

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA DOPAMİN
DİSREGÜLASYON ve PUNDİNG SENDROMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe BORA TOKÇAER**

**ANKARA
2007**

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA DOPAMİN
DİSREGÜLASYON ve PUNDİNG SENDROMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe BORA TOKÇAER**

**ANKARA
2007**

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. Parkinson hastalığının patogenezi	2
2. Klinik bulgular	3
3. Bazal ganglionların fonksiyonu ve sağlıkta ve hastalıkta dopamin	6
4. Modellerin psikostimülan alışkanlığı ile ilgisi	7
5. Hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD)	8
6. Parkinson hastalarında kompulsif dopamine replasman tedavisi (DRT) kullanımı	10
7. Dopamin disregülasyonu sendromunda sık görülen ve maluliyete neden olan fenomenoloji	11
7.1. Aşırı ilaç isteği	11
7.2. Öfori / Hipomani	12
7.3. Disfori / motor olmayan off durumları	12
7.4. Patolojik kumar ve kompulsif alışveriş	12
7.5. Hiperseksüalite	13
7.6. Yeme bozuklukları	13
7.7. Patolojik kumar	14
7.8. Yürüyüp gitme	14
7.9. Sosyal izolasyon	14
7.10. Saldırganlık	14
7.11. Psikoz	15
7.12. Motor stereotipizmler (kompulsif davranışlar- punding)	15
8. Tedavi	20

OLGULAR VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	37
SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	47

ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde takipli 100 idiopatik Parkinson hastası ayrıntılı olarak incelendi. Hastalarda dopamin disregülasyon sendromu (DDS) ve punding sendromu sıklığı araştırıldı. Ayrıca bu sendromlarla ilişkili olabilecek birtakım risk faktörleri de belirlenmeye çalışıldı.

Yüz idiopatik Parkinson hastasına demografik özelliklerini, hastalık süreleri ve tiplerini, kullandıkları ilaç çeşitlerini ve dozlarını sorgulayan bir anket uygulandı. Kompulsif davranışlar gözlenen hastalara ayrıca bir anket uygulanarak punding sendromu tanısı kondu.

Olguların %10'unda punding tespit edildi. Pundingi olan hastalar daha genç yaşta ve erkek hastalardı. Bu hastalarda patolojik alışveriş davranışı ve cinsel aktivite artışı gibi diğer kompulsif davranışlar da sık görülmekteydi. Ayrıca bu olgularda, önerilenden daha fazla dozlarda ilaç kullanma öyküsü de mevcuttu.

Punding sendromu ile hastalık tipi, hastalık süresi, öyküde diğer psikiyatrik hastalıkların bulunması arasında bir ilişki saptanmadı.

Dopamin disregülasyon sendromu ve punding literatürde genellikle olgu bildirimleri şeklinde yer almaktadır. Büyük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca hafif olguların gözden kaçması nedeniyle de gerçek prevalansları net olarak bilinmemektedir. Özellikle dopamin replasman tedavisi alan Parkinson hastalarında ortaya çıkan bu sendrom, dikkatli bir gözlem ve sorgulama ile gözden kaçırılmayacaktır.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, dopamin disregülasyon sendromu, punding, dopamin replasman tedavisi

ABSTRACT

100 patients with idiopathic Parkinson disease have been examined in detail in the Movement Disorders and Parkinson Disease Polyclinic of Neurology Department of the Medical School of Gazi University. The dopamine dysregulation syndrome and frequency of punding syndrome have been studied in the patients. In addition, some risk factors, which may be related to these syndromes, have also been tried to be determined.

An inquiry, which was questioning the demographic characteristics, illness periods and types, drug types and doses which they administered, has been applied to 100 patients with idiopathic Parkinson disease. Additional inquiry has been applied to the patients whom compulsive behaviors were determined in them, and punding syndrome was diagnosed.

Punding was determined in 10% of the subjects. The patients, whom punding syndrome was determined, were younger and male patients. Other compulsive behaviors such as pathologic shopping behavior and increasing of sexual activity have been frequently observed. Furthermore, in the patients whom punding syndrome was diagnosed, they have the history which they have administered the drug in the amount more than of recommended.

