

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARKİNSON HASTALARINDA KARAR VERME
VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARININ
İNCELENMESİ**

ELİF YILDIRIM

**KLİNİK SINIRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2012

DEU.HSI.MSc.2009970157

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PARKİNSON HASTALARINDA KARAR VERME
VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARININ
İNCELENMESİ**

**KLİNİK SINIRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ELİF YILDIRIM

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Raif Çakmur

DEU.HS1.MSc.2009970157

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı,
Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Elif Yıldırım 'Parkinson
Hastalarında Karar Verme Ve Dürtü Kontrol Bozukluklarının İncelenmesi'
konulu Yüksek Lisans tezini 9 Mayıs 2012 tarihinde başarılı olarak
tamamlamıştır.



BAŞKAN

Prof. Dr. Raif Çakmur



ÜYE

Prof. Dr. Görsev Yener



ÜYE

Prof. Dr. Vesile Öztürk

YEDEK ÜYE



Prof. Dr. Gülden Akdal

YEDEK ÜYE



Doç. Dr. Elif Onur Aysevener

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	4
1.2. Araştırmanın Amacı	5
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Hareket Bozuklukları	7
2.2. Parkinsonizm	7
2.3. Parkinson Hastalığı	7
2.3.1. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	8
2.3.2. Tanı	9
2.3.3. Parkinson Hastalığındaki Klinik Özellikler	10
2.3.3.1. Motor belirtiler	11
2.3.3.2. Motor Olmayan Belirtiler	12
2.3.3.3. Karar Verme	18

2.3.3.4. Dürtü Kontrol Bozuklukları	20
2.3.4. Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın tipi	24
3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	24
3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi	24
3.4. Araştırmanın değişkenleri.....	24
3.5. Veri toplama araçları.....	25
3.6. Araştırma planı.....	29
3.7. Verilerin değerlendirilmesi.....	30
3.8. Araştırmanın sınırlılıkları	30
3.9. Etik Kurul Onayı.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	32
4.2. Karar Verme	34
4.3. Dürtü Kontrol Bozuklukları	35
4.4. Karar Verme ve Dürtü Kontrol Bozukluklarının İlişkisi	37
5. TARTIŞMA.....	38
5.1. Parkinson Hastalığında Nörobilişsel İşlevler.....	38
5.2. Karar Verme: Parkinson Hastaları & Sağlıklı Kontroller	39
5.3. Parkinson Hastalığında Karar Verme: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişki	40
5.4. Parkinson Hastalığında Dürtü Kontrol Bozuklukları: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi	43

5.5. Karar Verme ve Dürtü Kontrol Bozuklukları Arasındaki İlişki	46
5.6. Araştırmanın Kısıtlılıkları	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER.....	57
Ek 1. Etik Kurul Raporu	57
Ek 2. Gönüllü Bilgilendirilmiş Onam Formu	58
Ek 3. Hasta Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	60
Ek4. Özgeçmiş	62

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1.....	10
Tablo 2.....	32
Tablo 3.....	33
Tablo 4.....	34
Tablo 5.....	36
Tablo 6.....	37
Tablo 7.....	37

KISALTMALAR

PH	Parkinson Hastalığı
IKT	Iowa Kumar Testi
DKB	Dürtü Kontrol Bozukluğu
DA	Dopamin Agonisti
LD	Levodopa
LEDD	Hesaplanmış toplam dopamin agonisti ve levodopa miktarı
MMT	Mini Mental Testi
UPDSR	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
MOB	Motor Olmayan Belirtiler Anketi
PH- DB	Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
İST	İz Sürme Testi
SAT	Sözel Akıcılık Testi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında emeği geçen, bana yol gösteren ve beni her şekilde destekleyen sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Raif Çakmur'a, tez süresi boyunca bana içtenlikle yardım eden, dostça ilgisiyle beni yüreklendiren Doç. Dr. Sibel Altınayar'a, sorularıma her zaman destekleyici bir şekilde yanıt veren sevgili hocalarım Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem ve Prof. Dr. Köksal Alptekin'e, beni destekleyen bütün Sinirbilim Anabilim Dalı'na, sabır ve destekleri ile devam etmemi sağlayan bütün sevgili arkadaşlarıma, eşime, beni bugünlere getiren aileme ve denek olarak tezime katılmayı kabul eden kişilere teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim için bana burs sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na teşekkür ederim.

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA KARAR VERME VE DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARININ İNCELENMESİ

Elif Yıldırım, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Narlıdere, 35340, İzmir.

Email: elifyavas@hotmail.com

Amaç: Parkinson Hastalığı'nda, motor belirtilerin yanı sıra, dopaminerjik tedaviye bağlı olarak gelişen davranışsal ve bilişsel bozulmalar gözlenmektedir. Bu çalışmada Parkinson hastalarındaki karar verme becerilerinin ve dürtü kontrol bozukluklarının incelenmesi ve aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir

Yöntem: Araştırmanın örneklemi 39 Parkinson hastası ve 39 gönüllü kontrolden oluşmuştur. İki grubun karar verme ve bilişsel işlevlerini değerlendirmek için Iowa Kumar Testi (IKT), Sözel Akıcılık Testi (SAT), İz Sürme Testi (İST) ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) kullanılmıştır. Hasta grubunun klinik değerlendirmeleri ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS), Hoehn- Yahr Evrelendirme Skalası, Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler Anketi (MOB), Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (PH-DB) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile yapılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında IKT puanları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır, fakat hastalar kontrollere göre daha kötü performans sergilemişlerdir. Hasta grubunda hastalık süresinin uzun olması, motor dalgalanmaların varlığı ve günlük dopamin agonisti miktarının fazla olması ile karar verme performansındaki düşüş arasında bir ilişki saptanmıştır. Hastalarda yaşanan dürtü kontrol bozukluklarının, eğitim, hastalık başlangıç yaşı, dopamin agonisti miktarı ve motor dalgalanmaların varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, kumar oynamayla ilgili kompulsif davranışlar puanı ile IKT performansı ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Parkinson hastalarının karar vermede sağlıklı kontrollerle benzer bir performans sergiledikleri görülmüştür. Hastaların karar verme becerileri ve kompulsif davranışlarının aldıkları dopaminerjik tedaviye göre değiştiği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca patolojik kumar oynama ve karar verme arasında bir ilişki var gibi gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, Karar verme, Dürtü kontrol bozuklukları

ABSTRACT

INVESTIGATION OF DECISION MAKING AND IMPULSE CONTROL DISORDER IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Objective: In Parkinson's disease, as well as motor symptoms, behavioral and cognitive impairments experienced due to dopaminergic treatment. In this study, decision-making and impulse control disorders and the relation between these two is aimed to evaluate in Parkinson disease.

Method: The sample of the current study was consisted of 39 Parkinson's disease patients and 39 healthy controls. Iowa Gambling Test (IGT), Verbal Fluency Test (VFT), Trial Making Test (TMT) and Auditory and Verbal Learning Test (AVLT) were used to assess decision-making and cognitive functions. For clinical assessment of patients, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn and Yahr Scale, Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMS), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) and Hamilton Depression Scale (HDS) were used respectively.

Results: No statistically significant difference was found between patients and healthy controls in terms of IGT scores but patients showed poorer performance than healthy controls. Longer duration of illness, the presence of motor fluctuations and higher amount of daily dopamine agonist was found as correlated with lower decision-making performance. Impulse control disorders in patients found as correlated with education, the age of onset, amount of dopamine agonist and presence of motor fluctuations. Additionally, compulsive gambling behaviour found as related with IGT performance.

Conclusion: Patients and controls showed a similar performance in terms of decision making. Decision-making and compulsive behaviors of patients varies according to their dopaminergic treatment. Additionally, there is a relationship between pathological gambling and decision-making.

Key Words: Parkinson Disease, Decision making, Impulse control disorder

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Parkinson Hastalığında, bradikinezi, rijidite, tremor, postural instabilite gibi motor belirtilerin yanı sıra, apati, disfori, otonomik disfonksiyon, uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları, nörobilişsel bozulmalar ve/veya demans, sanrı, halüsinasyon ve dürtü kontrol bozuklukları gibi fronto-striatal döngü disfonksiyonları ile ilişkilendirilen motor olmayan belirtiler yaşanmaktadır (Wolters ve ark. 2008; Delong 2007).

Parkinson hastalığındaki bilişsel bozulmalar, genellikle “frontal” kortikal disfonksiyon ile karakterize edilen ve görsel-algısal beceriler, yürütücü işlevler, bellek ve sözel akıcılıktaki bozulmayı içerir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Parkinson hastalarında genel olarak karar verme davranışında bozulmalar saptanmıştır. Karar verme davranışı; yeni bir uyaran ile karşılaşıldığında, bu yeni uyarının ortaya çıkaracağı avantajlı ve dezavantajlı durumların analiz edilmesi, olası sonuçlar düşünülerek planlama yaparken esneklik gösterilmesi, gelen bilginin hedef durum ile ilişkilendirilmesi ve alınan karar sonucunda ortaya çıkacak olan olası durumun risk-ödül oranının değerlendirilmesi süreçlerini içermektedir (Gazzaniga ve ark., 2002). Deneysel çalışmalarda karar verme davranışı iki durum altında incelenmektedir: belirsiz durumlar altında karar verme ve risk altında karar verme. Parkinson Hastalığı’nda, genellikle kısa dönem ödül ile uzun dönem kaybı dengeleme yetisini ölçen Iowa Kumar Testi (IKT) ile değerlendirilen belirsiz durumlarda karar vermenin bozulup bozulmadığı konusunda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Fakat genel olarak, karar verme davranışının, Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre bozulmuş olduğu ve özellikle de ikinci denemelerinde hastaların performanslarında sağlıklı kontrollerden farklı olarak bir iyileşme gözlenmediği belirtilmektedir (Czernecki ve ark.,2002). Ayrıca dopaminerjik tedavinin karar verme üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu iddia edilmektedir. Poletti ve arkadaşları (2010) dopaminerjik tedavi görmeyen hastaların Iowa Kumar Testi performanslarında herhangi bir bozulmaya rastlanmadığı fakat dopaminerjik tedavi ile testteki performansın bozulduğu belirlenmiştir (Poletti ve ark.,2010).

Yine dopaminerjik tedavi ile ilişkili olan ve sosyal/mesleki işlevsellikte bozulma ile sonuçlanabilen kişinin kendisi veya başkaları için tehlikeli olabilecek bir dürtüye karşı koymada başarısız olduğu davranışsal bozuklukları kapsayan dürtü kontrol bozukluklarının

karar verme becerisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle de, olumsuz sonuçları ya da geri bildirimleri çözümüleme becerisinde azalmaya ya da geçmiş tecrübeleri karar verirken kullanmama gibi karar verme bozukluklarının, Parkinson hastalığında rapor edilen kompulsif kumar oynama, alışveriş yapma, cinsel ve yemek yeme davranışlarını içeren dürtü kontrol bozukluklarının oluşmasında olası neden olduğu iddia edilmektedir. Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada Rossi ve arkadaşları (2010), Parkinson hastalarındaki dürtü kontrol bozuklukları arasında yer alan patolojik kumar oynama ile karar verme davranışı arasında bir ilişki olduğu saptamıştır. Dopaminerjik tedavi altındaki patolojik kumar oynaması olan Parkinson hastalarının, patolojik kumar oynaması olmayan hastalara göre karar verme görevlerinde ciddi anlamda daha başarısız olduklarını belirtilmiştir. Bu bulgu dolaylı olarak, dopaminerjik ilaçların patolojik kumar oynaması olan hastaların orbital frontostriatal döngüleri üzerinde daha belirgin etki gösterdiğini işaret etmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada temel olarak Parkinson hastalarının karar verme becerilerinin ve dürtü kontrol bozukluklarının incelenmesi ve aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu bağlamda,

1. Parkinson hastaları ile kontroller arasında karar verme becerileri açısından bir farklılık olup olmadığının araştırılması,
2. Yaş, eğitim gibi demografik özellikler ile motor ve motor olmayan belirtiler, nörobilişsel işlevler, depresyon ve tedavi gibi klinik değişkenlerin karar verme becerisi ile ilişkinin incelenmesi
3. Parkinson hastalarındaki dürtü kontrol bozukluklarının taranması ve yaş, eğitim gibi demografik özellikler ile motor ve motor olmayan belirtiler, nörobilişsel işlevler, depresyon ve tedavi gibi klinik değişkenlerin dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkisinin incelenmesi
4. Karar verme becerilerinin dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Araştırma sonunda,

1. Karar verme becerisinin değerlendirildiği Iowa Kumar Testi'nde Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha başarısız olacağı,
2. Karar verme becerilerinin eğitim, yaş gibi demografik özellikler ve motor belirtiler, tedavi ve depresyon gibi klinik değişkenlere göre değişeceği fakat nörobilişsel işlevlerden bağımsız olacağı,
3. Parkinson hastalarında taranan dürtü kontrol bozukluklarının, eğitim, motor belirtiler, başlangıç yaşı, tedavi ve nörobilişsel işlevlerle ilişkili olacağı
4. Karar verme becerisi ile dürtü kontrol bozuklukları arasında negatif yönde bir ilişki olacağı, diğer bir değişle karar verme becerisindeki azalmanın dürtü kontrol bozukluklarının fazlalığı ile ilişkili olacağı beklenilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hareket Bozuklukları

Hareket bozuklukları, güçsüzlük ya da spastisite ile bağlantılı olmayan hareketlerdeki aşırılık ya da otomatik ve istemli hareketlerdeki azlık ile karakterize olan nörolojik sendromlardır. Bunlar; artmış hareketler olarak tanımlanan hiperkineziler ve hareket azlığıyla tanımlanan hipokineziler olarak sınıflandırılır, ancak bradikinezi (hareketlerde yavaşlama) ve akinezi (hareketlerde kayıp) hipokinezi yerine kullanılan tanımlardır. Parkinsoniyen sendromlar genellikle hareketlerdeki azlıkla kendini gösterir, diğer hipkinetik bozukluklar ise küçük bir hasta grubunda görülür. Özetle bazal ganglionlardaki ya da bazal ganglionlar ile olan bağlantılardaki patolojik bozulmalar nedeniyle oluşan hareket bozuklukları parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları olarak ayrılır (Fahn ve Jankovic, 2007).

2.2. Parkinsonizm

Parkinsonizm, istirahat tremoru, bradikinezi ya da akinezi, rijidite, postüral refleks kaybı, fleksiyon postürü ve motor blokların değişik kombinasyonlarını içeren klinik bir tablodur. Genel olarak bu belirtilerden iki tanesinin varlığı ile tanı konulabilir. Parkinsonizmin en yaygın nedeni Parkinson Hastalığı'dır (Morgan ve Sethi 2007). İlkel refleksler, yavaşlamış motor işlevler, fleksiyon postürü ve postüral refleks kaybı parkinsonizmin belirtileri olduğu gibi normal yaşlanmanın da bir parçasıdır. Genelde yaşla ilişkili anormallikler simetriktir fakat parkinsonizm ile ilgili anormallikler asimetriktir. Parkinsonizmin erken özelliklerinden biri olan istirahat tremoru normal yaşlanmanın bir parçası değildir ve varlığı bu bozukluk için en önemli güvenilir belirtidir. Bir diğer önemli ayırıcı faktör ise dopaminerjik tedaviye verilen yanıtıdır (Rajput ve ark. 2007).

2.3. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PH), ilk olarak 1817 tarihinde James Parkinson tarafından Shaking Palsy (titrek felç) olarak tanımlanmıştır. PH, extrapiramidal sistemin, özellikle de bazal gangliyonlar ve substansia nigra'da dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon sonucu ortaya çıkan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Her ne kadar PH tremor, bradikinezi, rijidite, hipokinezi, postural refleks kaybı ve donma fenomeni gibi motor belirtilerle tanımlansa da, şimdilerde bu hastalık motor olduğu kadar motor olmayan sistemleri de

etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Jankovic 2007). Bilişsel ve davranışsal bozukluklar, duygudurumda değişimler, üriner sorunlar, cinsel işlev bozulmaları, sindirim sisteminde bozulmalar, uyku bozuklukları, atonomik disfonksiyonlar, kilo kaybı, aşırı terleme gibi belirtiler motor olmayan belirtiler arasında sayılmaktadır (Chaudhuri ve ark. 2006).

2.3.1. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

PH, dünyanın her yerinde, tüm etnik gruplarda görülmektedir. Her iki cinsiyeti de eşit derecede ya da erkeklerin kadınlara göre biraz daha fazla etkilendiği bilinmektedir. PH kesin olarak yaş ile ilişkili bir hastalıktır; 40 yaşından önce ender rastlanmakla birlikte bu oran %5-10 kadardır. 40 yaşından önce başlayan klinik tablo “Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı”, 20 yaşından önce başlayan tablo ise “Juvenil Parkinsonizm” olarak tanımlanmaktadır. Prevelans rakamları yaşla birlikte artmaktadır; genel popülasyonda yaklaşık olarak prevelans oranı % 0,3 iken, yüksek yaş gruplarında bu rakam % 4’e kadar çıkmaktadır (de Lau ve Breteler, 2006).

En sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olan PH’nin nedenleri hala tam olarak bilinmemektedir. Mevcut görüş, hastalığın genetik mutasyonlardan kaynaklandığı fakat birçok olguda genetik olmayan faktörlerin sorumlu genlerle etkileşimde bulunarak hastalığın oluşmasında etkili olduğu yönündedir. Yakın akrabasında PH olan kişilerde PH gelişme riski 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Elbaz ve ark.,1999). Yapılan ikiz ve aile çalışmaları, ailesel Parkinson Hastalığı formlarında genetik yapıdaki bozulmanın nigral hücre dejenerasyonunun nedeni olduğuna işaret etmektedir. Ailesel olmayan diğer PH vakalarında ise daha çok çevresel etkiler önem taşımaktadır (Kumar ve ark., 2004).

En çok çalışılan aday genler, dopamin metabolizmasındaki, mitokontroyal metabolizmadaki genleri kapsamaktadır. Ailesel Parkinson Hastalığı’nda sorumlu tutulan en az 11 gen tanımlanmıştır (de Lau ve Breteler, 2006). Genel olarak PH ile ilgili 7 gen ve birçok locusların tanımlanması nigrostriatal sistemin nörodejenerasyonu ile bağlantılandırılmıştır. LRRK2 geni hem ailesel hem de sporadik PH’de oldukça sıkça çalışılmaktadır. Ayrıca, LRR2 ve SNCA genindeki varyasyonlar sporadik PH’deki risk fazlalığı ile ilişkilidir (Wider ve Wszolek, 2007). Genlerle etkileşime geçen genetik olmayan çevresel risk faktörleri ise; zirai ilaçlar, ağır metaller, sigara, kahve, alkol, antioksidanlar ve yağ asitleri gibi besin maddeleri ve inflamasyon olarak sayılabilir.

Parkinson hastalığı, beyindeki dopaminerjik yolların en büyüğü olan nigrostriatal yolda oluşan nöronal hasar ile bağlantılıdır. Bu yolak, substansia nigra pars kompakta bölgesindeki nöronların aksonlarından başlar, diensefalonda medial ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Yoldaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir. PH'deki temel patolojik bulgulardan biri substantia nigra pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyona uğramasıdır.

Substantia nigra melanin içeren Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak α synuclein adındaki bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı PH için tanımlayıcı bulgu olarak kabul edilmektedir.

Yakın zamanda ortaya atılan bir hipotezde ise PH'nin daha önceden düşünüldüğü gibi substantia nigradan kaynaklanmadığı, patolojik değişimlerin olfaktor alan ve vagusun dorsal motor çekirdeğinin etrafındaki alanlarda başladığı iddia edilmektedir (Braak ve ark., 2003). Bu değişimlerin daha sonraki aşamada beyne doğru yayıldığı ve bazal gangliondaki patolojik değişimini başlatan ve PH'ye özgü motor belirtileri ortaya çıkaran substantia nigrayı etkilediği belirtilmektedir. Bir sonraki aşamada ise, patoloji frontal bölgelere ilerlediği ve bu da bilişsel bozulmalara ve birçok hastada görülen demansa neden olduğu iddia edilmektedir. Bu hipotez, motor belirtileri ilerleyen hastalardaki koku kaybı, uyku bozuklukları, REM davranış bozuklukları ve depresyon öyküsünü açıklar niteliktedir. Yine de mevcut bulgular patolojik değişimin Lewy cisimciklerinin varlığı ile bağlantılı olduğu yönündedir.

2.3.2. Tanı

Parkinson hastalığının temel klinik bulguları; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilitedir. Erken dönemde belirtiler ve bulgular tek taraflı olmaya eğilimlidir, fakat hastalık bulguları ilerleyip iki taraflı tutulum da görülebilmektedir. Tremor genellikle, hastalarca tanımlanan ilk belirtidir. Ayrıca, hastalık hareketlerde yavaşlama, ayakları sürterek yürüme, omuzlarda ağırlı hareket kısıtlılığı, yazıda küçülme ve hatta depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları ve otonomik işlev bozukluğu gibi motor olmayan bulgularla da başlayabilir. Parkinson hastalığı için "UK Beyin Bankası" kriterleri gibi çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (Hughes, 1992) (Tablo 1).

2.3.3. Parkinson Hastalığındaki Klinik Özellikler

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

Tablo 1: İdiyopatik Parkinson Hastalığının Klinik Tanısı

<p>1- Parkinsoniyen sendromun tanısı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bradikinezi• Aşağıdakilerden en az birinin bulunması<ul style="list-style-type: none">❖ 4-6 Hz istirahat tremoru❖ Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postüral instabilite <p>2- Parkinson hastalığı için dışlama kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Parkinsonizme yol açabilecek inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik ilaç kullanımı, hidrosefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması• Okülojirik kriz• Supranükleer bakış paralizileri• Serebellar bulgular• Erken şiddetli otonomik yetmezlik• Erken şiddetli demans• Yüksek doz levodopaya kötü yanıt <p>3- Parkinson hastalığı için destekleyici kriterler</p> <ul style="list-style-type: none">• Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması<ul style="list-style-type: none">❖ Unilateral başlangıç❖ Progresif seyir olması❖ Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric olarak daha belirgin devam etmesi❖ Levodopaya yanıtın çok iyi (%70-100) olması❖ En az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi❖ Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması
--

2.3.3.1. Motor belirtiler

Bradikinezi: Bazal ganglion disfonksiyonunun en temel belirtilerinden biri olan bradikinezi, bir hareketin başlatılmasındaki güçlük ve uygulamada yavaşlık ve zorluk olarak ortaya çıkabilir. Genel olarak bradikinezi hareketlerin fakirleşmesi anlamına gelmektedir. Tüm vücudun yavaşlığı ve basit motor hareketlerdeki bozulmaya ek olarak, bradikinezi yutkunmada zorluk, hipokinetik dizarti, yüz ifadelerinin kaybı (hipomimia), spontan hareketlerde kayıp, el yazısında küçülme, yürürken kol sallamada azalma (otomatik hareketlerin kaybı), adımlarda küçülme, yatakta dönerken zorlanma ve adımlarını sürterek yürüme gibi şekillerde de kendini göstermektedir (Fahn ve Jankovic, 2007). Konuşma ve ses bozukluğundaki temel belirtiler ise ses şiddetinde azalma (hipofoni), monoton konuşma ve vurguların azalması (aprozodi), hatalı telaffuz edilen sessiz harfler, duraksamalar ve hızlı konuşma eğilimi (takifemi) olarak tanımlanabilir. Bradikinezi diğer parkinsoniyen belirtiler gibi hastanın duygusal durumu ile bağlantılıdır. Bir diğer temel bozulma ise öğrenilmiş motor hareketlerin otomatik olarak yapılmasındaki zorluktur (Jankovic, 2007). Bradikinezi erken evre PH'de hafiftir ve hastalık ilerledikçe şiddetlenir.

Tremor: Parkinson hastalığında en sık karşılaşılan belirtilerinden biri olan tremor, agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan bir vücut parçasının ritmik ve istemsiz hareketidir. Hastaların yarısının ilk belirtisi tremor olmasına rağmen yaklaşık %15'lik bir hasta grubu hiç tremor yaşamamaktadır. Sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi olan (4-6 Hz) istirahat tremoru PH'deki en belirgin özellikli olsa da birçok hasta hareket esnasında da postural tremor (5-8 Hz) yaşamaktadır. Tremor; stres ile zihinsel bir aktivite esnasında (örneğin matematiksel bir işlem yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (Fahn ve Jankovic, 2007).

Rijidite ve fleksiyon postürü: Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmaları sonucu ortaya çıkan ve o bölgenin pasif hareketi sırasında devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade etmektedir (Çakmur, 2003). Rijidite, proksimal (boyun, omuz, kalça) veya distal (el ve ayak bilekleri) kısımda ortaya çıkabilir. PH'nin ileri evrelerinde özellikle boyunda, göğüste, dirseklerde, kalçada ve dizlerde fleksiyon postür deformasyonu görülür (Jankovic, 2007). Hasta başı öne eğik, dirsek ve dizleri

fleksiyonda, kollarının asosiye hareketleri azalmış ve ayaklarını yere sürterek yürür. Rijidite erken PH'de sık görülen bir belirtiyken, fleksiyon postürü hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar.

Postüral reflekslerin kaybı: Vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybı olan postüral instabilite hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan ve hastaları en çok engelleyen bulgulardan biridir. Globus pallidum dejenerasyonunun postural refleks kaybından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Fahn ve Jankovic, 2007). Bu bulgunun değerlendirilmesinde “çekme testi (the pull test)” uygulanır. Testte hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği doğrulma refleksi değerlendirilir. Muayene eden kişi hastaya uygulamayı anlatır ve hastaya dengesini geriye adım atarak sağlayabileceğini açıklar. Uygulamadan sonra hastanın iki adımla dengesini sağlaması normaldir. Postüral reflekslerin hafif kaybında hasta dengesini birçok adımla sağlar, orta dereceli kayıpta belirgin retropulsiyon vardır. İleri derecedeki bir kayıpta ise hasta eğer muayene eden kişi onu tutmazsa düşebilmektedir. Daha ileri postural kayıpta ise hasta omuz desteği olmaksızın ayakta duramaz veya yardım almazsa düşebilir. Özellikle fleksiyon postürünün eşlik ettiği postüral denge kaybı olan birçok hastada düşmeye önlemek için gittikçe artan bir hızla yürümeyle kendini gösteren festinasyon görülür (Jankovic, 2007).

Donma: Motor bloklar adı da verilen bir akinezi formu olan donma çoğunlukla yürürken bacakları etkilemesine rağmen kolları, konuşmayı ve göz kapaklarını da içerebilir. Sıklıkla hasta kalabalık bir alanda yürüdüğünde (döner kapıda yürüme) ya da kısa bir zaman aralığında hareket etmesi gerektiğinde (yeşil ışıkta geçmek, asansör kapısı kapanmadan asansöre binme gibi) donma ortaya çıkar (Jankovic, 2007).

2.3.3.2. Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastaları, motor belirtilerin yanı sıra fronto-striatal döngü disfonksiyonları ile ilişkilendirilen motor olmayan belirtiler de yaşamaktadır (DeLong 2007). Bu belirtiler otonomik (gastrointestinal bozukluklar, ortostatik hipotansiyon ile kardiovasküler bozukluklar, üriner ve cinsel işlev bozuklukları), uyku (uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede bozukluklar, REM davranış bozukluğu, gün içinde aşırı uyku hali) duysal (ağrı, hiposmia, gözel bozukluklar), nöropsikiyatrik (anhedoni, depresyon, anksiyete, demans ve psikoz) ve bilişsel işlevlerdeki bozukluklardır (Wolters, 2009). Demansı olmayan Parkinson hastalarında

yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunda motor olmayan bozukluklar bulunmuştur (Shulman, 2001). Parkinson hastalarında motor olmayan belirtilerin, hastalığın ana bir belirtisi olmadan da görüldüğü düşünülmektedir (Langston, 2006). Hatta ilaçlarla motor belirtiler kontrol altına alındığında motor olmayan belirtiler ön plana çıkmaktadır (Chaudhuri ve ark. 2006).

Otonomik Bozukluklar: Parkinson hastalığında, hastalığın tanısından önce bile merkezi ve periferik otonomik sinir sistemi etkilenebilir. Otonomik sinir sistemi işlev bozuklukları hastaların sindirim, dolaşım ve boşaltım gibi sistemlerini olumsuz etkilemektedir.

Parkinson hastaları genelde kalp atışının düzensizleşmesi, barorefleks bayılma ve ortostatik hipotansiyon gibi kardiyovasküler problemler yaşarlar (Wolters, 2009). Yapılan çalışmalarda hastaların yarısına yakın bir kısmının ortostatik hipotansiyon için tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir. Disfaji ile gecikmiş mide boşalması ve konstipasyon, PH'nin en sık görülen gastrointestinal belirtileri arasındadır. Terleme düzensizlikleri ve aşırı terleme kontrol grubunun %12'sinde rapor edilmişken PH hastalarında bu oran %64 olarak belirtilmiştir ve bu düzensizlikler kapalı (off) dönemler ve diskinezili açık (on) dönem ile ilişkilendirilmiştir (Swinn et al., 2003). Sık idrara gitme, acil idrar yapma isteği ve noktüri gibi PH'deki boşaltım problemleri hastaların yarısından fazlasında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastaların salya akıtma gibi sorunları da sıklıkla karşılaşılan motor olmayan belirtilerdendir.

Parkinson hastalığındaki cinsel işlev bozuklukları, hiperseksüalite ya da çoğunlukla ereksiyon problemi ile birlikte giden libido azalması olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperseksüalite dopaminomimetik bir yan etki olarak, hiposeksüalite ise PH ile ilişkili merkezi ve/veya yaşa bağlı testosteron azalması ve sempatik sinir sisteminin işlev bozulması ile ilgili postganglionik bir sonuç olarak düşünülmektedir (Wolters, 2009).

Uyku Bozuklukları: Parçalı uyku Parkinson hastalarında en sık karşılaşılan uyku problemlerinden biridir. Parkinson hastalığında sık görülen depresyon, insomniyaya neden olabilir. PH'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar da uykuyu bozabilir. REM uyku davranış bozukluğu PH'nin özellikle ilk evrelerinde sıkça görülen bir bulgudur. Hastaların yaklaşık üçte biri REM uyku davranış bozukluğu yaşamaktadır (Fahn, 2010). Ayrıca REM uyku davranış bozukluğu yaşayan kişilerin %38'inin ileride parkinsonizm geliştirdikleri belirtilmektedir. Gün içinde aşırı uykulu olma hali Parkinson hastalarının % 15'inde, özellikle de hastalığı şiddetli olan ve bilişsel yıkımı olan hastalarda görülmektedir. Bu durumun

dopamin agonistleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Chaudhuri ve arkadaşları (2006) yaptıkları çalışmada 123 Parkinson hastasının % 67'sinin nokturya, %41'inin insomnia, %31'inin yoğun/canlı rüyalar, %37'sinin huzursuz bacak problemi, %33'ünün REM davranış bozukluğu ve %28'inin gün içinde uykulu olma halinden şikayetçi oldukları saptanmıştır.

Duysal Bozukluklar: Görme duyusundaki değişimler, azalmış koku alma ve ağrı PH'deki duysal şikayetler arasındadır. Hastaların görsel keskinlik, kontrast duyarlılığı, renk ayırımı yapabilme, zamansal duyarlılık, hareket algılama ve görsel işleme hızı gibi duysal işlevlerinde değişimler görülmektedir. Koku alma duyusunda ve kokuların ayırt edilmesindeki değişimler PH'nin en erken belirtilerinden biri olarak düşünülmektedir ve hastaların %90'ına yakın bir kısmında görülebilmektedir (Chaudhuri ve ark., 2006).

Osteoartrit gibi durumlarla açıklanamayan nöropati ya da diğer kaynaklı ağrılı duyumlar Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında gözlenmektedir. Parkinson hastalığı ile ilişkili ağrılar, rijidite ve el becerilerinin kaybolduğu taraftaki omuz ağrısı belirtisi ile kendini belli eder. Duysal belirtiler ve ağrı, dalgalı seyreden PH'de sıkça görülmektedir (Poewe, 2008). Nitekim Witjas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (2002) kapalı dönemdeki belirtiler arasında hastalarda karıncalanma ve yanma duyumları, nöraljik ağrı ya da yaygın ağrı sıkça rapor edilmektedir.

Nöropsikiyatrik Bozukluklar: En sık karşılaşılan nöropsikiyatrik sorunlar; psikoz, anksiyete, depresyon ve apatidir. Bu nöropsikiyatrik durumların ortaya çıkmasında noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik yolların sinükleinopatik dejenerasyonu ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Wolters, 2009).

Depresif belirtileri olan Parkinson hastaları genelde major depresyon hastalarına göre daha az kendini suçlama, değersizlik hissi ve kendine yönelik şiddet içeren düşünceler yaşarlar ve nadiren intihara teşebbüs ederler. Parkinson hastalarında daha çok anhedoni, anksiyete, iritabilite ve karamsarlık duyguları gözlenmektedir. Genel olarak %40'lara çıkan bir oranla Parkinson hastalarının depresif belirtiler yaşadığı düşünülmektedir. Yakın tarihli bir meta analizde (Reijnders ve ark., 2008) Parkinson hastalarının %17'sinin majör depresyon, %22'sinin minor depresyon ve %13'ünün distimi yaşadığı belirtilmiştir. Inoue ve arkadaşları (2010) ise yaptıkları çalışmada 105 Parkinson hastasının %40'ının hafiften orta dereceye kadar depresif belirtiler gösterdiğini fakat yalnızca %7,9 bir oranın Majör depresif bozukluk

tanısı aldığını belirtmiştir. Depresyon ve anksiyete PH için tetikleyici özellik taşıyabilmektedir. Yaklaşık hastaların %30'unda depresif epizodların ve panik atakların motor belirtilerinin ortaya çıkmasında etkili olduğu belirtilmektedir (Poewe, 2008). Ayrıca depresyonun bilişsel bozulmalar ve apati ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Bunlara ek olarak apatinin nörodejeneratif doğası nedeniyle şimdilerde depresyon ve bitkinlikten bağımsız olarak PH için ayırt edici bir belirti olarak tanımlanmaktadır (Alves ve ark. 2004).

