(6):666-70.
43. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, Marras C, Kieburtz K, Rudolph A, Bogdanov MB, Schwid SR, Tennis M, Tanner CM, Beal MF, Lang AE, Oakes D, Fahn S, Shoulson I, Schwarzschild MA; Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1460-8.
44. Bakshi R, Macklin EA, Logan R, Zorlu MM, Xia N, Crotty GF, Zhang E, Chen X, Ascherio A, Schwarzschild MA. Higher urate in LRRK2 mutation carriers resistant to Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2019;85(4):593-599.
45. Martin I, Kim JW, Dawson VL, Dawson TM. LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2014;131(5):554-65.
46. Migdalska-Richards A, Schapira AH. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *J Neurochem.* 2016;139:77-90.
47. Alcalay RN, Wolf P, Levy OA, Kang UJ, Waters C, Fahn S, Ford B, Kuo SH, Vanegas N, Shah H, Liong C, Narayan S, Pauciulo MW, Nichols WC, Gan-Or Z, Rouleau GA, Chung WK, Oliva P, Keutzer J, Marder K, Zhang XK. Alpha galactosidase A activity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018;112:85-90.

48. Liu L, Xiong N, Zhang P, Chen C, Huang J, Zhang G, Xu X, Shen Y, Lin Z, Wang T. Genetic variants in GAPDH confer susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135425.
49. Ping Z, Xiaomu W, Xufang X, Wenfeng C, Liang S, Tao W. GAPDH rs1136666 SNP indicates a high risk of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2018;685:55-62
50. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1308–12.
51. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003;302(5646):841. 46.
52. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55(2):164–73. 47.
53. Chartier-Harlin M-C, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1167–948.
54. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998;18(2):106–8.
55. Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, Sherman H, Yu I, Shah B, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):811–13.
56. Lesage S, Anheim M, Letournel F, Bousset L, Honoré A, Rozas N, et al. G51D α -synuclein mutation causes a novel Parkinsonian–pyramidal syndrome. *Ann Neurol*. 2013;73(4):459–71

57. Healy DG, Falchi M, O’Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson’s disease: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583–90.
58. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, Parkin and mitochondrial fidelity in Parkinson’s disease. *Neuron.* 2015;85(2):257–73
59. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006;38(10):1184–91.
60. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 2009;65(1):19–23.
61. Di Fonzo A, Dekker MCJ, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 2009;72(3):240–245.
62. Olgiati S, Quadri M, Fang M, Rood JPMA, Saute JA, Chien HF. DNAJC6 mutations associated with early-onset Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 2016;79(2):244–56.
63. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson’s disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. Exon Publications. 2018; 21:3-26.
64. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W. Identifying prodromal Parkinson’s disease: Pre-motor disorders in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617–26.
65. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008;71(7):474–80.
66. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson’s disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57–64.

67. Ma SY, R  ytt   M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci.* 1997;151(1):83–7.
68. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67:646.
69. Louis ED, Levy G, C  te LJ. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1630.
70. Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11:3.
71. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:534.
72. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1998;50(2):318.
73. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology* 2016; 86:1400.
74. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993; 60:595.
75. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology.* 2007 ;69(5):482-5.
76. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:376.
77. Deuschl G, Bain P, Brin M, Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Movement disorders.* 1998;13(S3):2-23.
78. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol* 2014; 71:499.

79. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord* 2016; 31:957.
80. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:585.
81. Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21:1123.
82. Colcher A, Simuni T. Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*. 1999;83(2):327-47.
83. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Ugrumov MV. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2017 Jan;117(9):124-31.
84. Tinazzi M, Fasano A, Geroin C, et al. Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study. *Neurology*. 2015; 85:1769.
85. Barone P, Santangelo G, Amboni M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet. Neurol* 2016; 15:1063.
86. Tinazzi M, Geroin C, Gandolfi M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: An integrated approach from pathophysiology to management. *Mov Disord*. 2016; 31:1785.
87. Nanhoe-Mahabier W, Snijders AH, Delval A, Weerdesteyn V, Duysens J, Overeem S, Bloem BR. Walking patterns in Parkinson's disease with and without freezing of gait. *Neuroscience*. 2011;182:217-24.
88. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology*. 1992; 42:726.
89. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol* .2009; 66:167.

90. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1641.
91. Hussl A, Seppi K, Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13:581.
92. Chou KL, Koeppe RA, Bohnen NI. Rhinorrhea: a common nondopaminergic feature of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:320.
93. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14:625.
94. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75:1270.
95. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123 (Pt 4):733.
96. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53:1265.
97. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012; 27:858.
98. Chou KL, Messing S, Oakes D, et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:215.
99. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005; 64:81.
100. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:938.

101. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:36.
102. Politis M, Wu K, Molloy S. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord* 2010; 25:1646.
103. Ravina B, Camicioli R, Como PG. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:342.
104. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53:175.
105. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17:60.
106. Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, et al. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:74.
107. Scott BM, Eisinger RS, Burns MR, Lopes J, Okun MS, Gunduz A, Bowers D. Co-occurrence of apathy and impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2020;95(20):e2769-80.
108. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2016;31(8):1125-33.
109. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016; 31:1125.
110. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med* 2002; 3:147.

111. Cochen De Cock V, Benard-Serre N, Driss V. Supine sleep and obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2015; 16:1497.
112. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1254.
113. Bargiotas P, Lachenmayer ML, Schreier DR, Mathis J, Bassetti CL. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Sleep*. 2019;42(4):1-8.
114. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908.
115. Bliwise DL, Trotti LM, Wilson AG. Daytime alertness in Parkinson's disease: potentially dose-dependent, divergent effects by drug class. *Mov Disord* 2012; 27:1118.
116. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:674.
117. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes OB, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology*. 2019; 1-9.
118. Scott GD, Lim MM, Drake MG, et al. Onset of Skin, Gut, and Genitourinary Prodromal Parkinson's Disease: A Study of 1.5 Million Veterans. *Mov Disord* 2021; 36:2094.
119. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:172.
120. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2008;63(2):167-73.

121. Berg D, Godau J, Seppi K, et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20:102.
122. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1:45.
123. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11:421.
124. Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2001; 108:205.
125. Huang P, Yang XD, Chen SD, Xiao Q. The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener* 2015; 4:21.
126. Berg D, Postuma RB, Adler CH. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611.
127. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
128. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res*. 2015;5:12.
129. Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, van Laar T, Tissingh G, Muntz AG, Deuschl G, Lang AE. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):315-24.
130. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, de Bie RM, Roze E, Miyasaki JM, Hauser RA, Espay AJ. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942-57.

131. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurologic Clinics*. 2015;33(1):19-37.
132. Oertel W et al: Early (uncomplicated) Parkinson' s disease. In: Gilhus NE et al, eds: *European Handbook of Neurological Management: Volume 1*. 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd; 2011:217-36
133. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Mestre T, Appel-Cresswell S. Canadian guideline for Parkinson disease. *Cmaj*. 2019;191(36):E989-1004.
134. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(8):833-42.
135. Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management*. 2013;3(4):363-77.
136. Boyle A, Ondo W. Role of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *CNS drugs*. 2015;29(2):83-9.
137. Hauser RA, Isaacson S, Clinch T. Randomized, placebo-controlled trial of trimethobenzamide to control nausea and vomiting during initiation and continued treatment with subcutaneous apomorphine injection. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1171–6.
138. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1385–92.
139. LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating “off” episodes in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(2):89–93.

140. Todorova A, Chaudhuri KR. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(12):1073–8.
141. Manson A, Hanagasi H, Turner K, Patsalos P, Carey P, Ratnaraj N. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease clinical and pharmacokinetic observations. *Brain J Neurol*. 2001;124(2):331–40.
142. LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology*. 2004;62(4):8–11.
143. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, Shill HA, Isaacson S, Pahwa R, Leinonen M, Bhargava P, Sciarappa K, Navia B. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet. Neurology*. 2020 ;19(2):135-44.
144. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.)
145. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. 153–163, 293–304.
146. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867– 876.).
147. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007;22(1):41-7.

148. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Ozkan S, Bora-Tokcaer A, Saka E, Nazlı F, Çelik D, Özen-Barut B, Tüfekçioğlu Z, Acarer A, Balaban H, Erer S, Doğu O, Kibaroglu S, Aydın N, Hanagasi H, Elibol B, Emre M, Stebbins GT., Goetz CG. Turkish standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Movement Disorders Clinical Practice* 2018;5(1), 54-59.
149. Batıgün AD, Şahin NH (2003) Can Anger, Impulsivity, and Perceiving Oneself as an Inefficient Problem Solver be a Forerunner of Adolescent Suicide? *Turk J Psycho* 18: 37-52.
150. Weintraub D, Stewart S, Shea JA, Lyons KE ve ark. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease (QUIP). *Mov Disord*, 2009;24: 1461-1467.
151. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:317-24.
152. Zhang Y, He AQ, Li L, Chen W, Liu ZG. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol* 2017;17:98.
153. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:22-6.
154. 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* 2010;67:589-95.
155. Sharma A, Goyal V, Behari M, Srivastva A, Shukla G, Vibha D. Impulse control disorders and related behaviours (ICD-RBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease" (QUIP). *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:49-59.

156. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordoñez A. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:907-10.
157. Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Pedersen KF. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: The Norwegian Park West Study. *J Parkinsons Dis* 2017;7:183-191.
158. Tanaka K, Wada-Isoe K, Nakashita S, Yamamoto M, Nakashima K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013;15:76-80.
159. Lim SY, Tan ZK, Ngam PI, Lor TL, Mohamed H, Schee JP, et al. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: Assessment using the QUIP. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:761-4.
160. Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, Duarte MB, Ventura LM, Mueller M, et al. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:698-700.
161. Maréchal E, Denoix B, Thys E, Crosiers D, Pickut B, Cras P. Impulse control disorders in Parkinson's disease: An overview from neurobiology to treatment. *J Neurol* 2015;262:7-20.
162. Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci* 2017;374:47-52.
163. Özşahin S. Dopamin replasman tedavisi alan idiopatik parkinson hastalarında dürtü kontrol bozuklukları sıklığı ve bu sendromlarla ilişkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi. (Yayınlanmamış uzmanlık tezi) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. İstanbul, 2011.

164. Yıldırım E. Parkinson hastalarında karar verme ve dürtü kontrol bozukluklarının incelenmesi. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans tezi) Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2012.
165. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014;174:1930-3.
166. Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India*. 2018;66(4):967-975.
167. Ribarič S. The pharmacological properties and therapeutic use of apomorphine. *Molecules* 2012;17:5289-309. 9. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's disease: Efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs* 2019;33:905-18.
168. Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion therapies and development of impulse control disorders in advanced Parkinson disease: Clinical experience after 3 years' follow-up. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:132-4.
169. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008;23:1130-6.
170. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: A multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:510-6.

9. EKLER

9.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği (Ek 1)

Hastanın Kodu:		Tarih:
Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)		
Evre 1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.	
Evre 1,5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum	
Evre 2	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürtiyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürölülük bulunabilir.	
Evre 2,5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık	
Evre 3	Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.	
Evre 4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürölülük.	
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağı bağımlı durumdadır.	

9.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) (Ek 2)

Hastanın Kodu:	Tarih:
BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME 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 unutma 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 çözme başarılamaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.	
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 3- Nazogastrik tüp veya gastrotomi 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.	

9.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) (Ek 2)

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 yardım 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- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürtebilir. 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez. 3- Yürümde 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 duyumlar. 5- ızdırap verici ağrı.
III. MOTOR MUAYENE (18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır. Günün aynı saatinde ve ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.
18. Konuşma
0- Normal 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı. 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir. 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür. 4- Anlaşılamaz.

9.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)

(Ek 2)

19. Yüz İfadesi
0- Normal 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerçi Yüzü) 2- İlımlı, 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 arasıra 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- Ağırdir, hareketin tüm hareket açıklığı güçlüklerle 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.

9.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)

(Ek 2)

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- Kifozla 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 sürürebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur. 2- Güçlkle 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 kimseler 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	37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?
32. Süre: Diskinezi uyanırken günden ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)	0- Hayır 1- Evet
0- Yoktur 1- Gündün %1-25'ini 2- Gündün %26-50'sini 3- Gündün %51-75'ini 4- Gündün %76-100'ünü	38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?
	0- Hayır 1- Evet
33. Diskinezi ne kadar özür lülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)	39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?
0- Özür lülük yaratmaz. 1- Hafif derecede özür lülük 2- Orta derecede özür lülük 3- Ağır derecede özür lülük 4- Tamamen	0- Yoktur 1- Gündün %1-25'i 2- Gündün %26-50'si 3- Gündün %51-75'i 4- Gündün %76-100'ü
34. Ağrılı Diskinezi: Diskinezi ne kadar ağrılıdır?	C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR
0- Ağrılı diskenizi yoktur 1- Hafif derecededir 2- Orta derecededir 3- Şiddetlidir 4- Ağırdır	40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?
	0- Hayır 1- Evet
35. Erken Sabah Distoni Varlığı: (Anamnez bilgisi)	41. Hastanın insanmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?
0- Hayır 1- Evet	0- Hayır 1- Evet
B- KLİNİK DALGALANMALAR	42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?
36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?	0- Hayır 1- Evet
	0- Hayır 1- Evet