Any relationship was not determined between the punding syndrome and disease type, illness period, existing of other psychiatric patients in the history.

Dopamine dysregulation syndrome and punding generally take part in the literature as the notifications of fact. The studies, which have been executed in the large patient groups, are not sufficient. In addition, since the light facts are overlooked, their real prevalence is not known in net. Especially, this syndrome, which occurs in the patients with Parkinson disease who are treated with the dopamine replacement, will not be overlooked through the careful observation and inquiry.

Keywords: Parkinson disease, dopamine dysregulation syndrome, punding, dopamine replacement treatment

KISALTMALAR

A-R	: Akinetik-Rijid
BPHDÖ	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
CR	: Kontrollü salınım
DA	: Dopamin agonisti
DDS	: Dopamin Disregülasyon Sendromu
DOPAC	: 3,4 dihidroksifenil asetik asit
DRT	: Dopamin Replasman Tedavisi
HHD	: Hedonistik Homeostatik Disregülasyon
HVA	: Homovalinik asit
L-dopa	: Levodopa
LEU	: L-dopa eşdeğer dozu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OKSB	: Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluklar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PH	: Parkinson Hastalığı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
T	: Tremor dominant

TABLOLAR

- Tablo 1** Dopamin replasman tedavisinin yanlış kullanımına bağlı hedonistik homeostatik disregülasyon sendromunun tanı kriterleri
- Tablo 2** Parkinson hastalığında punding anketi
- Tablo 3** Punding pozitif ve punding negatif hastaların özellikleri
- Tablo 4** Punding sendromu olan hastaların bulguları
- Tablo 5** Uğraşınızı yaparken ne hissediyorsunuz?
- Tablo 6** Uğraşınızın sakinleştirici, rahatlatıcı olduğunu düşünüyor musunuz?
- Tablo 7** Korku, anksiyete, endişe ile mi uğraşınıza yönelirsiniz?
- Tablo 8** Günde kaç saatinizi uğraşınızla geçirirsiniz?
- Tablo 9** Zaman zaman uğraşınızla aşırı zaman harcadığınız olur mu?
- Tablo 10** Bütün gece uğraşınıza devam ettiğiniz oldu mu?
- Tablo 11** Uğraşınızla ilgilenirken dikkatinizi kolayca başka konuya kaydırabilir misiniz?
- Tablo 12** Uğraşınızla ilgilenirken biri araya girse ne hissedersiniz?
- Tablo 13** Uğraşınızı ‘on’ durumunda mı, ‘off’ durumunda mı yaparsınız?
- Tablo 14** Uğraşınızı yaparken dağınıklığa neden oluyor musunuz?
- Tablo 15** Projelerinizi bitirmekte zorluk çekiyor musunuz?
- Tablo 16** Mesleğiniz nedir?
- Tablo 17** Emeklilik durumunuz, sebebiniz nedir?
- Tablo 18** Kurtarıcı ilaç (ek ilaç) alıyor musunuz?
- Tablo 19** Uğraşınız için aşırı para harcıyor musunuz?
- Tablo 20** Kumar oynar mısınız?
- Tablo 21** Parkinson hastalığı için ilaç kullanmaya başladıktan sonra libidonuz değişti mi?

GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı, motor anormalliklerin ön planda olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak bunun yanısıra davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da uzun süredir Parkinson hastalığı olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Parkinson hastalarında non-motor semptomların gelişiminde hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif sürecin yanısıra, fiziksel hastalığa psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileri de rol oynamaktadır.

Parkinson hastalığı tedavisinde dopamin replasman tedavisi altın standarttır. Dopamin replasman tedavisi, hastalığın motor semptomlarını azaltmaktadır. Ancak son zamanlarda küçük bir hasta alt grubunda, motor bozukluğu tedavi etmek için gerekli ilaç dozunun üstünde ilaç almaya bağlı olarak motor ve davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı farkedilmiştir. Literatürde ‘Dopamin Disregülasyon Sendromu’ ve ‘Punding Sendromu’ olarak adlandırılan bu durumlar genellikle olgu bildirimleri şeklinde yer almaktadır. Büyük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca hafif olguların gözden kaçması nedeniyle de gerçek prevalansları net olarak söylenememektedir.