Psikoz genellikle PH tanısından 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır ve erken psikoz başlangıcı Alzheimer Hastalığı, Lewy Cisimcikli Demans ya da birincil bir psikiyatrik hastalık öyküsü için alternatif bir tanı imkanı sağlayabilir. Ayrıca dopaminerjik yerine koyma tedavisine verilen erken psikotik tepkiler bilişsel bozulma ve demansla ilişkilidir (Poewe, 2008). Parkinson hastalığındaki psikozda en çok görsel halüsinasyonlar ve onu takiben işitsel halüsinasyonlar ortaya çıkar. Görsel ilüzyonlar, bir şeyin geçmesi halüsinasyonları ve bir şeyin varlığını hissetme gibi duyuları içeren minor halüsinasyonlar da sıkça rastlanılan psikotik belirtilerdir (Fenelon, 2008). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Mack ve ark, 2012) 250 Parkinson hastasının %26'sının psikotik belirtiler yaşadığı ve bu hastaların %43'ünde sınırlı hafif psikotik (minor) belirtiler mevcutken, %52'sinin halüsinasyon ve/veya sanrı yaşadığı saptanmıştır.

Halüsinasyonlara kıyasla daha az gözlemlenmekle birlikte bazı hastalar sıklıkla eşi tarafından aldatıldığı ve terkedileceğine yönelik paranoid sanrılar yaşamaktadırlar (Chaudhuri ve ark., 2006). Yaşanan bu halüsinasyonlar ve psikozlar, dopamin agonisti, levodopa, monoamin oksidaz B inhibitörleri ve antikolinerjikler gibi tüm antiparkinsonyen ajanlar tarafından tetiklenebilir. Birçok randomize kontrollü çalışma sonucunda, dopamin agonistlerinin levadopaya göre daha fazla psikozu neden olduğu iddia edilmiştir (Poewe, 2008). Son yıllarda ise halüsinasyonların, farmakolojik ve bilişsel bozulmalar, hastalık şiddeti, uyku bozuklukları gibi hastalıkla ilişkili faktörler arasındaki kompleks ilişki nedeniyle oluştuğu iddia edilmektedir (Fenelon, 2008). Parkinsaon hastalığındaki psikozun motor kötüleşme yaratmadan tedavi edilmesinde ise klozapin bugüne kadar tekinliği kanıtlanan tek antipsikotik tedavidir.

Görsel uzamsal yetilerin bozulması ile birlikte giden yürütücü işlev bozukluğu ve bellek kaybı ile karakterize olan demansın PH'de %24 ve %31 arasında değişen bir oranda bulunduğu belirtilmektedir. Demansın, Parkinson hastalarında sağlıklı kişilere göre 2,8 kat

daha fazla ortaya çıktığı ve PH'deki demans olgularının tüm demans olgularının %3-4'ünü oluşturduğu iddia edilmektedir (Aarsland ve ark., 2005; Fahn, 2010). Bilişsel bozulmaların birincil olarak bellek ve dil alanını (kortikal demans) etkilediği Alzheimer Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans'tan farklı olarak, genel olarak Parkinson hastaları yavaşlamış bilgi işleme (bradifrenia) ve özellikle de görsel uzamsal beceriler, dikkat ve yürütücü işlevlerde (subkortikal demans) sorunlar yaşarlar (Park ve Stacy, 2009).

Lokus coeruleus, ventral tegmantal alan ve Meynert çekirdeğindeki nöronal kaybın PH ile ilişkili demansta rol oynadığı iddia edilmektedir (Wolters, 2009). Nigral hücrelerdeki dejenerasyon ile kortikal ve subkortikal Lewy cisimciklerinin varlığı bir neden sonuç ilişkisi gibi görülse de bu ilişki tartışmalıdır (Chaudhuri ve ark., 2006). Ayrıca halüsinasyonların ve akinetik-dominat ya da mix tremor/akinetik PH'nın demans için yüksek risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.

Bilişsel İşlev Bozulmaları: Parkinson hastalığındaki en sık karşılaşılan bilişsel işlev bozuklukları, yürütücü işlev, dikkat, bellek, görsel uzamsal ve dil alanlarındadır (Rodriguez-Ferreiro ve ark, 2010). Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar hastalığın erken evrelerinden itibaren görülmektedir (Tröster and Woods, 2007). Nitekim Foltynie ve arkadaşlarının (2004) 159 yeni PH tanısı koyulmuş hasta ile yaptıkları 2 yıllık çalışmada, hastaların %36'sında bilişsel işlev bozulmaları saptanmıştır. Yeni tanı konulmuş hastalarda daha çok yürütücü işlevler (planlama, karar verme ve kavram oluşturma), bellek (geri getirmeden daha çok kodlamada bozulma), görsel uzamsal işleme, psikomotor hız ve bellekte bozulmalar görülmektedir, dil becerileri ise görece daha az etkilenmektedir (Barone ve ark., 2011).

Her ne kadar motor belirtilerin substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybından kaynaklandığı bilinse de, bilişsel işlev bozulmalarının hangi yapılarındaki bozulmadan kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Mevcut bilgiler, bazal ganglion ve korteksi birbirine bağlayan nöral döngüde bozulmaların bilişsel işlev bozulmalarında etkili olabileceği yönündedir. Özellikle de kaudat ve prefrontal korteksi içeren nöronal döngülerin hasar görmesinin yürütücü işlev ve dikkat bozulmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Carbon ve Marie, 2003). Ayrıca bir grup hastanın hastaların dikkat azalması ve yürütücü işlev bozulmaları yaşadığı, bir diğer hasta grubunun ise daha çok bellek kayıpları yaşadığı iddia edilmektedir. Bu iddiaya göre iki bilişsel bozulma profilinin frontal lob ve temporal lob patolojilerinin sonucu olduğu bir başka iddiadır (Rodriguez-Ferreiro ve ark., 2010).

Çevresel durumlara verilen bilişsel ve davranışsal tepkilerin işlenmesi ve kontrol edilmesi sürecini ifade eden yürütücü işlevlerdeki bozulma, PH'deki en sık karşılaşılan bilişsel problemlerden biridir. Hastalar sıklıkla planlama, bilişsel esneklik, neden-sonuç ilişkisi kurma, zihinsel set değiştirme, bilişsel sıralama ve işleyen bellek gerektiren görevlerde başarısız olmaktadır (Caballol ve ark., 2007). Bozulmalar genelde spontan, bir plana göre yerleştirme ve belli bir strateji oluşturma gibi görevlerde (Wisconsin Kart Eşleme testi, İz Sürme Testi, Londra Kulesi Testi gibi) belirgindir (Tröster and Woods, 2007).

Yürütücü işlevlerdeki bozulma bellek, sözel akıcılık ve görsel uzamsal becerilerdeki bozulmaların altında yatan neden olarak düşünülse de, yürütücü işlev bozulmaları PH'de gözlenen tüm bilişsel bozulmaların tek açıklaması değildir. Ayrıca, PH'deki yürütücü işlev bozuklukları depresyon, apati, halüsinasyonlar, REM davranış bozukluğu ve patolojik kumar oynama davranışı ile ilişkili olarak bulunmuştur (Santangelo ve ark, 2009).

Genel olarak PH'de basit dikkat korunmuştur örneğin Parkinson hastalarının ileri doğru sayı dizi testi performanslarında herhangi bir sorunla karşılaşmamaktadır, fakat ileri evrelerde ve/veya demansın var olduğu hastalar bölünmüş dikkat, seçici dikkat gibi karmaşık dikkat görevlerinde zorlanmaktadır (Tröster and Woods, 2007).

Demansı olmayan Parkinson hastaları belleklerinden yeni öğrenilmiş bilgileri geri getirmede zorluk çekmektedirler (Weintraub ve ark., 2004). Ayrıca sırasıyla kodlama (kelimelerini sunulduğu sırada geri hatırlama) semantik kodlama (bir anlamsal kategoriye göre belirlenmiş bir grup kelimenin geri hatırlanması) problemleri yaşarlar (Tröster ve Woods, 2007). Erken ve orta evre Parkinson hastalarında, işlemsel öğrenme etkilenmiş görülmezken, açık (bilinçli) ve örtük (bilinç dışı) öğrenmede ciddi bozulmalar saptanmaktadır. Uzak bellek, erken evrelerde korunmuştur. Genel olarak, hastalığın şiddeti ve patolojik değişimi ile şiddetlenen bellek sorunlarının dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmaların ardından oluştuğu düşünülmektedir (Barone ve ark., 2011).

Demansı olan Parkinson hastalarındaki bellek sorunları Alzheimer Hastalığı ve Lewy Cisimcikli Demans'dan hem niteliksel hem de niceliksel olarak farklı özelliklere sahiptir. Erken evre Demanslı PH'de sağlamlaştırılmadan ziyade geri çağırma sorunları yaşanmaktadır. Hastalar ipucu yardımı olmaksızın serbest geri hatırlamada başarısız olmaktadır (Caballol ve ark., 2007). Demans ilerledikçe kodlama ve sağlamlaştırma

süreçleri ve Alzheimer Hastalığı'na göre daha az olmakla birlikte uzak bellekte bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Demanslı Parkinson hastaları demansı olmayan hastalara göre örtük bellekte daha fazla problem yaşamaktadırlar (Tröster ve Woods, 2007).

Dil alanındaki bozulmalar, genellikle sözel akıcılıkta görülmektedir. Belli bir zaman sınırlaması olan ve bir semantik kategoriye ait olan ya da belirli bir harfle başlayan kelimelerin türetilmesi istenilen görevlerde hastalar sağlıklı kontrollere göre başarısız olmaktadır (Lewis ve ark. 1998). Fakat gösterilen bir nesnenin tanınmasını gerektiren görevlerde demansı olmayan Parkinson hastaları başarılı olmaktadır. Demans ortaya çıktığında ise sözel akıcılıktaki performans çok daha bozulmakta hatta Alzheimer Hastalığı'ndaki sözel akıcılıktan daha kötü bir hale gelebilmektedir (Tröster ve Woods, 2007).

Görsel uzamsal becerilerdeki bozulmalar erken evrelerden itibaren ortaya çıktığı düşünülmektedir, fakat bu bozulmaların set değiştirme ve uzamsal bellekte bozulma ve bradifreni nedeniyle de oluşmuş olabileceği iddia edilmektedir. Demans için ciddi bir risk faktörü olan halüsinasyonların varlığı görsel uzamsal becerileri olumsuz etkilemektedir, bu olguyu destekleyici bir şekilde görsel uzamsal bozulmalar daha çok demansın olduğu PH olgularında ortaya çıktığı bilinmektedir (Ramirez ve ark., 2007; Tröster ve Woods, 2007) .

Yaşın, halüsinasyonların, apatinin, motor ve motor olmayan belirti şiddetinin ve depresyonun bilişsel bozukluklar üzerinde etkisi bulunmaktadır (Barone, 2011). Ayrıca bazı boylamsal çalışmalarda, demansı olmayan Parkinson hastalarındaki yürütücü işlevler ya da görsel uzamsal bozuklukları gibi bilişsel işlev bozukluklarının demans için belirleyici olduğu bulunmuştur.

Son yıllarda, limbik sistem temelli nöral yollardaki değişimlerin neden olduğu karar verme davranışı da bir bilişsel işlev olarak çalışılmaktadır.

2.3.3.3. Karar Verme

Karar verme birçok bilişsel ve davranışsal süreçten etkilenen karmaşık bir zihinsel işlev olarak tanımlanmaktadır (Gleichgerrcht ve ark., 2010). Karar verme davranışı, kesinliği olan durumlarda bir takım mantıksal analizler içermekte iken, belirsizliği olan durumlarda ise, avantaj ve dezavantajların değerlendirilmesi süreçlerini içermektedir. Belirsiz olan durumlarda karar verme davranışı, genellikle yeni bir uyarandan kaynaklanmaktadır. Bu

nedence yeni bir uyarana ile karşılaşıldığında, bu yeni uyaranaın ortaya çıkaracağı avantajlı ve dezavantajlı durumlar analiz edilmeli, sonuçların olasılıklarından dolayı planlama yaparken esneklik gösterilmeli, gelen bilgi hedef durum ile ilişkilendirilmeli ve alınan karar sonucunda ortaya çıkacak olan olası durumun risk-ödül oranının değerlendirilmesi gerekmektedir (Gazzaniga ve ark., 2002). Nitekim belirsiz durumlar altında karar verme görevleriyle değerlendirilen, davranışın ödül kaynaklı kontrolünü içeren farklı bir yürütücü işlevler kategorisi olarak da değerlendirilmektedir. Karar verme davranışı için, beklenen sonuçlar hakkındaki bilgiler mevcut amaçlar ile içsel durumlarla ilgili bilgilerle karşılaştırılmalı ve bütünleştirilmelidir (Poletti ve ark., 2010).

Karar verme davranışı ölçmede en çok kullanılan test olan Iowa Kumar Testi (IKT), pekiştirmeli öğrenmeye dayanan bir risk alma görevidir. Bu testte, kısa vadedeki ödüle karşı uzun vadedeki kaybı dengeleme becerisi lmlenmektedir. Testteki normal olmayan performans ventromedial prefrontal korteks ve limbik sistemdeki işlev bozulmaları ile ilişkilendirilmiştir. PH'de yapılan karar verme çalışmalarında genel olarak Parkinson hastalarının IKT performanslarının sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (Perretta ve ark., 2005; Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2009; Delazer ve ark., 2009), fakat iki grup arasında fark olmadığı sonucuna ulaşan yayımlar da mevcuttur (Thiel ve ark., 2003; Rossi ve ark., 2010).

Yakın zamanda yapılan 43 klinik ya da sağlıklı örneklemede IKT performansının değerlendirildiği çalışmanın incelendiği bir meta-analizde (Toplak ve ark.,2010), sadece birkaç çalışmada IKT performansları ile bilişsel işlevler arasında ilişki saptanmıştır. Benzer Şekilde, PH'de karar verme davranışını inceleyen birkaç çalışmada sözel akıcılık, dikkat ve yürütücü işlevler ile ilişki saptanmıştır (Brand ve ark., 2004; Pagonabarraga et al., 2007; Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Delazer ve ark., 2009). Buna ek olarak demanslı Parkinson hastalarının karar verme davranışlarında bozulma saptanmıştır (Delazer ve ark., 2009).

Dopamin sinyallesinin karar verme üzerindeki etkisi “açık (on)” ve “kapalı (kapalı)” durumdaki hastaların karar verme davranışını değerlendiren ilk çalışmadan itibaren tartışmalı bir konu halindedir. Örneğin Czernecki ve arkadaşları (2002) levodopa uygulanmasının karar verme becerilerini etkilemediğini yani “açık” ya da “kapalı” durumdaki hastalar arasında IKT'deki avantajlı ya da dezavantajlı masaları tanıma oranlarında bir fark olmadığı sonucuna ulaşmıştır. Cools ve arkadaşları ise (2003) hastaları iki gruba ayırmışlar ve

bir gruptan ilaçlarını reçetesindeki gibi almasını, diğer gruptan ise testin yapılacağı gün ilaçlarını en az 18 saat önce almasını istemişlerdir. İlaçlarını aynı şekilde kullanan yani ilaçlı durumdaki hastaların diğer gruba göre dürtüsel bahse girme gibi anormal performansları olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise (Poletti ve ark., 2010), hiç ilaç almamış Parkinson hastalarının karar verme davranışlarında tedavi gören hastalara göre bozulma olmadığı belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre PH'deki karar verme bozukluklarının orbitofrontal-striatal döngü üzerindeki dopaminerjik uyarılmanın etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. Davranışsal bir sonuç olarak da, dopaminerjik ilaçların hastaların cezalardan ders almasını engellediği ve ödül beklentisi ile seçme davranışlarını değiştirmedeği iddia edilmektedir (Poletti ve ark., 2011).