9.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (Ek 3)

Hastanın Kodu	Tarih

MINNESOTA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ

ALİŞVERİŞ YAPMA BOZUKLUĞU DEĞERLENDİRMESİ		
1	1a. Siz veya yakınlarınız çok sık alışveriş yapmayla veya fazla para harcamayla ilgili bir sorunuz olduğunu düşünür müsünüz?	Evet ☐ Hayır ☐
	1b.(Evetse) Neden?	
2	2a. Hiç alışveriş yapmaya karşı aşırı bir istek, kontrolsüz alışveriş yapma veya sadece alışveriş yaparak gerginliğinizi giderme şeklinde deneyimleriniz olur mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	2b.(Evetse) Alışverişle ilgili bu aşırı istek düşünceleri zihninize zorla mı giriyor?	Evet ☐ Hayır ☐
	2c.(Evetse) Bu istek ve düşüncelere karşı koyma girişiminiz olur mu?	Evet ☐ Hayır ☐
3	3a.Alışveriş yapmayı gerginliğinizin azalması ve haz alma duygusu takip eder mi?	Evet ☐ Hayır ☐
4	4a.Alışveriş yapma sorunu sosyal, evlilikle ilgili, ailevi, iş veya mali problemlere yol açtı mı veya belirgin bir zor duruma neden oldu mu?	Evet ☐ Hayır ☐
	4b.(Evetse) Yandaki alanlardan hangisiyle ilgili sorunuz var?	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.)		

9.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (Ek 3)

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

9.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (Ek 3)

PATOLOJİK KUMAR OYNAMA DEĞERLENDİRMESİ		
1. Kumar oynar mısınız? (Hayırsa sonlandırınız.)	Evet ☐	Hayır ☐
2. Kendiniz ya da çevrenizdekiler kumar oynamaya 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 oynamaya veya kumar oynamak için para sağlamaya 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 hissedersiniz?	Evet ☐	Hayır ☐
7. Kumar oynamadığınızda kendinizi huzursuz veya sinirli hissedersiniz?	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 probleminde yol açmasına veya bunları daha kötü bir duruma sokmasına rağmen oynamaya devam ettiniz mi?	Evet ☐	Hayır ☐
11. Tekrarlayan para kayıplarına rağmen, kaybettiklerinizi geri kazanmak amacıyla yeniden kumar oynamaya başladınız mı?	Evet ☐	Hayır ☐
12. Sosyal ve mesleki sorumluluklarla karşılaştığınızı düşündüğünüzde sık sık kumar oynar mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐

KOMPULSİF HAREKET(EGZERSİZ) DEĞERLENDİRMESİ		
1.Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız? (Hayırsa ölçümü sonlandırınız.)	Evet ☐	Hayır ☐
2.Egzersiz yapmadığınızda zihniniz egzersiz yapmakla meşgul olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
3.Egzersiz yapmaya ayırdığınız zamanı azaltmaya çalıştığınız ancak başarısız olduğunuz olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
4.Egzersiz bozukluğu nedeniyle önemli sosyal, iş veya eğlence aktivitelerini kaçırdığınız olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
5.Fiziksel yaralanmaya rağmen egzersiz yaptığınız veya egzersizle kötüleşen hastalığınız olur mu?	Evet ☐	Hayır ☐
6.Her gün yaptığınız, özel bir atletik eğitimin veya yarışmanın parçası olmayan bir egzersiz programınız var mı?	Evet ☐	Hayır ☐
7.Aşağıdaki gibi anormal zamanlarda egzersiz yapar mısınız?	Evet ☐	Hayır ☐
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:		

9.3. Minnesota Dürtü Kontrol Bozukluğu Ölçeği (Ek 3)

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

9.4. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)