Konunun önemi göz önünde bulundurularak çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği’nde takipli 100 hasta ayrıntılı olarak incelenmiş ve dopamin disregülasyon sendromu ve punding sendromu sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca bu sendromlarla ilişkili olabilecek birtakım risk faktörleri de belirlenmeye çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Parkinson Hastalığı, nigrostriatal yolda progresif nörodejenerasyonla giden, substansiya nigra pars kompakta ile lokus seruleus ve vagusun dorsal nukleusunun da içinde bulunduğu diğer beyin sapı yapılarında ‘Lewy cisimciği’ olarak adlandırılan sitoplazmik proteinöz agregatların görüldüğü bir hastalıktır (4,31). Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, bu hastalığın prevalansının genel popülasyonda binde 2-3, 55 yaş üzerinde ise % 1 olduğunu göstermiştir. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ancak tüm hastaların % 5 inde hastalık 40 yaşından önce başlar. 20 yaşın altında başlayanlarda ise juvenil Parkinson hastalığından söz edilir.

1.Parkinson Hastalığının Patogenezi:

Hastalığa ilişkin patolojik değişiklikler stereotipiktir. Substansiya nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak ubiquitin denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir (4,31). Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının % 70-80 oranında gerçekleşmesi gerekmektedir. Ayrıca patolojik değişiklikler sadece substansiya nigra ile sınırlı değildir. Başta serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus, okulomotor nükleus, lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu olmak üzere , tüm beyin ve beyin sapını tutan yaygın nöron kaybı vardır.

Kortikostriatal sistemin organizasyonu, limbik, prefrontal, okulomotor ve motor kortikal alanların, bazal gaglion ve ventral talamik nükleusların analog kortikal alanları ile paralel devreleri aracılığı ile olmaktadır. Bu yollardaki fonksiyonel integrasyon striatal dopaminerjik reseptörlerdeki nöromodülasyon vasıtasıyla sağlanmaktadır. Parkinson hastalığında dorsal striatal dopamin azalmasına bağlı olarak bu modülasyon bozulmuştur. Sonuç olarak da motor korteks üzerindeki glutaminerjik uyarım inhibe

olur ve istemli hareketlerde azalma meydana gelir. Putamendeki dopamin kaybı derecesi tam olmayan bir şekilde bradikinezinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Hastalık ilerledikçe kognisyon, duyu ve motivasyon bozuklukları motor problemi artırır. Hastalığın erken dönemlerinde dopaminerjik replasman tedavisi (DRT) motor semptomları azaltır ve yaşam kalitesini artırır (2).

Ventrolateral nigral dopaminerjik hücrelerdeki belirgin dejenerasyonun aksine, ventral tegmental alanda da daha az miktarda dopaminerjik nöron kaybı mevcuttur. Mezolimbik sistem özellikle yeme ve cinsel davranışları düzenlemektedir (8,29).

Her ne kadar Parkinson hastalığı, motor anormalliklerin ön planda olduğu bir nörodejeneratif hastalık olarak bilinse de, davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da uzun süredir Parkinson hastalığı olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Parkinson hastalarında non-motor semptomların gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları: hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif süreç, fiziksel hastalığa psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileridir (2,28).

2.Klinik Bulgular:

Parkinson hastalığının kardinal klinik belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilitedir. Ancak hastalığın teşhisi için bu dört bulgunun birarada olması gerekmez. Hastalık sıklıkla asimmetrik olarak vücudun bir yarısında başlar. İlk belirtiler sıklıkla bir ekstremitede istirahat tremoru, bir elin ince hareketlerde beceriksizleşmesi, tüm hareketlerin özellikle de yürüyüşün yavaşlaması ve vücudun öne doğru eğilmesidir. Bu belirtiler sinsi başlar ve yavaş yavaş ilerler (4,31).

Parkinson hastalığındaki tremor sıklıkla tek taraflı olarak başlar. Aylarca bazen yıllarca sadece tek bir üst ekstremitede kalabilir. Tremor ilk olarak işaret parmağında görülür ve tipik para sayma tremoru ortaya çıkabilir. Tremor hareketle artar ve uykuda kaybolur (4,31).