Karar verme, PH'de görülen dopamin geri koyma tedavisi ile ilişkili olan dürtü kontrol bozukluklarının gelişmesindeki muhtemel nedenlerinden biri olması nedeniyle önem taşımaktadır. Geniş kapsamda, “sıcak” karar verme olarak adlandırılan kendini kontrol etme ve dürtüsel karar verme gibi işlevler ventral medial prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks gibi limbik alanlar tarafından düzenlenmektedir. Tam zıddı şekilde, “soğuk” olarak adlandırılan yürütücü işlevler ise PH ile ilgili patoloji nedeniyle etkilenmiş olan dorso-lateral prefrontal korteks tarafından düzenlenmektedir. Bu durum olumsuz sonuçları ya da geri bildirimleri çözümlene becerisinde azalmaya ya da geçmiş tecrübeleri karar verirken kullanmamaya neden olabilmektedir. Dopamin yerine koyma tedavisi bu tipteki bilişsel işlevler üzerinde etkili olabilmekte ve ilaçlı durumda hastalar negatif ve istenmeyen seçimlerden uzak durmada başarısız olabilmektedirler. Yine aynı şekilde, ilacını belli bir süre almayan ilaçsız durumdaki hastalar olumlu sonuçları daha iyi çözümlenmektedirler (Frank ve ark., 2004).

2.3.3.4. Dürtü Kontrol Bozuklukları

PH'de, hastalığın kendisi ile ilgili, hastalığın farmakolojik tedavisi ile ilgili ya da her ikisi ile ilgili dürtüsel-kompulsif spektrum bozukluğunun var olduğu iddiası artmaktadır. Bu bozukluklar, ödül arayan davranışlar “dürtü kontrol bozuklukları (DKB)”, “punding” adı verilen amaçsız, ritüalistik stereotipik tekrarlayıcı davranışlar ve kimyasal bağımlılığa benzer bir durum olan ilaç kullanımı ile karakterize “dopamin disregülasyon sendromu (DDS)” olarak 3 grupta incelenmektedir (Wolters ve ark.,2008; Ertan ve Benbir, 2011).

DKB, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ile sonuçlanabilen kişinin kendisi veya başkaları için tehlikeli olabilecek bir dürtüye karşı koymada başarısız olduğu davranışsal bozukluklardır (Pontone ve ark., 2006). PH'de rapor edilen DKB içinde, hiperseksüalite, kompulsif kumar oynama, alışveriş yapma ve yemek yeme yer almaktadır. Vaka raporları ve kesitsel çalışmalar, genel popülasyonla ya da sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PH'de dürtü kontrol bozukluklarının daha fazla olduğunu iddia etmektedir. PH'deki dürtü kontrol bozuklukları için tahmin edilen yaygınlık (mevcut ya da PH sırasında herhangi bir zaman), patolojik kumar oynama için %1,7-6,0; hiperseksüalite için % 2,0-10,0 ve kompulsif alışveriş yapma için % 0,4-1,5'dir, henüz tıkanırcasına yeme için tahmini bir rakama ulaşamamıştır (Weintraub ve ark., 2009).

Diğer kompulsif davranışlar arasında (1) kompulsif dopaminerjik ilaç kullanımı (özellikle levodopa ya da kısa etkili dopamin agonistleri) ile karakterize edilen bağımlılık benzeri bir durum olan dopamin disregulasyon sendromu; (2) gereksiz şeyleri toplama veya tekrar tekrar düzenleme durumu olan punding; (3) belirli bir aktivite ve hobi ile aşırı bir şekilde vakit geçirme durumu (yazı yazma, bir şeyleri tamir etme, bilgisayar kullanımı, projeler üzerinde çalışma gibi) ve (4) aşırı ve amaçsız yürüyüş yapma ya da araba kullanma yer almaktadır (Weintraub ve ark., 2009).

Erken yaştaki hastalık başlangıcı, psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalık öncesi alkol ya da madde kullanım öyküsü ya da ailede kullanım öyküsü ve yenilik arayışı kişilik özelliğinin yüksek olması DKB için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (Wolters vd. 2008). Erken yaşta PH'nin ortaya çıktığı kişiler özellikle de dopamin agonistleri ile tedavi edilmekte ise DKB gelişmesi açısından daha yatkındırlar. Ek bir psikiyatrik hastalık öyküsü olan Parkinson hastalarında DKB ile daha çok karşılaşılmaktadır. Özellikle depresyon öyküsü ciddi bir risk faktörüdür. Dopamin ve serotonin nörotransmisyonu arasındaki dengesizliğe neden olan düşük serotonin işlevi nedeniyle dürtüsellik ve depresyonun birbiri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Wu ve ark., 2009). Dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi için bir diğer risk faktörü olan yenilik arayışı, DKB olan PH hastalarında yüksek olarak saptanmaktadır, ayrıca bu kişilik özelliğinin varlığının DKB ve patolojik kumar oynama için belirleyici bir faktör olduğu belirtilmektedir. Tüm bu risk faktörlerine ek olarak hastadaki ve/veya ailesindeki alkol kullanım öyküsünün bulunması patolojik kumar oynama davranışı ve kompulsif ilaç kullanımı ile ilişkili olarak saptanmıştır (Weintraub, 2008).

Dürtü kontrol bozukluğu olan Parkinson hastaları ile kontrol Parkinson hastaları karşılaştırıldığında dopamin agonist kullanımının patolojik kumar oynama, hiperseksüalite ve kompulsif alışveriş yapma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hesaplanmış toplam dopamin agonisti ve levodopa miktarının (LEDD) DKB ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Weintraub ve ark., 2006). Dürtü kontrol bozukluklarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamaktadır fakat mevcut veriler dopaminerjik ilaçların özellikle de dopamin agonistlerinin ventral striatal ve ilişkili döngüleri kapsayan yollarda oluşan değişimlerden sorumlu olabileceği yönündedir.

Patofizyoloji ile ilgili bir başka görüş ise, dopaminerjik ile sinaptik seviyede, ilaç bağımlılığındaki duruma benzer şekilde ventral striatumdaki dopaminerjik sistemde bir duyarlılaşma (sensitizasyon) yaratması iddiasında temellenmektedir. Oluşan hassasiyet fazik ve tonik dopamin serbestleşmesinde ortaya çıkmaktadır ve böylelikle ödül ile ilişkili fazik dopaminerjik serbestleşme azalmaktadır. Fazik dopaminerjik sinyali geri getirmek ve tonik dopaminerjik sistem ile dengeyi sağlamak için psikostimülan ilaçlar, davranışsal bağımlılık gibi ek uyaranlara ihtiyaç duyulmaktadır (Ertan ve Benbir, 2011)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin kullanıldığı nörogörüntüleme çalışmaları DKB'si olan Parkinson hastalarında ventral striatumda artmış dopamin salınımı saptanmıştır. Bu bulgular mezolimbik bölgelerdeki işlevsel anormallikleri işaret etmektedir (Wu ve ark., 2009). Ayrıca ventral striatal ve ventral prefrontal döngüler üzerindeki olumsuz etkiler dürtüselliğin artmasının yanı sıra karar verme yetilerinde bozulmalara neden olduğu düşünülmektedir (Poletti ve ark.,2010).

2.4. Tedavi

Levodopa

Dopamin, kan beyin bariyerini geçemediği için tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılmaktadır. Levodopa semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek göstermektedir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılmaktadır. Levodopa PH tedavisinde semptomatik etkisi en güçlü anti-parkinsonien ilaç özelliği taşımaktadır. Levodopa PH'de birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi, hızla ve etkin şekilde kontrol etmektedir. Fakat levodopa'nın hastanın yaşam kalitesini bozan motor

komplasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nin donma, dizartri, postural instabilite gibi aksiyel motor belirtileri ve tremor üzerine etkisinin kısıtlı olduğu bilinmektedir (Çakmur, 2010).

Dopamin Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız bir şekilde post-sinaptik dopamin reseptörlerini doğrudan uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Dopamin agonistleri, PH tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında semptomatik etkileri levodopadan sonra en fazla olan ilaçlar olmakla birlikte levodopa'ya göre daha az motor komplikasyon oluşturmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar.

Levodopa ile karşılaştırıldığında dopamin agonist kullanımında yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı daha fazladır. Dopamin agonistleri ile levodopa'ya göre daha sık görülen yan etkiler uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği/bacak ödemi. Bunun yanı sıra agonist kullanan PH hastalarının bazılarında dürtü kontrol bozuklukları gelişebilmektedir (Weintraub, 2008). Voon ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları bir çalışmada yalnızca levodopa alan hastalardaki % 0,7 yaygınlık oranı ile karşılaştırıldığında dopamin agonisti alan hastalarda dürtü kontrol bozuklukları oranının %14'e çıktığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bu ana iki grup dışında Parkinson hastalığının tedavisinde antikolinergik ilaçlar, amantadin, COMT (katekol-O-metiltransferaz enzimi) inhibitörleri, MAO-B (Monoamino-oksidad-B enzimi) inhibitörleri de kullanılmaktadır (Fahn, 2007)

3. YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, tanımlayıcı araştırma özelliklerini taşımaktadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Şubat 2011 – Mart 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların motor ve motor olmayan belirtilerinin muayenesinin bir Nöroloji uzman doktoru tarafından yapılmasının ardından test ve anketlerin uygulanması araştırmacı tarafından yapılmıştır. Hastalarla yapılan görüşmeler 1,5- 2 saat sürerken, sağlıklı kontrollerle yapılan görüşmeler 30 dakika -1 saat sürmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Araştırmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde tedavi gören demans ek tanısı olmayan idiyopatik Parkinson Hastaları oluşturmaktadır. Basit tesadüfi örnekleme yoluyla alınan örneklem için İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile izlenen 39 hasta ve 39 kontrol alınmıştır. Kontrol grubu, cinsiyet, eğitim seviyesi ve yaş açısından hasta grubu ile eşleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu için 40-86 yaşları arasında olma, en az ilkokul mezunu olma, Kısa Mental Durum Muayenesi (MMT)'nde 24 ve üzeri puan alma, katılım esasının gönüllülük olması ve bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmış olması işleme kriterleri arasında yer almaktadır. Hasta grubu için dışlama kriterleri ise; MMT'den 24 ve 24 puan altı alınması, alkol ya da madde bağımlılığının olması, Parkinson hastalığı dışında herhangi bir nörolojik hastalık öyküsünün olması; sağlıklı gönüllüler için ise dışlama kriterleri, herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması ve alkol ya da madde bağımlılığının olması olarak belirlenmiştir.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkenleri Iowa Kumar Testi ile ölçülen karar verme becerisi ve Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi ile taranan dürtü kontrol bozukluklarıdır. Araştırmadaki bağımsız değişkenler ise cinsiyet, eğitim yılı, hastalık süresi,

hastalık başlangıç yaşı, motor dalgalanmaların varlığı, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi ile ölçülen nörobilişsel işlevler ile değerlendirilen motor belirtiler, Motor Olmayan Belirtiler Anketi ile taranan motor olmayan belirtiler, Hamilton Depresyon Ölçeği ile ölçülen depresif belirtiler şiddeti ve günlük ilaç miktarlarıdır.

3.5. Veri Toplama Araçları

Kısa Mental Durum Testi (MMT)

Kısa Mental Durum Testi bilişsel yetileri ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Başlıca 5 alt kategoride ölçüm yapılır.

1. Oryantasyon: Oryantasyon kategorisinde zaman ve yer oryantasyonuna ait 10 soru vardır.
2. Kayıt Hafızası: Art arda sıralanan üç kelimenin akılda tutulması ve hemen tekrarı istenir.
3. Dikkat ve hesap yapma: 100' den geriye 7 çıkartarak sayılması istenir.
4. Hatırlama: Kayıt kategorisinde sayılan kelimelerin tekrarı istenir.
5. Lisan: İsimlendirme, üç basamaklı emre uyma, okuma ve anlama, yazma, şekil kopyalama gibi alanları ölçen sorular bulunur.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS)

Ekstrapiramidal belirti ve bulguların şiddeti, sayısı ve tipini değerlendiren 4 alt grup ve toplam 42 maddeden oluşan bir ölçektir. Her bulgu ve belirti için, şiddetine göre 0-4 arasında puanlama yapılır. Birinci alt grup, hastaların düşünme, davranış ve duyu durumunu ölçmeye; ikinci alt grupta günlük yaşam etkinliklerini değerlendirmeye; üçüncü alt grupta motor muayeneyi puanlamaya yöneliktir. Ölçeğin bu kısmına kadar, hastalar hem “on” hem de “off” dönemlerinde değerlendirilmişlerdir. Dördüncü alt grupta ise tedavinin komplikasyonları değerlendirilir. Bu araştırmada sadece üçüncü alt grup puanları kullanılmıştır.

Hoehn-Yahr (H-Y) Evrelendirmesi

Hoehn ve Yahr tarafından kullanıma sunulmuştur. Parkinson hastalığının klinik şiddetini evre olarak belirlemede en sık kullanılan ölçektir.

Parkinsonizm bulgularının dağılım ve şiddetine göre beş ayrı evrede değerlendirme yapılır.

- Evre 0 Hastalık bulgusu yok
- Evre 1 Tek taraflı hastalık
- Evre 2 Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok
- Evre 3 Hafif-orta bilateral hastalık ve bir miktar postüral kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız
- Evre 4 Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir
- Evre 5 Yardım edilmediğinde tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı

Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler Anketi (MOB)

Anket, sıklıkla görülen motor olmayan belirtinin taranması amacıyla geliştirilmiştir (Chaudhuri ve ark.,2007). Derecelendirme ölçeği olmayan bu ankette 30 madde yer almaktadır ve maddeler hastanın verdiği bilgilere göre klinisyen tarafından evet ya da hayır olarak işaretlenmektedir. Anket kardiovasküler bozuklukları (baş dönmesi, düşme), uyku bozukluklarını (gün içinde uyuma, bitkinlik, uykuya dalmada güçlük, bacaklarda rahatsızlık hissi), duygu durum bozukluklarını (ilgi kaybı, mutsuzluk, endişe, anhedoni), algısal problemleri (halüsinasyonlar, sanrılar, çift görme), dikkat/bellekte bozulmaları (dikkat, yapılacak şeyleri unutma, olay ya da nesnelere unutma), gastrointestinal sorunları (salya akıtma, yutmada zorluk, kabızlık), üriner sistem bozukluklarını (acil tuvalet yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma, nokturya), cinsel işlev bozulmalarını (cinselliğe ilgi, cinsel ilişkiye girmede sorun yaşama) ve diğer alanlardaki bozulmaları (ağrı, tat-koku değişimi, kilo değişimi, aşırı terleme) taramaktadır. Belirtiler son bir aylık dönem için değerlendirilmektedir. Bu araştırmada her evet cevabı bir puan olarak kabul edilmiştir. Araştırmada anketin toplam puanı analiz edilmiştir.

Parkinson Hastalığında Dürtüsel Bozukluk Anketi (PH-DB)

Araştırmada kullanılan anket, Parkinson hastalığı sürecince ortaya çıkan dürtü kontrol bozukluklarını, kompulsif davranışları ve kompulsif ilaç kullanımının taranması için Weintraub ve arkadaşları tarafından (2009) geliştirilen anket baz alınarak uyarlanmıştır. Baz alınan anket tanı koyma ya da derecelendirme için kullanılmamaktadır. Anketteki bölümlerin güvenilirlik katsayıları şu şekildedir: kumar oynama (.95), cinsel davranışlar (.96), alışveriş yapma (.87), yemek yeme (.88) ve diğer davranışlar (.83) olarak bulunmuştur. Anketin hem

uzun hem de kısa versiyonu bulunmaktadır. Uzun versiyon, dürtü kontrol bozuklukları (kumar oynama, cinsellik, alışveriş yapma ve yemek yeme) diğer davranışlar (punding, yeni hobiler edinme, aşırı/amaçsız yürüyüş yapma/araba kullanma) ve ilaç kullanımını tarayan 13 soruluk 3 bölümden oluşmaktadır.

Bu araştırmada anketin kısa versiyonu esas alınarak uyarlanma yapılmıştır. Uyarlanan ankette aşağıdaki davranışların tarandığı 13 maddeden oluşan 6 bölüm bulunmaktadır.

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.

Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)

Ölçek, kişinin depresyonun düzeyini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (Hamilton, 1960; Aydemir ve ark., 1996). Ölçekte 17 soru bulunmaktadır ve her soru 0–4 ya da 0-2 arasında puan arasında derecelendirilir.