(Ek 4)

Hastanın Kodu:	Tarih:
Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP-PH Boyunca Herhangi Bir Zaman- Kısa Form)	
*Eğer, bir başkası tarafından bilgi veriliyorsa, hasta hakkında anladıklarınıza dayanarak soruları yanıtlayınız.	
BÜTÜN SORULARI PARKİNSON HASTALIĞI BOYUNCA HERHANGİ BİR ZAMANDA EN AZ 4 HAFTA SÜREN DAVRANIŞLARI esas alarak cevaplayınız.	
A. KUMAR OYNAMA	
1. Siz ya da başkaları çok fazla kumar oynama ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü (gazino, sanal kumar oynama, loto, kazı kazan, bahis ya da kumar makinaları gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
2. Kumar oynama davranışınızı kontrol etmede güçlük çeker misiniz/ çeker miydiniz (davranışların zamanla giderek artması ya da davranışları azaltma ya da durdurmada zorlanma gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
B. CİNSEL İLİŞKİ	
1. Siz ya da başkaları çok fazla cinsel ilişki ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü (başkaları üzerinde cinsel taleplerde bulunma, rastgele cinsel ilişki, hayat kadınları, cinsel yönelimin değişmesi, mastürbasyon, internet ya da telefonda cinsel aktiviteler ya da pornografi gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
2. Seks hakkında çok fazla düşünür müsünüz/ düşünür müydünüz (düşünceleri aklınızdan çıkarmakta zorluk çekme ya da suçluluk hissetme gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
C. ALIŞVERİŞ YAPMA	
1. Siz ya da başkaları sizin çok fazla alışveriş yapma ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü (ihtiyacınızdan ya da kullanabileceğinizden çok fazla miktarda, benzer şey ve şeyleri almak gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
2. Alışveriş yapmaya devam etmek için özellikle çaba gösterir misiniz/ gösterir miydiniz (ne yaptığınızı saklama, yalan söyleme, bir şeyleri biriktirme, başkalarından borç alma, borçların çoğalması, çalma ya da yasadışı olaylara karışma gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
D. YEMEK YEME	
1. Siz ya da başkaları sizin çok fazla yemek yeme ile ilgili sorunuz olduğunu düşünür mü/düşünür müydü (eskisinden daha fazla miktar ve farklı tipte yiyeceği, normalden daha hızlı bir şekilde, rahatsızlık verecek düzeyde doyana kadar ya da hiç aç değilken yemek gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır
2. Aşırı derecede ya da size sıkıntı verecek kadar, yemek yemek için arzu ve istek duyuyor musunuz/ duyar mıydınız ya da yemeye çalışır mısınız (bu davranışları yapamadığınız zaman huzursuz ya da sinirli oluyor musunuz)?	☐ Evet ☐ Hayır

9.4. Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (QUIP)

(Ek 4)

E. DİĞER DAVRANIŞLAR Siz ya da başkaları sizin aşağıdaki maddelerden biri ile çok fazla zaman harcadığınızı düşünür mü/ düşünür müydü?	
1. Bazı özel beceriler, hobiler ya da diğer planlı faaliyetler (yazma, resim yapma, bahçe işleri yapma, bir şeyleri tamir etme ya da sökme, koleksiyon yapma, bilgisayar kullanma, projeler üzerinde çalışma, vb.)	☐ Evet ☐ Hayır
2. Tekrar eden belirli basit motor aktiviteler (temizlik yapma, etrafı toplama, nesnelere dokunma, nesneleri inceleme, sınıflama, eşleştirme, nesneleri düzenleme ya da dizme, vb.)	☐ Evet ☐ Hayır
3. İstemli ya da belirli amacı olmayan yürüyüş ya da araba kullanma	☐ Evet ☐ Hayır
F. İLAÇ KULLANIMI	
1. Siz ya da başkaları (doktorunuz dahil) Parkinson ilaçlarından devamlı bir şekilde çok fazla aldığınızı düşünür mü/ düşünür müydü?	☐ Evet ☐ Hayır
2. Parkinson ilaçlarınızın kullanımını kontrol etmede güçlük çeker misiniz/ çeker miydiniz (daha fazla ilaç için güçlü bir arzu duyma ya da düşük doz aldığımızda daha kötü ya da isteksiz hissetme gibi)?	☐ Evet ☐ Hayır