Rijidite, hem agonist hem de antagonist kaslarda ortaya çıkan, kasın gerilmesine artmış yanıt olarak tanımlanabilir. Rijidite genellikle üst ekstremitelerde tek taraflı ve proksimalde ortaya çıkar. Rijiditenin ilk bulgularından biri yürürken uyumlu kol hareketlerinin kaybolmasıdır (4,31).

Bradikinezi rijidite ile ilgili değildir. Nedeni muhtemelen bazal ganglionlardaki biyokimyasal fonksiyon bozukluğudur. Hastada yüz mimiklerinde kayıp, konuşma sırasında dil ve dudak hareketlerinde yavaşlama, yazma ve ince el becerilerinde kayıp, hareketlere başlamada zorluk vardır. Parkinson hastalarında tipik yüz görünümünün nedeni bradikinezidir. Yüz maske gibidir, göz kırpma frekansı azalmış ve yüzün ifadesi kaybolmuştur (4,31).

Küçük adımlarla yürüyüş mevcuttur. Hastalık ilerlediğinde baş göğüse eğilmiş şekilde fleksör pozisyonda, sırt öne eğik, kollar yanlarda hareketsiz şekildedir. Hastalar öne doğru itildiklerinde ağırlık merkezlerini yakalayamaz ve hızlanırlar (4,31).

Distoni sıklıkla tedavinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıksa da ve dolaşımdaki azalmış dopaminerjik uyarımı gösteriyor olsa da, erken dönemdeki Parkinson hastalarında da gözlenebilir (4,21,31).

Donma ilerlemiş Parkinson hastalarında görülür. Hasta aniden durduğunda tekrar yürümeye başlamakta zorlanır. Bu durum özellikle dar yerlerden geçerken veya dönmelerde hastayı zor durumda bırakır (4,21).

Solunum kaslarının, vokal kordların, farinks kaslarının, dil ve dudakların rijidite ve bradikinezisi Parkinson hastaları için karakteristik olan yavaş, monoton ve düşük volümlü konuşmaya neden olur (4,31).

Parkinson hastalarında düşük frekanslı göz kırpma, yukarı bakış kısıtlılığı, konverjansta bozulma, istemli göz hareketlerinde ve daha çok sakkadik göz hareketleri ile takipte bozulma vardır. Glabellar refleks artmıştır (4,31).

Dominant el tutulduğunda mikrografi gözlenir ve bu bulgu bazen ilk bulgu olabilir (4,31).

Çoğu hastada aksiyel kaslarda veya ekstremitelerde iyi lokalize edilemeyen, kramp benzeri ağrı şikayetleri vardır (31).

Parkinson hastalarında sempatik ve parasempatik aktiviteden sorumlu olan santral ve periferik otonom merkezdeki nöronların ilerleyici kaybından dolayı otonom sinir sistemi bozuklukları sık görülür. En sık görülen otonomik problem ortostatik hipotansiyondur. Yaşlı hastaların çoğunda sık idrara çıkma, noktüri ve idrar kaçırma gibi üriner sistem fonksiyon bozukluğu vardır. Kabızlık da sık görülen bir şikayettir. Nedeni otonom disfonksiyon ve bağırsak hareketlerindeki bozulmadır. Tedavide kullanılan ilaçlar da bu şikayeti arttırabilir (21).

Erkeklerde ereksiyon zorluğu ve ejakülasyon bozukluğu, kadınlarda vajinismus ve anorgazmi şeklinde seksüel bozukluklar ortaya çıkabilir (4,31).

Isı regülasyonundaki anormallikler ilerlemiş Parkinson hastalığının bir özelliğidir ve ilaçlarla artabilir. En sık rastlanan şikayet periyodik hiperhidrozistir. Buna sıklıkla hipertansiyon, taşikardi ve kızarma eşlik eder. Bazı hastalarda hipotermi gözlenebilir (4,31).

Birçok hastada yutma mekanizmasında bozukluk vardır. Tükrük ağızda ve farinkste birikerek salya akmasına neden olabilir (4,31).