Iowa Kumar Testi (IKT)

Iowa Kumar Testi, belirsiz durumlar karşısında karar verme yetisini ölçebilmek amacı ile geliştirilmiştir (Bechara ve ark., 1998; İçellioğlu, 2008). IKT'nin sağlıklı denekler ile yapılan uygulamalarında, denekler, belli sayıda seçimden sonra, riskli seçimlerden kaçınmayı öğrenmektedirler. Testte katılımcıdan seçmiş olduğu kartların ne kadar para kazandırıp, kaybettirdiğine dikkat etmesi, buna göre seçim yapması ve elindeki parayı mümkün olduğunca 2000 doların üstünde tutmaya çalışması istenmektedir. Katılımcının parası, eğer, test bitmeden 2000 doların altına düşerse, katılımcıya 2000 dolar daha borç vermektedir ve

böylece katılımcıdan test sonunda 4000 dolardan fazla parası olmasına dikkat etmesi istenmektedir. Test, katılımcı 100 kart seçtikten sonra sona ermektedir. Araştırmada testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Katılımcının bilgileri, bilgisayar tarafından otomatik olarak, veri dosyasında saklanmaktadır. Çalışmada İKT birinci deneme puanı, İKT ikinci deneme puanı ve toplam puan analiz edilmiştir.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Hastanın anlık belleğini, öğrenme hızını, geri getirip kendiliğinden hatırlamasını ve tanıyarak hatırlamasını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (Rey, 1964; Öktem, 1992). Deneğe 15 kelime, her biri arasında 1 saniye duraklayarak okunur. Deneğin söylediği kelimeler sırasıyla kaydedilir. Her tekrar edilen ve listede olmayan kelime not edilir. Böylece 10 tekrar yapılır. Deneğin ilk tekrarda kaç kelime söylediği, en fazla kaç tane kelime öğrenebildiği, kaçınıcı tekrarda 15 kelimeyi öğrendiği kaydedilir. Bu şekilde 10. öğrenme denemesi de yapıp bitirildikten 40 dakika sonra, denekten öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması istenir. Bu şekilde geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama (recall) not edilir. Eğer hatırlayamadığı kelimeler varsa hatırlayamadığı her kelime ile anlamsal olarak aynı kategoride olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen 2 kelime ile karıştırılarak okunur. Hastadan kelimeyi tanıyabiliyorsa söylemesi istenir (recognition). Çalışmada, toplam öğrenme sayısı, kendiliğinden hatırlama sayısı ve toplam hatırlama sayısı kaydedilir.

İz Sürme Testi (İST)

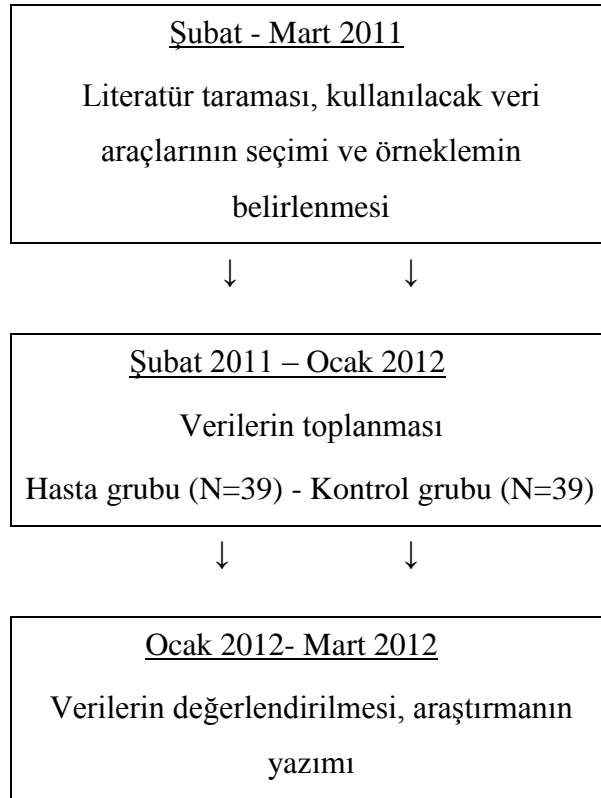
İz sürme testi, görsel-motor kavramsal tarama, motor hız, dikkat, planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme ve engellenmeye karşı tolerans gibi farklı becerileri gerektiren bir görevdir (Reitan, 1958; Cangöz ve ark., 2007). Bölüm A'da katılımcıların, test formu üzerinde dağınık olarak serpiştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, ardışık olarak ve doğru sırada (1-2-3-4-.....) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. Bölüm B'de ise, katılımcıların yine dağınık olarak serpiştirilmiş ve içinde rakam ve harfler bulunan daireleri, bir rakam bir harf sırasına göre ardışık ve doğru sırada (1-A,2-B,3-C-.....) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. Testin A bölümü basit dikkat ve motor hızı, B Bölümü ise yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama set değiştirme ve tepki ketleme becerilerini değerlendirmektedir. Araştırmada hem A hem de B bölümünün ayrı ayrı ne kadar

sürede bitirildiği kaydedilmiştir. Ayrıca hem A hem de B bölümündeki hata sayısı kaydedilmiştir.

Sözel Akıcılık Testi (SAT)

Sözel akıcılık, sınırlı bir sürede sınırlı bir kategoride kelime üretimi ile değerlendirilmektedir. Frontal lezyonlar buldukları taraftan bağımsız olarak kelime akıcılığını baskılamaktadır. Sol frontal lezyonlarda sağ frontal lezyonlara göre daha az kelime üretilmektedir. Azalmış kelime üretme kapasitesinde altta yatan değişken farklılık gösterse de, her demans sürecinde görülebilmektedir. Parkinson hastalığı gibi bazı durumlarda mental esneklikte azalma bu testleri olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmada hastalardan bir dakika içinde mümkün olduğu kadar çok sayıda hayvan isimleri üretilmesi istenilmiştir. Üretilen toplam kelime sayısı ve perseverasyon sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

3.6. Araştırma Planı ve Takvimi



3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler, SPSS paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun kullanılan test ve anketlerdeki puanlarının normal bir dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Yapılan analiz sonucu PH-DB puanları dışındaki test ve anket puanlarının normal bir dağılım sergilediği belirlenmiştir. Bu nedenle PH-DB puanları parametrik olmayan yöntemlerle değerlendirilirken, diğer test ve anket puanları ile yapılan analizlerde parametrik yöntemler kullanılmıştır. Ayrıca, hasta grubu içindeki motor dalgalanmaları olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı analizlerde motor dalgalanması olmayan hasta grubunun sayısı 30'dan küçük olduğu için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaş, eğitim yılı gibi sürekli değişken değerleri T testi ile karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında karar verme becerileri farklılıklarını değerlendirmek için T testi uygulanmıştır. Hasta grubu içindeki karar verme becerisi ile eğitim yılı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, motor ve motor olmayan belirtiler, nörobilişsel işlevler, depresif belirtiler, günlük ilaç miktarları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Pearson korelasyon testi, dürtü kontrol bozuklukları ile eğitim yılı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, motor ve motor olmayan belirtiler, nörobilişsel işlevler, depresif belirtiler, günlük ilaç miktarları arasındaki ilişkinin analiz edilmesi için ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yine aynı şekilde, karar verme becerisinin dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkisinin incelenmesi için de Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

Çalışmada hastaların kullandığı ilaçlardan sadece l-dopa ve dopamin agonisti içeren ilaçlar analiz edilmiştir. Analiz amacıyla literatüre (Weintraub ve ark., 2006) uygun bir şekilde günlük toplam l-dopa eşdeğer dozu (LED) hesaplanmıştır. 100 mg L-dopa = 130 mg L-dopa kontrollü salınımlı form = 1 mg Pergolid = 1 mg Pramipeksol = 5 mg Ropinirol = 10 mg Bromokriptin şeklinde yapılmıştır.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, Şubat 2011- Ocak 2012 tarihleri arasında Parkinson Hastalığı tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Polikliniği'nde tedavi gören demansı olmayan 40-86 yaş arasındaki hastalar ve hastaların eğitim yılları ve yaşları ile eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile sınırlanmıştır.

3.9. Etik Kurul Onayı

Araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.03.2011 tarihinde 77-GOA protokol numaralı 2011/08-02 karar ile onaylanan etik kurul onayı alınmıştır. (Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Araştırmaya, 39 Parkinson hastası ve 39 kontrol alınmıştır. 39 hastanın 8'i kadın (%20,5), 31'i erkek (%79,5) hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 48 ile 81 yaş arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları 65,79 (SS= 7,38) olarak hesaplanmıştır. Hastaların eğitim yılları 5 ile 21 yıl arasında değişmektedir. Ortalama eğitim yılı ise 10,65 (SS=4,36) olarak bulunmuştur. Hastaların hastalık başlangıç yaşları 40 ile 75 arasında değişmektedir ve ortalama başlangıç yaşı 57,70 (SS= 8,87) olarak hesaplandı. Ortalama hastalık süresi ise 7,81 (SS=4,29) olarak saptanmıştır. Ayrıca hastalık süreleri 2 ila 20 yıl arasında değişmektedir. 9 Parkinson hastasının (%23,1) motor dalgalanmalar yaşadıkları ("on" ve "off" dönemler), 30 hastanın (%76,9) ise motor dalgalanmalar yaşamadıkları bulunmuştur.

Tablo2. Parkinson Hastalarındaki Klinik Bulgular

UPDRS – motor	11,59 (SS=6,12)
Hoehn- Yahr	1,88 (SS=0,63)
MOB toplam	8,89 (SS=3,48)
Hamilton Depresyon Ölçeği	7,02 (SS=5,25)
LD günlük doz	424,32 (SS=300,32)
DA günlük doz	273,24 (SS=201,72)
Toplam LEDD	678,65 (SS=289,89)

Cinsiyete göre HDÖ toplam puanı farklılaşmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kadın hastaların HDÖ toplam puanları erkek hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca HDÖ toplam puanı ve MOB anketi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye ulaşılmıştır ($r= 0,423$ $p< 0,05$). HDÖ toplam puanı yüksek olan hastaların MOB anketi toplam puanları da yüksek olarak bulunmuştur. Eğitim yılı, yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS motor puanı, Hoehn- Yahr evreleri HDÖ ve MOB ile ilişkili bulunmamıştır. Yine aynı şekilde günlük LD miktarı, DA miktarı ve LEDD miktarı MOB ve HDÖ toplam puanları ile ilişkili değildir.

Nörobilişsel Test Performansları

Hastaların ve kontrollerin nörobilişsel test performansları Tablo3'te verilmiştir. Kontroller ve Parkinson hastaları arasında istatistiksel olarak SAT toplam kelime sayısı, İST B bölümü toplam süre, SBST anlık öğrenme puanı ve SBST öğrenme puanı açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır, fakat SAT perseverasyon sayısı, İST A bölümü süre, İST A ve B bölümü hata sayısı ve SBST uzun süreli bellek puanı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılaşmamaktadır.

Tablo 3. Nöropsikolojik Testlere İlişkin Sonuçlar

	Parkinson Hastaları (N=39)	Sağlıklı Kontroller (N=39)	t değeri (p)
İST – A Süre	75,54 (SS=44,60)	57,14 (SS=32,94)	2,009 (p=0,049)
İST – A Hata	1,91 (SS=9,46)	0,14 (SS=0,35)	1,126 (p=0,262)
İST – B Süre	180,54 (SS=87,53)	135,72 (SS=76,74)	2,292 (p=0,025)
İST – B Hata	1,54 (SS= 1,24)	1,08 (SS=1,27)	1,538 (p=0,141)
SAT Toplam Kelime	17,67 (SS=4,32)	21,08 (SS=4,71)	-3,226(p=0,002)
SAT Perseveratif Hata	0,80 (SS=1,04)	0,81 (SS= 1,15)	-0,020 (p=0,844)
SBST Anlık Bellek Puanı	3,76 (SS=1,14)	5,44 (SS= 2,07)	-4,277 (p=0,000)
SBST Öğrenme Puanı	85,46 (SS=21,08)	104,89 (SS=16,36)	-4,406 (p=0,000)
SBST Uzun Süreli Bellek Puanı	10,05 (SS=2,53)	10,94 (SS=2,41)	-1,496 (p=0,139)

Genel olarak Parkinson hastalarındaki nörobilişsel testlerin sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaş, eğitim yılı, hastalık başlangıç yaşı, Hoehn- Yahr evre skoru ve günlük LD ve DA miktarlarının nörobilişsel test puanları ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

İST A bölümünde harcanan süre ($r=0,355$ $p<0,05$), İST B bölümündeki harcanan süre, ($r=0,408$ $p<0,01$), İST B bölümü toplam hata sayısı ($r=0,348$ $p<0,01$), SBST öğrenme puanı ($r=-0,401$ $p<0,05$) ve SBST uzun süreli bellek puanının ($r=-0,358$ $p<0,05$) yaş ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca SAT üretilen kelime sayısı ($r=0,398$ $p<0,05$) ve SBST anlık

bellek puanının ($r=0,450$ $p<0,01$) eğitim yılı ile pozitif yönde ilişkili olduğu; İST A bölümünde harcanan süre ($r=-0,374$ $p<0,05$) ve İST B bölümünde harcanan sürenin ($r=-0,590$ $p<0,01$) eğitim yılı ile negatif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların nörobilişsel test performansları ile hastalık süresi, UPDRS motor puanı ve MOB puanı ilişkili olarak bulunmamasına karşın Hoehn-Yahr evre skoru İST B bölümü hata sayısı ($r=0,336$ $p<0,05$) ve SBST uzun süreli bellek puanı ($r=-0,360$ $p<0,05$) hastalık süresi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Buna ek olarak hastalık başlangıç yaşı arttıkça İST A Bölümü süresi ($r=0,414$ $p<0,05$) ve İST A bölümü hata sayısının ($r=0,353$ $p<0,05$) arttığı, SBST öğrenme puanı ($r=-0,402$ $p<0,05$) ve SBST uzun süreli bellek puanının ($r=-0,509$ $p<0,01$) ise azaldığı saptanmıştır. Günlük motor dalgalanmaların varlığı ise nörobilişsel test performansları üzerinde etkili değildir.

Hastaların kullandıkları günlük ilaç miktarları ile nörobilişsel test performansları incelendiğinde, günlük LD miktarının istatistiksel olarak nörobilişsel işlevlerle ilişkili olmadığı fakat günlük DA miktarının SAT kelime sayısı ($r=0,371$ $p<0,05$), İST A bölümünde harcanan süre ($r=-0,355$ $p<0,05$) ve SBST öğrenme puanı ($r=0,430$ $p<0,05$) ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

4.2. Karar Verme

Parkinson hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında IKT toplam puanı, 1. blok puanı ve 2. blok puanları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Fakat sağlıklı kontroller, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Parkinson hastalarına göre IKT’de hem 1. blokta hem de 2. blokta daha iyi performans sergilemişlerdir. Hastaların ve kontrollerin IKT toplam puanı, birinci ve ikinci blok puanı ortalamaları Tablo4’te verilmiştir.

Tablo4. IKT Puanlarına İlişkin Veriler

	Parkinson Hastaları (N=39)	Sağlıklı Kontroller (N=39)	t değeri (p)
IKT toplam puan	-3,79 (SS= 16,67)	1,02 (SS=18,15)	-1,174 (p=0,245)
IKT 1. blok	-2,48 (SS=7,05)	-1,41 (SS=8,19)	-0,611 (p=0,544)
IKT 2. blok	-1,31 (SS=11,05)	2,43 (SS=12,79)	-1,386(p=0,170)

Demografik ve Klinik Veriler ile Karar Verme Davranışı Arasındaki İlişki

Parkinson hastalarında İKT toplam puanı, birinci ve ikinci blok puanı ortalamaları cinsiyete göre değişmemektedir. Yaş ve eğitim yılı ile İKT test performansları arasında anlamlı bir ilişkili bulunamamıştır. Hastalık süresi ile İKT toplam puan ve ikinci blok puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen ($r=-0,355$ $p<0,01$; $r=-0,382$ $p<0,05$) hastalık süresi birinci blok puanı ile ilişkili değildir. Motor dalgalanma yaşayan hastaların İKT toplam puanları, motor dalgalanmaları olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($t= -2,098$ $p<0,05$) ve İKT ikinci blokta daha başarısız oldukları ($t=-1,909$ $p<0,05$) saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı İKT test performansları ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca hastaların UPDRS motor puanları ve Hoehn-Yahr evreleri ile İKT toplam puanı, birinci ve ikinci blok puanları arasında bir ilişki saptanamamıştır. MOB anketi ve HDÖ toplam puanı, İKT performansları ile ilişkili değildir. Günlük LD miktarı ve LEDD toplam miktarı İKT performansları ile ilişkili değildir. Fakat İKT toplam puanı ($r=-0,382$ $p>0,05$) ve ikinci blok puanı ($r=-0,378$ $p<0,05$) DA miktarı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içindedir. Günlük DA miktarı arttıkça İKT ikinci blok performansı ve toplam puan düşmektedir. İki grupta da, SAT, İST ve SBST toplam puanları ile İKT toplam puanı, 1. ve 2. blok puanları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

4.3. Dürtü Kontrol Bozuklukları

Araştırmada uygulanan PH-DB anketindeki Kumar oynama, cinsellik, alışveriş yapma, yemek yeme, ilaç kullanımı ve diğer davranışlar alanlarından her hangi birinden en az 2 puan alan hastalar o alana ait kompulsif davranışı olan hastalar olarak kabul edilmiştir. Araştırmada yer alan 39 hastanın 2'sinde (%5,1) kumar oynama ile ilgili, 3'ünde (%7,7) cinsel davranışla ilgili, 1'inde alışveriş yapma (%2,6) ve 2'sinde (%5,1) diğer davranışlar (punding, yeni hobi edinme gibi) ve 2'sinde (%5,1) ilaç kullanımı ile ilgili kompulsif davranışlar saptanmıştır. Tablo 5'te PH-DB toplam puanları verilmiştir.