Uzun dönem dopamin replasman tedavisi (DRT) alan hastalarda diskineziler ve on-off fenomenleri gibi motor komplikasyonların yanısıra, hastalığa veya tedaviye sekonder gelişen depresyon, yorgunluk, apati ve kognitif bozukluk gibi non motor komplikasyonlar da görülmektedir. Özellikle depresyon, hastaların yaklaşık % 40 ında görülmekte ve hastaların azalmış aktivitelerini daha da kısıtlayabilmektedir (28).

Parkinson hastalarında yaygın nöron kaybına sekonder olarak hastaların % 50 sinde progresif demans görülmektedir. Bu tabloya delüzyonlar ve görsel ya da işitsel halüsinasyonlar eşlik edebilir. Parkinson hastalığında frontal korteksin dopaminerjik mezokortikal inervasyonundaki dejenerasyon, frontal dikkat bozukluğuna yol açar (5).

3.Bazal Ganglionların Fonksiyonu ve Sağlıkta ve Hastalıkta Dopamin:

Kortikostriatal sistemlerin organizasyonu kortikal alanlara benzer şekilde ventral talamik nükleuslar ve bazal ganglionların alt bölgeleri aracılığı ile limbik, prefrontal, okulomotor ve motor kortikal alanları bağlayan, birbirinden ayrı paralel devreler şeklinde düşünülmüştür. Bu yollarda fonksiyonel integrasyon striatal dopaminerjik reseptörler yoluyla oluşan nöromodülasyon aracılığıyla devam ettirilir. Parkinson hastalığında bu modülasyon dorsal striatal dopamin azalması nedeniyle kaybedilir; çıkış nükleuslarında oluşan artmış aktivite motor korteksin glutamaterjik eksitasyonunun inhibisyonunda artışa ve istemli hareketlerde buna bağlı azalmaya neden olur (8).

Ventrolateral tabakadaki nigral dopaminerjik hücrelerdeki şiddetli dejenerasyon şeklindeki öngörülebilir patternin tersine ventral tegmental alanlar içinde dopamin nöronlarında daha küçük ve daha değişken bir kayıp vardır (6). Mezőlimbik sistem ve ön beyin, beynin yiyecek ve seks gibi doğal ödüllere karşı cevaplarını düzenleyen motivasyonel sisteminin bir parçasını oluşturur (12).

Ventral tegmental alandaki dopamin hücrelerinin nöral aktivitesi, davranışsal ve motivasyonel önemi olan uyarıların öğrenilmesi, yeni acil durumlara karşı beklentilerin adapte edilmesi ve dikkat ile ilişkilidir (6). Fazık nöral aktivasyon medial tegmental bölgeler (nükleus akumbense projeksiyon yapar şekilde), frontal korteks ve orta ve lateral sektörlerde (kaudat ve putamene projeksiyon yapar şekilde) beklenmeyen ödüle cevaben oluşur (29). Cevaplar ödülün büyüklüğüne bağlıdır, ödül öngörülebilir oldukça alışkanlık kazanır ve beklenen bir ödül gelmezse inhibe olabilir. Ayrıca ödülle ilgili belirsizlikle ilişkili şekilde uzun süreli nöral aktivasyon görülebilir (6). Öğrenme sürecinde dopamin aktivasyonu kortikostriatal ve talamostriatal yollarda nöral cevapları değiştirir (plastisite).

Bağımlılığın tedavisindeki temel ilaçlar, ventral striatal ödül devresinde ve dorsal striatal sistemlerde dopamin salınımını uyarır. Psikostimülanlara (örneğin kokain ve amfetamin) tekrarlanan maruz kalmalar nükleus akumbenste uzun dönemli