Tablo 5. PH-DB'ye İlişkin Veriler

PH-DB toplam puanı	1,29 (SS=1,57)
PH-DB kumar oynama	0,18 (SS=0,51)
PH-DB cinsel davranışlar	0,34 (SS=0,58)
PH-DB alışveriş yapma	0,15 (SS=0,49)
PH-DB yemek yeme	0,07 (SS=0,27)
PH-DB diğer davranışlar	0,39 (SS=0,64)
PH-DB ilaç kullanımı	0,13 (SS=0,14)

Demografik ve Klinik Verileri ile Dürtü Kontrol Bozuklukları Arasındaki İlişki

Eğitim yılı ve cinsel davranışlardaki kompulsif davranışlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,338$ $p<0,05$). Başlangıç yaşı, PH-DB toplam puanı, kumar davranışı ve diğer davranışlardaki kompulsif davranışlar ile istatistiksel olarak anlam bir ilişki içinde bulunmuştur ($r=-0,420$ $p<0,01$; $r=-0,412$ $p<0,05$; $r=-0,336$ $p<0,05$; $r=-0,363$ $p<0,05$). Diğer bir ifade ile, sonuçlar başlangıç yaşı düştükçe dürtü kontrol bozukluklarının arttığı yönündedir. Diğer davranışlar ve ilaç kullanımı ile ilgili kompulsif davranışlar ise UPDRS motor puanı ile pozitif yönde ilişkili olarak bulunmuştur ($r=0,439$ $p<0,01$; $r=0,434$ $p<0,05$). Yaş, hastalık süresi, HDÖ toplam puanı ve MOB anketi toplam puanı dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili bulunmamıştır. Günlük DA miktarı PH-DB toplam puanı ve kumar oynama davranışındaki kompulsif davranışlar ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur ($r=0,425$ $p<0,01$; $r=0,378$ $p<0,05$). Fakat günlük levadopa ve LEDD miktarı dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili saptanmamıştır. Motor dalgalanma yaşayan PH hastalarının PH-DB toplam puanı, kumar oynama puanı, diğer davranışlar puanı ve ilaç kullanımı puanı motor dalgalanma yaşamayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo 6'da ilişkili veriler bulunmaktadır.

Nörobilişsel işlevleri değerlendiren SAT, SBST ve İST ile dürtü kontrol bozuklukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılammıştır.

Tablo6. Motor Dalgalanma ve Dürtü Kontrol Bozuklukları

	Motor Dalgalanması olan hastalar (N=9)	Motor dalgalanması olmayan hastalar (N=30)	t değeri (p)
QUIP toplam	2,55 (SS= 2,13)	0,90 (SS=1,44)	-2,242(p=0,025)
Kumar oynama	0,56 (SS=0,88)	0,07 (SS= 0,26)	-2,135 (p=0,033)
Cinsel davranışlar	0, 44 (SS=0,73)	0,31 (SS= 0,54)	-0,433 (p=0,665)
Alışveriş yapma	0,11 (SS= 0,33)	0,17 (SS= 0,54)	0,410 (p=0,689)
Yemek yeme	0,22 (SS=0,45)	0,03 (SS=0,18)	-1,800 (p=0,072)
Diğer davranışlar	0,89 (SS= 0,78)	0,24 (SS=0,51)	-2,650 (p=0,008)
İlaç kullanımı	0,33 (SS=0,50)	0,07 (SS=0,37)	-2,419 (p=0,016)

4.4. Karar Verme ve Dürtü Kontrol Bozuklukları Arasındaki İlişki

Iowa Kumar Testi ile PH-DB ile taranan dürtü kontrol bozuklukları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılan bir dizi analiz sonucunda (Bkz. Tablo7), İKT toplam puanı ve PH-DB toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye ulaşılamamıştır. Birinci ve ikinci blok İKT puanları ile PH-DB alt bölümleri değerlendirildiğinde, kompulsif kumar oynama ile İKT ikinci bloğu ve İKT toplam puanı arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,389$ $p<0,05$; $r=-0,386$ $p<0,05$). Diğer bir deyişle, kumar oynama ile ilgili kompulsif davranış puanı artarken, İKT ikinci blok puanı azalmaktadır.

Tablo7. İKT ve PH-DB Arasındaki İlişki Analizi

	İKT toplam puan	İKT 1. blok	İKT. 2. blok
PH-DB toplam	-0,236	-0,311	-0,158
PH-DB kumar	-0,386*	-0,304	-0,389*
PH-DB cinsel dav.	-0,043	-0,269	0,107
PH-DB alışveriş	-0,012	0,038	-0,042
PH-DB yemek yeme	-0,029	-0,008	-0,038
PH-DB diğer dav.	-0,179	-0,250	-0,111
PH-DB ilaç kullanımı	-0,029	-0,144	0,049

* $p<0,05$

5. TARTIŞMA

5.1. Parkinson Hastalığında Nörobilişsel İşlevler

Parkinson hastalarında en çok karşılaşılan bilişsel işlev bozulmaları yürütücü işlevler alanında görülmektedir. Ayrıca hastalar görsel uzamsal alanda, dikkatte, bellekte ve dil alanında da sorunlar yaşamaktadırlar.

İşsel ve dışsal uyanlarla ilgili bilgi filtreleme işlemi olan dikkat genel olarak iki ayrı sürece ayrılmaktadır. Bunlar aşağıdan yukarıya (bottom-up) otomatik bir süreç olan basit dikkat ve yukarıdan aşağıya kontrollü bir süreç olan karmaşık dikkattir. Belli bir sırada verilen rakamları tekrar etme ya da İST A bölümündeki basit görsel tarama ile ölçülebilen basit dikkatin PH'de bozulup bozulmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir grup bu çalışmanın da sonuçlarına benzer şekilde hastalardaki basit dikkatin bozulmuş olduğunu iddia ederken (Fama ve ark., 2000), bir grup hastalarda basit dikkatin korunmuş olduğunu, bozulmanın sadece karmaşık dikkate olduğunu ileri sürmektedirler (Bohnen ve ark., 2006). İST B bölümü hem karmaşık dikkati hem de set değiştirme, zihinsel esneklik ve işleyen bellek gibi yürütücü işlevleri değerlendirdiği düşünülmektedir, bu araştırmada önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde İST B bölümü performansının Parkinson hastalarında daha kötü olduğu saptanmıştır. Zihinsel esneklik, set değiştirme ve planlama gibi yürütücü işlevleri en iyi değerlendiren testlerden biri olan Wisconsin Kart Eşleme Testi PH'de sıklıkla kullanılmıştır ve bu çalışmalarda genellikle hastalarda bozulmalar saptanmıştır (Tröster and Woods, 2007). Bu çalışmada yürütücü işlevler sadece İST ile değerlendirilmiştir ancak Wisconsin Kart Eşleme Testi ve diğer testlerin kullanılması PH'de en çok etkilendiği düşünülen yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi açısından önemli görünmektedir.

Birçok çalışmada, demansı olmayan Parkinson hastalarında hem sözel hem de sözel olmayan bellekte bozulmalar saptanmıştır. Kelime listesi öğrenme görevlerinin sözel deklaratif belleği ölçtüğü düşünülmektedir, bu görevlerde hastaların anlık hatırlamada, uzun süreli hatırlamada ve öğrenmede sorun yaşadıkları belirtilmektedir, tanıma ile ilgili kesin sonuçlar bulunmamaktadır (Watson ve Leverenz, 2010). Bu araştırmada da Parkinson hastaları, anlık bellekte ve öğrenmede daha başarısız olmuşlardır, fakat literatürden farklı şekilde uzun süreli bellekte sağlıklı kontrollere benzer bir performans sergilemişlerdir.

Hastaların görsel bellekte de zorlanmalar yaşadığı bilinmektedir fakat bu çalışmada ilgili görevler kullanılmamıştır.

Parkinson hastalarında sözel akıcılık ve görsel isimlendirme alanlarında bozulmalar saptanmıştır ve bu bozulmaların özellikle de sözel akıcılığın diğer bilişsel alandaki bozulmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sözel akıcılık testlerinde stratejiler oluşturmak ve bu stratejileri değiştirmek sözel üretim açısından önemlidir. PH'de bu strateji oluşturma ve değiştirme sağlıklı kontrollere göre bozulmuştur, fakat bu bozukluk Alzheimer Hastalığı'ndaki gibi şiddetli değildir (Watson ve Leverenz, 2010). Bu bulgularla uyumlu bir şekilde, bu çalışmada Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere göre sözel akıcılık testinde daha az kelime ürettikleri bulunmuştur.

Parkinson hastalığının bilişsel işlevler yaşa, eğitim düzeyine, motor belirtilerin şiddetine ve depresif belirtilerin düzeyine göre değişmektedir. Genel olarak hem klinik hem de sağlıklı popülasyonda yaşın artmasının ve eğitim düzeyinin az olması bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Buna ek olarak PH'de motor belirtilerin artması, hastalık evresinin ilerlemesi ve depresif belirtilerin şiddetlenmesi bilişsel performansı düşürmektedir (Barone ve ark., 2011). Nitekim bu çalışmada da depresif belirtiler hariç, diğer faktörlerin bilişsel işlevler üzerinde etkili olduğu bulunmuştur.

5.2. Karar Verme: Parkinson Hastaları & Sağlıklı Kontroller

PH'de motor belirtilerin yanı sıra hastalarda fronto striatal döngülerle ilişkili olan bilişsel, duygusal ve davranışsal işlevlerde bozulmalar yaşanmaktadır. PH'deki nöropatolojik ve nörontransmitter sistemdeki (özellikle de dopaminerjik yolların) değişimler nedeniyle, hastalardaki değer biçme, kar ve zararı dengeleme ve seçenekler arasından seçim yapma gibi karar verme becerileri son yıllarda sıklıkla incelenen bir konu olmuştur. Fakat karar verme davranışının PH'de bozulup bozulmadığı tartışmalı bir konudur. Literatürdeki bulguların bazıları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında İKT ile değerlendirilen karar verme becerilerinin bozulmuş olduğu (Perretta ve ark., 2005; Pagonabarraga ve ark., 2007; Kobayakawa ve ark., 2008; Delazer ve ark., 2009; Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2009) yönünde iken bazı çalışmalarda PH'deki karar verme becerilerinin korunmuş olduğu (Stout ve ark., 2001; Czernecki ve ark., 2002; Mimura ve ark., 2006; Euteneuer ve ark., 2009) belirtilmektedir.

Mevcut araştırmada, Parkinson hastalarının karar verme performanslarının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kontrollere göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgu, Parkinson hastalarının sağlıklı kişilere göre İKT ile değerlendirilen karar verme becerisinde sorunlar yaşadığı şeklinde yorumlanabilir. Fakat deneysel çalışmalarda karar verme davranışı hem belirsiz hem de riskli durumlar altında değerlendirilmektedir. İKT ile belirsiz durumlar altındaki yani ödülün ya da cezanın belirsiz olduğu bir durum için değerlendirme yapılmaktadır, risk altındaki durumlardaki karar verme değerlendirmesi ise Zar Oyunu Görevi (Game of Dice Task) ve Yatırım Görevi (Investment Task) ile yapılmaktadır.

Parkinson hastalarındaki dorsolateral prefrontal korteksteki işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde İKT'nin yetersiz olabileceği ve riskli durumlar altında karar vermeyi ölçen testlerin kullanılmasının gerektiği akla gelmektedir (Brand ve ark., 2004). Nitekim yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Euteneuer ve ark. 2009), PH hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında risk altında karar verme görevinde daha başarısız oldukları bulunmuştur fakat belirsiz durumda karar verme görevinde hastalar ve sağlıklı kontrollerin benzer bir performans gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır. Belirsiz durumlar altındaki karar vermenin yürütücü işlevler ile daha az ilişkili olduğu ve işleyen bellek ile asimetric bir bağlantısı olmasına karşın, riskli durumlarda karar verme davranışının ilerleyen zamanda ne yapılacağı ile ilgili stratejilerin belirlenmesi ve kurallara uyulması ile bağlantılı olduğu için yürütücü işlevlerin bilişsel esneklik, kategori değiştirme ve monitörize etme gibi alt bileşenleri ile ilişkili olması iddiası bu bulguları desteklemektedir (Brand ve ark., 2004).

5.3. Parkinson Hastalığında Karar Verme: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişi

Parkinson hastalığındaki karar verme mekanizması ile ilgili 2 hipotez ortaya atılmıştır, bunlardan ilki aşırı doz dopamin hipotezi olarak adlandırılan varsayım, dopaminerjik tedavinin frontostriatal döngüler üzerindeki etkisi nedeniyle hastaların cezalardan ders çıkaramaması ve böylece karar verme mekanizmalarının bozulmasını içermektedir. İkinci hipotez ise, PH ile ortaya çıkan amigdala işlev bozulması nedeniyle hastaların ödül işlemlerinde bozulmalar ortaya çıktığı ve karar verme becerilerinin olumsuz etkilendiği yönündedir (Poletti ve ark., 2011).

Birçok çalışmada, PH'deki karar verme performansının yaş, cinsiyet gibi demografik değişkenlerden ve motor belirti şiddeti, hastalık evresi, hastalık başlangıç yaşı, depresyon gibi klinik değişkenlere göre değişmediği bildirilmiştir (Pagonabarraga ve ark., 2007; Kobayakawa ve ark., 2008). Bu çalışmada, bu bulguları destekler nitelikte, yaş, cinsiyet, motor belirti şiddeti, motor olmayan belirti şiddeti, hastalık evresi, hastalık başlangıç yaşı karar verme performansı ile ilişkili bulunmamıştır. Fakat hastalık süresi, karar verme performansı ile ilişkili olarak saptanmıştır. Hastalık süresinin uzunluğunun karar verme üzerindeki bozucu etkisi, Parkinson hastalarının yıllar içinde hem daha çok dopaminerjik tedaviye maruz kalmış olması hem de hastalık ve dopaminerjik tedavi nedeniyle oluşan amigdala patolojisi ile açıklanabilir (Poletti ve ark., 2011). Dopaminerjik tedavinin, ventral striatumdaki dopamin miktarını aşırı derecede arttırması nedeniyle hastaların geriye dönük öğrenmelerinde zorluklar yaşamalarına neden olduğu iddia edilmektedir (Cools ve ark., 2003), bu doğrultuda uzun yıllar dopaminerjik tedavi görenin Parkinson hastalarının olumsuz sonuçlardan geribildirim almalarını zorlaştıracığı ve karar vermede bozulmalar yaşayacakları düşünülebilir. Ayrıca PH'ye özgü nöropatolojinin motor belirtiler ortaya çıkmadan bile amigdalaı etkilediği ve amigdalanın ödül ilişkili öğrenmede rol oynadığı bilinmektedir (Poletti ve ark., 2011), tüm bu bilgilerin ışığında, hastalık süresindeki uzunluğun amigdaladaki işlev bozukluğunu daha da arttıracığı düşünülebilir. Buna ek olarak, son yıllarda dopaminerjik tedavinin amigdala fonksiyonunu azalttığı bulgusu da (Delaveau ve ark., 2009), hastalık süresi ve karar verme arasındaki ilişkiyi açıklayıcı nitelik taşımaktadır.

Dopaminerjik tedavide kullanılan ilacın türü ve miktarının karar verme davranışı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Delazer ve ark., 2009; Poletti ve ark., 2010; Poletti ve ark., 2011). Bu düşüncüyü destekler şekilde, bu çalışmada DA miktarı IKT toplam puanı ve 2. blok puanı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca motor dalgalanmaları olan, yani dopaminerjik tedavinin yeterli olmadığı hastaların karar verme testinde avantajlı olmayan kartlardan daha çok seçtikleri gözlenmiştir. Diğer bir ifade ile, motor dalgalanmalar ve günlük DA miktarı hastaların karar verme becerisinde olumsuz etki yaratmaktadır.

Karar verme testinde avantajlı olmayan seçimler yapmanın, hastaların aldıkları dopaminerjik tedavinin orbitofrontal-striatal döngü üzerinde dopaminerjik uyarılma yaratması ve bu durumun olumsuz sonuçtan (para kaybetme) ders almama ve ödül beklentisi ile seçme davranışına yönelme ile bağlantılı olduğu düşünülebilir. Ayrıca DA'nın, levodopanin aksine,

belirli dopaminerjik reseptör tiplerini tonik olarak uyardığı, DA'nın tonik uyarımının öğrenme sinyallerinin zorunlu bir bileşeni olan fazik dopamin dağılımını engellediği ve bu nedenle DA'nın geriye dönük öğrenmeyi zorlaştırdığı iddia edilmektedir (Frank ve ark., 2004). Nitekim Frank ve ark. (2004) tedavi görmeyen Parkinson hastalarının aldıkları kararların olumlu sonuçlarına göre çıkarım yapmakta zorlandıklarını ve aldıkları kararların olumsuz sonuçlarına göre öğrenme gerçekleştirdiklerini belirtmiştir. Buna ek olarak, dopaminerjik tedavinin bu durumu tersine çevirdiğini, yani dopaminerjik tedavi gören hastaların olumsuz sonuçlardan daha çok, olumlu sonuçlardan geribildirim aldığını ve olumsuz sonuçlara neden olacak seçimlerden uzak durmada zorlandıklarını iddia etmiştir. Yine benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise (Poletti ve ark. 2010) yeni tanı almış olan ve dopaminerjik tedavi görmeyen PH hastaları ve sağlıklı kontroller arasında karar verme becerileri açısından herhangi bir farka ulaşılamamıştır.

Nörobilişsel işlevlerle karar verme arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Her ne kadar, Parkinson hastalarındaki bilişsel bozulmaların karar verme bozulmalarına yol açacağı düşünülse de, bu durum deneysel çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Sağlıklı kişilerle yapılan mevcut çalışmalarda, bilişsel işlevler ve karar verme görevleri arasında bir ilişki tespit edilmemesinin yanı sıra (Toplak et al., 2010), PH hastaları ile yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bazı çalışmalarda, yürütücü işlevleri değerlendiren görevlerde yüksek puan alan hastaların daha çok avantajlı kartlardan seçim yaptığı (Delazer ve ark., 2009) ve bellek ve genel bilişsel performansın (Pagonabarraga ve ark, 2007) karar verme üzerinde etkili olduğu belirtilirken, birçok çalışmada ise karar vermenin bilişsel işlevlerden bağımsız olduğu saptanmıştır (Mimura ve ark., 2006; Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2009). Bu çalışmada da değerlendirilen bellek, yürütücü işlevler ve dikkatin karar verme ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Karar verme ve nörobilişsel işlevlerin birbirinden bağımsız olması, bu işlevlerin birbirinden ayrı nöroanatomik yapılarla ilişkili olması ile açıklanabilir. Örneğin, yürütücü işlevlerin dorsolateral prefrontal korteksle ilişkili olması, İKT'nin limbik döngüler ile bağlantılı olması nedeniyle karar vermenin yürütücü işlevlerle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (Pagonabarraga ve ark., 2007; Kobayakawa ve ark.,2008).

Aşırı doz dopamin hipotezine ek olarak, dopaminerjik tedavinin ilk evrelerdeki Parkinson hastaları üzerinde, dopamin miktarı azalmış bölgelerde (dorsal striatum) dopamini arttırarak görev değiştirme paradigması ile ölçülen bilişsel esnekliği iyileştirirken,

dopaminerjik değişimin olmadığı döngülerde (ventral striatum) dopamin miktarını aşırı derecede arttırarak öğrenme üzerinde olumsuz etkiler yarattığı iddia edilmektedir (Cools ve ark., 2003). Cools ve arkadaşlarının bulgularını destekler şekilde, bu çalışmada günlük DA miktarının yüksekliğinin sözel akıcılık, dikkat ve bellekteki yüksek performans ile ilişkili olmasına karşın, günlük DA miktarının yüksek olması karar verme performansının düşük olması ile ilişkili bulunmuştur.

5.4. Parkinson Hastalığında Dürtü Kontrol Bozuklukları: Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Dopaminerjik tedavi ile ilişkili olan ve davranışsal alanda kendini gösteren dürtü kontrol bozuklukları, bireyin kendisine veya başkalarına zarar verebilecek, dürtüsel uyarılara bağlı gelişen bir eylemi baskılayamama halini ifade etmektedir. Dürtü kontrol bozuklukları sıklıkla aşırı dopaminerjik ilaç kullanımı ile birlikte görülmektedir. Dürtü kontrol bozukluklarının PH'deki yaygınlığı %5,9 ile 13,7 arasında değiştığı ve ortalama değerin yaklaşık %4 olduğu belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalarda patolojik kumar oynama problemi olan Parkinson hastalarının sıklığının %3 ila 8 arasında değiştığı, hiperseksüalitenin ise ortalama olarak %7,2 oranında gözleendiği bildirilmiştir (Voon ve ark., 2006; Wu ve ark., 2009). Yaşam boyu dürtü kontrol bozukluğu prevalansı kompulsif alışveriş yapma için %1,5 ve kompulsif yemek yeme için ise %6 olarak belirtilmiştir (Ertan ve Benbir, 2011). Parkinson hastalarındaki punding gibi diğer davranışlarla ilgili kompulsif davranışların prevalansına yönelik az veri olmakla birlikte Grant ve Potenza'nın (2006) yaptığı bir çalışmada prevalansın %14 olduğu ve bu oranın dopaminerjik tedavi dozunun günlük total 800 mg levadopa eş değer dozu üzerine çıkıldığı hastalarda oranın %30'lara ulaştığı bildirilmiştir. Bu araştırmada, Parkinson hastalarının kumar oynama, cinsellik, yemek yeme, alışveriş yapma, aşırı ilaç kullanımı ve diğer davranışlar ile ilgili sorun yaşayıp yaşamadıkları taranmış ve mevcut bilgilerle uyumlu bir şekilde 39 hastanın 2'sinde (%5,1) kumar oynama ile ilgili, 3'ünde (%7,7) cinsel davranışla ilgili, 1'inde (%2,6) alışveriş yapma 3'ünde (%7,7) diğer davranışlar (punding, yeni hobi edinme gibi) ve 2'sinde (%5,1) ilaç kullanımı ile ilgili kompulsif davranışlar saptanmıştır.

Parkinson hastalığındaki kompulsif davranışlar için erken hastalık başlangıç yaşı, ilerleyen hastalık süresi, dopaminerjik tedavi, yenilik arayan kişilik yapısı özellikleri, ailede

ya da hastadaki madde ve alkol kullanım öyküsü ve psikiyatrik öykünün olması risk taşımaktadır (Weintraub, 2008). Bu araştırmada da, eğitim, başlangıç yaşı, motor belirtiler ve dopaminerjik tedavi dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili bulunmasına rağmen, depresyon ve motor olmayan belirtiler DKB ile ilişkili olarak saptanmamıştır.

Birçok çalışmada erken hastalık başlangıcının DKB için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Weintraub ve ark., 2006; Voon ve ark., 2007; Voon ve ark., 2011). Patolojik kumar oynama davranışı olmayan Parkinson hastalarına göre patolojik kumar oynama davranışı olan hastaların Parkinsonyen belirtilerinin yaklaşık 9 yıl önce ortaya çıktığı belirtilmiştir (Evans ve ark., 2005). Vaka raporlarında sıklıkla genç ve erken başlangıçlı hastaların kompulsif davranışları olduğu belirtilmesine karşın, yaşlı hastaların tedavileri yan etkileri nedeniyle dopamin agonistleri ile yürütülmemektedir. Bu nedenle daha çok kompulsif davranışların dopamin agonistleri ile tedavi edilen genç hastalarda görüldüğü de düşünülebilir.

Kompulsif davranışlar için bir başka risk faktörü hastanın önceki psikiyatrik geçmişi ve özellikle de depresyon öyküsü ve depresif belirtileridir (Voon ve ark., 2011). Fakat bu çalışmada depresif belirtiler ile DKB arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca anksiyetenin özellikle de obsesif kompulsif belirtilerin DKB üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir ama bu araştırmada anksiyete ve psikiyatrik belirtilerin taranmaması nedeniyle DKB ile psikiyatrik belirtilerin arasındaki ilişki incelenememiştir.

Motor belirtilerin genel olarak dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili olmadığı, fakat özellikle diskinezilerin varlığı ve şiddetinin punding ve kompulsif ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Silveira-Moriyama ve ark., 2006). Bu bulgular ile benzer şekilde, bu çalışmada motor belirti şiddeti punding, yeni hobi edinme gibi davranışlar ve kompulsif ilaç kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki, aşırı tekrarlayıcı motor davranışların dopaminerjik tedavi ile olan bağlantısına işaret etmektedir. Dopaminerjik tedavi ile DKB arasındaki güçlü bağlantılar ve DKB ya da diskinezileri olan hastaların subtalamik nukleus aktivitelerinin yüksek olması göz önüne alındığında, belirli dopaminerjik alt tiplerinin ya da serotonerjik, glutamaterjik sistemlerin ya da duyarlılaşma mekanizmalarını etkileyen davranışsal ve motor belirtiler arasında muhtemel bir patofizyoloji olduğu tahmin edilmektedir (Voon ve ark., 2011).

Dopaminerjik tedavinin DKB için risk taşıdığı belirtilmektedir. Nitekim bu araştırmada da kapalı ve açık dönem yaşayan hastaların daha fazla kompulsif davranışlar ile ilgili sorunlar yaşadığı saptanmıştır. Dopaminin kompulsif davranışların oluşmasındaki etkisi tam olarak bilinemese de bu konu ile ilgili bazı açıklamalar bulunmaktadır. İlk açıklama, PH patofizyolojisi nedeniyle oluşan nigrostriatal yolaktaki dopamin miktarındaki azalmanın dopaminerjik kortikal-subkortikal döngüleri etkilemesi ve bunun bilişsel / duygusal bozulmalara ve DKB gelişmesine neden olabileceğidir. İkinci açıklama, eksojen dopaminerjik uyarılmanın amaç odaklı davranışlardan uyarana verilen tepkilere geçişi değiştirdiği ve bu kronik uyarılmanın davranışsal duyarlılaşmaya ve dolayısıyla dürtüsel davranışlara yol açan ventral ve dorsal striatal alanlardaki nöronal duyarlılaşmaya neden olduğu üzerinedir. Bir diğer açıklama ise, DA'nın levadopaya kıyasla daha güçlü D3:D2 ve D3:D1 striatal reseptor aktivasyon oranına sahip olmasıdır. D1 ve D2 reseptorleri dorsal striatumda bulunmaktadır ve bu reseptorlerin farklı PH farmakoterapileri ile aktive edilmesi temel olarak ilaçların motor etkileri ile bağlantılıdır. Buna karşın D3 reseptorleri, ventral striatumun da bulunduğu beynin limbik alanında yer almaktadırlar ve dopamin reseptor uyarımının psikiyatrik yansımalarını düzenlemektedirler (Weintraub, 2008).

Önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde (Weintraub ve ark., 2006; Lee ve ark., 2010; Voon ve ark., 2011), bu araştırmada günlük dopamin agonisti miktarının dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Mevcut bulgular, levadopa kullanımından ziyade DA kullanımının kompulsif davranışlar için risk faktörü olduğu fakat çok yüksek dozda levadopa kullanımının da kompulsif davranışlarla ilişkili olduğu yönündedir (Weintraub ve ark., 2006). Ayrıca bazı çalışmalarda düşük doz DA ile tedavi edilen huzursuz bacak sendromu hastalarında da DKB rapor edilmiştir. Yakın tarihte Gallagher ve arkadaşları (2007) yaptıkları patolojik kumar oynama davranışı olan Parkinson hasta serileri analizinde, inceledikleri raporların yarısındaki hastaların tedavisinde daha çok pramipeksol ve ropinirol kullanıldığını, diğer raporlarda ise böyle bir ilişkiye rastlanılmadığını belirtmişlerdir.

Araştırmada, nörobilişsel işlevler ile DKB arasındaki ilişki incelenmiş fakat ikisi arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Mevcut literatür bilgisi yeni yeni oluşmakta ve çelişkili sonuçlar içermektedir. Santangelo ve arkadaşları (2009), patolojik kumar oynama ile yürütücü işlevler arasında bir ilişki olduğu bildirilirken, bazı yazarlar bu çalışmanın bulguları ile paralel şekilde (Voon ve ark., 2007; Siri ve ark., 2010) yürütücü işlevlerle patolojik kumar

oynamanın ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, alışveriş yapma, ilaç kullanımı ve diğer davranışlarla ilgili henüz kesin veriler bulunmamaktadır. Fakat yakın tarihli bir çalışmada (Vitale ve ark.,2011) DKB tiplerine göre Parkinson hastalarını gruplandırmış ve en fazla bilişsel işlev bozukluğunun hiperseksüalite yaşayan hasta grubunda olduğunu, bu grubu takriben kompulsif yemek yeme ve patolojik kumar oynama davranışı olan hastaların da bilişsel işlev bozukluğu yaşadıklarını saptamıştır.

5.5. Karar Verme ve Dürtü Kontrol Bozuklukları Arasındaki İlişki

Levodopanın fazik olarak dopamin seviyesini arttırmasını ve D2 reseptörlerini uyarması nedeniyle, hastalar aldıkları kararların olumsuz sonuçlarından ders çıkarma konusunda sorun yaşamaktadırlar. Bazı araştırmacılar bu mekanizmanın D2 agonistleri ile tedavi edilen hastalarda görülen kompulsif davranışların temelini oluşturduğunu düşünmektedir (Frank ve ark., 2007).

Bu mekanizmanın anlaşılması için önceki çalışmalar kaynak alınmaktadır. Daha önceki birkaç çalışmada patolojik kumar oynama davranışı olan kişilerdeki karar verme süreçleri incelenmiş ve patolojik kumar oynayan kişilerin daha düşük karar verme performansı olduğu belirtilmiştir. Fakat patolojik kumar oynama davranışı olan kişilerin yaşlarının patolojik kumar oynayan Parkinson hastalarına göre genç olması nedeniyle, Parkinson hastalarının karar verme performanslarının diğer grupla karşılaştırılması zordur (Poletti ve ark., 2011). Fakat Rossi ve arkadaşları (2010) bu sonuçların kaynaklığında yürüttükleri çalışmalarında, Parkinson hastalarındaki patolojik kumar oynama ile karar verme davranışı arasında bir ilişki olduğu saptamıştır. Patolojik kumar oynaması olan hastalar anlık kazancı diğer masalara göre yüksek olan fakat olumsuz uzun dönem sonuçları olan B masasından daha fazla kart seçmişlerdir. Bu avantajlı olmayan strateji kompulsif kumar oynama davranışı olan Parkinson hastalarının ödüle karşı aşırı duyarlı olduğunu ve olumsuz sonuçlardan öğrenme gerçekleştirilmekte zorlandıkları şeklinde yorumlanmaktadır. Ayrıca yine aynı çalışmada, ilaçla tedavi edilen patolojik kumar oynaması olan Parkinson hastaların, ilaçla tedavi edilen patolojik kumar oynaması olmayan hastalara göre karar verme görevlerinde ciddi anlamda daha başarısız olduklarını belirtilmiştir. Bu bulgu dolaylı olarak, dopaminerjik ilaçların patolojik kumar oynaması olan hastaların orbital frontostriatal döngüleri üzerinde daha belirgin etki gösterdiğini işaret etmektedir.

Dopaminerjik tedavinin özellikle de DA ile yapılan tedavinin hem DKB hem de karar verme üzerindeki olumsuz etkisi bu iki işlevin birbiri ile ilişkili işlevler olduğu yönünde yorumlanabilir (Poletti ve ark., 2010). Dopamin agonistlerinin levodopanına aksine, geriye dönük öğrenmeyi zorlaştırması ve bu geriye dönük öğrenmedeki zorlanmanın dürtü kontrol bozukluklarının devam etmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olduğu düşünülebilir. Ayrıca hem kompulsif davranışların hem de karar vermenin benzer yapılarla bağlantılı olduğu iddia edilmektedir. Cilia ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları kompulsif kumar oynama davranışı olan Parkinson hastalarının SPECT görüntülerini kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmada, özel kaynaklı öğrenme, motivasyon, dürtü kontrol, karar verme ve bellek işleme ile ilgili olan mezokortikolimbik alanlardaki işlevsel anormallikleri işaret eden bazal ganglion, orbitofrontal korteks, hipokampus, amigdala ve insula gibi alanlarda aşırı aktivite saptaması DA ile aşırı uyarılan nöroanatomi bölge­lerin hem karar verme ve hem de dürtü kontrol bozukluklarına neden olabileceğini akla getirmektedir.

5.5. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, araştırmaya katılan katılımcıların ve özellikle de motor dalgalanma yaşayan hastaların sayısının az olmasıdır. Bu araştırmaya 39 Parkinson hastası ve sağlıklı kontrol alınmıştır, fakat daha fazla hasta ve sağlıklı kontrollün katıldığı çalışmalarda daha geçerli ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilir.

İkinci olarak, bu araştırmada katılımcılara sadece belirsiz durumlardaki karar vermeyi değerlendiren Iowa Kumar Testi uygulanmıştır, fakat risk altındaki karar vermeyi değerlendiren başka görev ve testlerin uygulanması karar verme becerilerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Araştırmanın bir başka eksikliği de, sadece tedavide kullanılan ilaçların dozlarının karar verme performansı ve dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkisi analiz edilmesidir. Oysaki hastaların açık “on” ve kapalı “off” dönemlerindeki karar verme performansının değerlendirilmesi ile dopaminerjik tedavinin etkileri daha detaylı bir şekilde incelenebilir.

Bu araştırmada, sadece katılan hastaların dürtü kontrol bozuklukları taranmıştır ve tarama için kullanılan anketten alınan toplam puanlar değerlendirmeye alınmıştır. Bu nedenle araştırmada, hastalar dürtü kontrol bozuklukları olan ve olmayan hastalar olarak ayrı gruplara ayrılmamıştır. Bu nedenle, DKB olan ve olmayan hasta grupları ve hatta hastaların yaşadıkları

kompulsif davranışları kendi içinde ayrı ayrı gruplandığı çalışmalar faydalı olabilir. Buna ek olarak hastaların dürtüsel davranışları başka ölçüm ve değerlendirme araçları ile değerlendirilmemiştir. Çalışmada, psikiyatride kullanılan Minnesota Dürtüsel Bozukluk Görüşmesi gibi yöntemlerin kullanılması ek bir bilgi sağlayabilirdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parkinson hastaları ile kontroller karşılaştırıldığında, karar verme becerileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkı işaret etmese de, sonuçlar hastaların özellikle karar verme testinin ikinci bloğunda sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans sergiledikleri yönündedir. Hasta grubunda, cinsiyet, yaş, hastalık başlangıç yaşı, motor ve motor olmayan belirtilerin şiddetini, nörobilişsel işlevler karar verme becerisi üzerinde etkili olarak bulunmamıştır. Fakat hastalık süresi uzun olması, motor dalgalanmaların varlığı ve günlük dopamin agonisti miktarının fazla olması karar verme performansındaki düşüş ile ilişkili saptanmıştır. Bu sonuçlar, dopaminerjik tedavinin karar verme üzerinde bozucu bir etkiye sahip olduğunu şeklinde açıklanabilir.

Araştırmada, Parkinson hastalarında kumar oynama, cinsellik, yemek yeme, alışveriş yapma, ilaç kullanımı ve diğer davranışlarla ilgili kompulsif davranışların taraması yapılmıştır. 2 hastada kumar oynama, 3 hastada cinsellik, 2 hastada ilaç kullanımı ve 2 hastada diğer dalanlarda kompulsif davranışların yaşandığı belirlenmiştir. Hastalarda yaşanan dürtü kontrol bozuklukları, eğitim, hastalık başlangıç yaşı, uygulanan dopamin agonisti ilaç tedavisi ve motor dalgalanmaların varlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu bulgular erken hastalık başlangıç yaşının, dopamin agonistleri ile yürütülen dopaminerjik tedavinin dürtü kontrol bozuklukları açısından risk faktörü olduğuna işaret etmektedir.

Hastalardaki dürtü kontrol bozuklukları ve karar verme davranışı arasındaki ilişki incelendiğinde, kumar oynama ile ilgili kompulsif davranışlar puanı ile IKT performansı ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, karar verme ve dürtü kontrol bozukluklarının birbirleriyle etkileşimsel bir ilişki içinde olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Araştırma sonucunda çıkan bu bulgular ışığında hastaların aldıkları dopaminerjik tedavinin özellikle de dopamin agonistlerinin kullanıldığı tedavilerin karar verme ve dürtü kontrol bozuklukları açısından riskli olduğu söylenebilir. Ayrıca hastalarda oluşan karar verme bozukluklarının dürtü kontrol bozukluklarının oluşmasında kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olduğu öne sürülebilir. Bu nedenle dopamin agonisti tedavisi alan ve özellikle de erken hastalık başlangıçlı hastaların takiplerinde bilişsel ve davranışsal değerlendirilmelerinin dikkatli yürütülmesi önem taşımaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005;20(10):1255-1263.
2. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996;4(4): 251-259.
3. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology* 2004; 63: 1908–11.
4. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci*, 1998; 18:428-437.
5. Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R ve ark. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 2004; 15: 77–85
6. Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M ve ark. Cognitive Impairment in Nondemented Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;26 (14): 2483-2495.
7. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivancu LS ve ark. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol*, 2006;253(2): 242–247.
8. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 2003;110(5): 517-536.
9. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive Dysfunction and Dementia in Parkinson Disease. *Mov Disord*, 2007; 22 (Suppl.17):358–366.
10. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2007;10(2): 73-82.
11. Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 2003;16:475–480.
12. Chaudhuri KR, Healy D, Schapira AHV. The non-motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006a;5: 235-245.
13. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. An international multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms

- questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 2006b; 21(7):916–923.
14. Cilia R, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G ve ark. Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: a path modeling analysis. *Mov Disord*, 2011; 26(2): 225-233.
 15. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2003;41: 1431–1441 .
 16. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB ve ark. Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 2002;40: 2257–2267.
 17. Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 2010; 23(1):53-61.
 18. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;1(3): 15-17.
 19. de Lau LM ve Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006;5(6): 525-535.
 20. Delaveau P, Salgado-Pineda P, Witjas T, Micallef-Roll J ve ark. Dopaminergic modulation of amygdala activity during emotion recognition in patients with Parkinson's disease. *J Clin Psychopharmacol*, 2009;29: 548–554.
 21. Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Stockner H ve ark. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2009;47: 1901–1908.
 22. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*, 2007;64: 20–24.
 23. Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, Breteler MM ve ark. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based casecontrol study in Europe: EUROPARKINSON study group. *Neurology* 1999;52: 1876–1882.
 24. Ertan S, Benbir G. Parkinson hastalığında dopamin disregülasyon sendromu ve diğer psikiyatrik sorunlar: tanı ve tedavisi. *Turk Norol Derg* 2011;17: 65-75.
 25. Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, Boucsein W ve ark. Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk in patients with Parkinson's

- disease: A neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia*, 2009;47: 2882–2890.
26. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S ve ark. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:1570–1574.
 27. Fahn S, Jankovic J. *Principles and Practice of Movement Disorders*, Churchill Livingstone/Elsevier, 2007.
 28. Fahn S. Parkinson's Disease: 10 Years of Progress, 1997–2007. *Mov Disord*. 2010; 25 (Suppl. 1): 2–14.
 29. Fama R, Sullivan EV, Shear PK, Stein M ve ark. Extent, pattern, and correlates of remote memory impairment in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 2000;14(2): 265–276.
 30. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, 2004; 306(5703): 1940-1943.
 31. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation and medication in parkinsonism. *Science*, 2007;318: 1309–1312.
 32. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr*, 2008;13(3 Suppl 4): 18-25.
 33. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127(3): 550–560.
 34. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ ve ark. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*, 2007;22: 1757-1763.
 35. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR (2002). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. Second Edition. New York: W.W. Norton and Company. 2002.
 36. Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Roca M, Torralva T. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*, 2010;6: 611–623.
 37. Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse control disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2006;29: 539-51.

38. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23: 56-62.
39. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992;55: 181-184.
40. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Martí MJ ve ark. Neuroanatomical correlates of impaired decision making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2009; 30:1162–1170.
41. Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, Nakagawa S ve ark. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010;25(1): 44-49.
42. İçellioğlu S. Prefrontal yönetici işlevlere duyarlı Iowa Kumart Testi'nin sağlıklı Türk deneklerde normatif verilerinin toplanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2008.
43. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment. In Pahwa R. Lyons KE, editors. *Handbook of Parkinson's disease*. 4th. Edition. New York Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 49-76.
44. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa Gambling Task. *Mov Disord*, 2008;23: 547–552.
45. Kumar A, Calne SM, Schulzer M, Mak E ve ark. Clustering of Parkinson disease: Shared cause or coincidence? *Arch Neurol* 2004;61: 1057–1060.
46. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, 2006;59: 591-96.
47. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, ve ark. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(3): 202-207.
48. Lewis FM, Lapointe LL, Murdoch BE. Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, 1998; 12: 193–206.
49. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S ve ark. Prevalence of Psychotic Symptoms in a Community-Based Parkinson Disease Sample. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012;20(2): 123-123.

50. Morgan J, Sethi KD. Differential Diagnosis. In Pahwa R, Lyons KE, editors. Handbook of Parkinson's disease. 4th. Edition. New York Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 29-48.
51. Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2006;12: 169–175.
52. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. Nöropsikoloji arşivi, 1992;29: 196-206.
53. Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B ve ark. Controlled study of decision making and cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord, 2007;22: 1430–1435.
54. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol. 2009;256 (Suppl 3): 293-298.
55. Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: Probabilistic classification and gambling. Cognitive & Behavioural Neurology, 2005;18: 185–192.
56. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2008;15 (Suppl 1): 14-20.
57. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. Neurology, 2006;67: 1258-1261.
58. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P ve ark. Decision making in de novo Parkinson's disease. Mov Disord, 2010; 25: 1432–1436.
59. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa Gambling Task in Parkinson's disease. J Clin Exp Neuropsychol, 2011;33:395–409.
60. Rajput M, Rajput A, Rajput AH. Epidemiology. In Pahwa R, Lyons KE, editors. Handbook of Parkinson's disease. 4th. Edition. New York Informa Healthcare USA, Inc., 2007; 19-28.
61. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valdeoriola F ve ark. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007;23: 281–288.
62. Reijnders, JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D. ve ark. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord, 2008; 23:183–189.

63. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 1958; 8:271-276.
64. Rey A. *L'examen Clinique en Psychologie*. Presse Universitaire de France, 1964; Paris, Fransa
65. Rodríguez-Ferreiro J, Cuetos F, Herrera E, Menéndez M. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 2010;25(13): 2136-2141.
66. Rossi M, Gerschovich ER, de Achaval D, Peretz-Lloret S ve ark. Decisionmaking in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurosci*, 2010; 17: 97–102.
67. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde ve ark. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24: 899–905.
68. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ: Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16: 507-510.
69. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord*, 2006;21: 2214–2217.
70. Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Canesi M ve ark. Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol*, 2010;257: 247–252.
71. Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001;7: 92–101.
72. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR ve ark. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(12): 1459–1463.
73. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B ve ark. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: A PET study. *J Neural Transm*, 2003; 110: 1289–1301.
74. Toplak ME, Sorge GB, Benoit A, West RF ve ark. Decision making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions and intelligence. *Clin Psychol Rev*, 2010;30: 562–581.
75. Vitale C, Santangelo G, Trojano L, Verde F ve ark. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011;26(5): 830-836.
76. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviours in PD. *Neurology*, 2006;67:1254–7.

77. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2007;64:212–216.
78. Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M ve ark. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(5): 1438-1446.
79. Watson GS, Leverenz JB. Profile of Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Brain Pathol*, 2010;20(3): 640–645.
80. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE ve ark. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 2004;17: 195–200.
81. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Dopamine agonist use is associated with impulse control disorders in PD. *Arch Neurol*, 2006;63: 969–973.
82. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008; 64(Suppl 2): 93-100.
83. 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.
84. Wider C, Wszolek ZK. Clinical genetics of Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007;13(Suppl 3): 229-232.
85. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Bilin O ve ark. Nonmotor fluctuations in Parkinsons disease: frequent and disabling. *Neurology*, 2002; 59: 408–413.
86. Wolters Ech. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009;15(Suppl 3): 6-12.
87. Wu K, Politis M, Piccini P. Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J*, 2009;85: 590-596.

EKLER

EK1. ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/08-02	Tarih:17.03.2011
	.. Prof.Dr.Raif ÇAKMUR'un sorumlusu Yük.Lis.Öğr. Elif YAVAŞ'ın proje yürütücüsü olduğu "Parkinson hastalarında karar verme ve dürtü kontrol bozukluklarının incelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<u>ETİK KURUL ÜYELERİ</u>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılımadı
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Besti
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Osman
Prof.Ph.D.Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzmir
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılımadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	N.Ö.
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Ömer
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Ece
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Hüseyin
Doç.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Toplantıda
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	M.Ö.
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Toplantıda
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Işıl
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Meltem
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İhsan

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (PARKİNSON HASTALARI İÇİN)

Parkinson hastalığında; motor belirtilerin yanısıra uyku problemleri, mide rahatsızlıkları, duygudurum bozuklukları, hayal görme, karar vermede bozulma, takıntılı ve dürtüsel davranışlar gibi motor olmayan belirtiler görülmektedir. Bu belirtiler, hastanın hem sosyal hem de gündelik hayatını olumsuz bir şekilde etkiler. Bazı dürtüsel davranışlar hastanın hem kendisine hem de çevresine zarar verebilecek durumlarda bulunmasına yol açabilir. Bu nedenle bu çalışmada, Parkinson hastalarındaki bu dürtüsel ve takıntılı davranışlar ile karar verme davranışını incelemeyi amaçladık.

Bu araştırmaya Parkinson hastalığı tanısı ile tedavi gören 30 hasta ve hastalardaki bozulmaları değerlendirmek için, 30 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Çalışmada, hastalarla önce ayrıntılı bir görüşme gerçekleştirilecek, ardından hastalığın süresi, hastalığın başlangıç yaşı, tedaviye verdiği yanıt, yaş, cinsiyet, öğrenim durumu gibi bilgileri içeren sosyodemografik bilgi formu; motor ve motor olmayan belirtileri değerlendiren, dürtüsel kontrol bozukluklarını değerlendiren, depresyonu araştıran ve bellek, dikkat, algı gibi bilişsel işlevleri ve karar verme davranışını değerlendiren bazı test ve anketler uygulanacaktır. İstenildiği takdirde 15'er dakikalık molalar verilecektir. Bu işlemler rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. Tüm bu işlemler yalnızca bir kere uygulanacak olup, tümünün toplamı ortalama 1-1,5 saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hasta yakınının

Adı:

Soyadı:

Adres:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Parkinson hastalığında; motor belirtilerin yanısıra uyku problemleri, mide rahatsızlıkları, duygudurum bozuklukları, hayal görme, karar vermede bozulma, takıntılı ve dürtüsel davranışlar gibi motor olmayan belirtiler görülmektedir. Bu belirtiler, hastanın hem sosyal hem de gündelik hayatını olumsuz bir şekilde etkiler. Bazı dürtüsel davranışlar hastanın hem kendisine hem de çevresine zarar verebilecek durumlarda bulunmasına yol açabilir. Bu nedenle bu çalışmada, Parkinson hastalarındaki bu dürtüsel ve takıntılı davranışlar ile karar verme davranışını incelemeyi amaçladık.

Bu araştırmaya Parkinson hastalığı tanısı ile tedavi gören 30 hasta ve hastalardaki bozulmaları değerlendirmek için, 30 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Çalışmada, hastalarla önce ayrıntılı bir görüşme gerçekleştirilecek, ardından hastalığın süresi, hastalığın başlangıç yaşı, tedaviye verdiği yanıt, yaş, cinsiyet, öğrenim durumu gibi bilgileri içeren sosyodemografik bilgi formu; motor ve motor olmayan belirtileri değerlendiren, dürtüsel kontrol bozukluklarını değerlendiren, depresyonu araştıran ve bellek, dikkat, algı gibi bilişsel işlevleri ve karar verme davranışını değerlendiren bazı test ve anketler uygulanacaktır. Sağlıklı gönüllülere ise yaş, cinsiyet, öğrenim durumu gibi bilgileri içeren sosyodemografik bilgi formu, bellek, dikkat, algı gibi bilişsel işlevleri ve karar verme davranışını değerlendiren bazı test ve anketler uygulanacaktır. İstenildiği takdirde 15'er dakikalık molalar verilecektir. Tüm bu işlemler yalnızca bir kere uygulanacak olup, tümünün toplamı ortalama yarım saat/ bir saat sürecektir. Herhangi bir yan etkisi bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Sağlıklı Gönüllünün:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK 4. ÖZGEÇMİŞ

ELİF YILDIRIM

TC Kimlik No / Pasaport No:	11183547954
Doğum Yılı:	1986
Yazışma Adresi:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Narlıdere, 35340, İzmir.
Telefon:	
Faks:	
e-posta:	elifyavas@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
TR	İstanbul Ticaret Üniversitesi	Fen-Edebiyat Fakültesi	Psikoloji	Lisans	2009

Dergilerde yayımlanan makaleler

Yıldırım E ve Alptekin K (2012) Şizofrenide öne çıkan yeni bir boyut: sosyal biliş. Düşünen Adam Dergisi (Baskıda)
--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayımlar

Yalınçetin B, Değirmencioğlu B, Sevilmiş S, Yıldırım E, Ulaş H, Polat S, Var L, Akdede BB. ve Alptekin K. (2011) Şizofrenide düşünce-dil bozukluğunun negatif belirtiler ile ilişkisi. 47. Ulusal Psikiyatri Kongresi. Antalya
Yıldırım E, Yalınçetin B, Sevilmiş S, Kutay Ö, Akdede BB, Ulaş H. ve Alptekin K. (2011) Şizofrenideki duygu tanıma bozukluklarının düşünce bozukluğu ile ilişkisi. 47. Ulusal Psikiyatri Kongresi. Antalya
Yavaş E ve Kutay Ö. (2011) Şizofrenide Sosyal Biliş: Tanımlar, Klinik Değişkenler ve İşlevsellikle İlişkisi ve Tedavi Yaklaşımları. V. Işık Savaşır Klinik Psikoloji Sempozyumu. İzmir.