nöroadaptasyona yol açar ve prefrontal kortekste sinir terminallerinin reaktivitesinde değişiklikler oluşturur. Bu duyarlılaşma hem nükleus akumbens hem dorsal striatumda orta dikenli nöronlarda dendritik diken yoğunluğunda uzun süreli bir artışla ilişkilidir (6,8). Normal beyin öğrenme ve hafıza süreçlerinin patolojik subversiyonu ve alışkanlığa bağlı öğrenmenin kuvvetlendirilmesinin ilaçla ilişkili uyarıların motivasyonel etkisini arttırdığı ve kompulsif ilaç kullanımını yönlendirdiği düşünülmektedir (24).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında prefrontal alanlarda amfetamin verilmesinden sonra dopamin salma kapasitesi Parkinson hastalığının geç dönemlerinde bile korunur (6,8). Dopamin plasebo uygulanmasından sonra ventral ve dorsal striatumdan salınır. Bir placeboya cevaben klinik iyileşme derecesi bu dorsal striatal dopamin salınımıyla ilgili olabilir ve birçok kontrollü çalışmada Parkinson hastalığında plasebo cevabının büyüklüğünü açıklayabilir (11). Dahası Parkinson hastalığında plaseboya yanıt olarak ventral striatal dopamin salınımının büyüklüğü bir ilaç ödülü beklentisi ile ilişkilidir ve sağlıklı gönüllülerde amfetamin uygulanmasından sonra görülen salınımına benzerdir (12).

4.Modellerin Psikostimülan Alışkanlığı ile İlgisi:

Kompulsif psikostimülan kullanımı teorileri Parkinson hastalığında dopamin disregülasyonunun anlaşılmasına yardımcı olabilir. Birçok model, alışkanlık yapıcı ilaçları alma motivasyonunu zevk verme, geri çekilme veya diğer yaşam stresörlerinden kaçmaya yardımcı olma şeklinde inceler. Ancak bu modeller dopamin disregülasyon sendromu gelişen hastalarda DRT etkilerinin, bunun gelişmediği hastalardan daha zevk verici bulunmamasını açıklamaz. Ayrıca bireyler kendilerini çok iyi hissederken veya şiddetli kore varlığında, yarattığı zarara rağmen giderek daha yüksek dozda DRT gerektiğini ifade edebilir (6).

Kompulsif DRT kullanımının birçok özelliği Robinson ve Berridgen intensif - duyarlılaştırma teorisi ile açıklanabilir. Tekrarlayan ilaç kullanımı sırasında bir yandan

ilaçların ödüllendirici etkisine karşı alışkanlık olurken, öte yandan intensif-ödül nöral sistemlerinde duyarlılaşma görüldüğü varsayılır. Ventral striatuma kortikal ve limbik girdilerdeki (prefrontal, anterior singulat, hipokampal korteks ve amigdala) değişiklikler nükleus akumbens fonksiyonunu ve motor devrelerinin daha sonraki çıkışları etkiler. Zamanla ilaç istemenin, subjektif ilaç beğenmeden ayrıldığı düşünülmektedir (25).

5.Hedonistik Homeostatik Disregülasyon (HHD):

Hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD) son zamanlarda tanımlanmış bir nöropsikiyatrik bozukluk olup, madde yanlış kullanımı veya birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hedonistik homeostatik disregülasyon sendromu, dopamin disregülasyon sendromu (DDS) olarak da adlandırılmakta olup, ilk olarak 2000 yılında Giovannoni ve arkadaşları tarafından dopamin replasman tedavisi (DRT) alan 15 Parkinson hastasında tanımlanmıştır (13) (Tablo 1). Hastalar genellikle erken başlangıçlı ve erkek hastalar olup, dopamin replasman tedavilerini (DRT) kendi kendilerine artırma eğilimindedirler. DRT'yi oral olarak kullanabildikleri gibi subkütan olarak da uygulayabilmektedirler. Bu hastalar ciddi sayılabilecek ancak şaşırtıcı bir şekilde iyi tolere edilebilen ilacın indüklediği diskineziler geliştirirler. Ancak kendilerini sadece diskineziler varken iyi veya 'on' durumunda hissederler. Bu yan etki veya doktorlarının uyarısı DRT dozunu artırmalarını engellemez. Çünkü DRT'nin mood yükseltici etkilerine karşı zamanla tolerans gelişmekte ve eğer DRT azaltılır veya kesilirse çekilme reaksiyonu ortaya çıkmaktadır (13).

Hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD) hastalarında stereotipiler oldukça sık görülen davranışlar olup bunun yanında, duygudurum hastalıkları (depresyon, anksiyete, hipomani, öfori), psikoz, davranış bozuklukları (patolojik kumar oynama, obsesyonel alışveriş, hiperseksüalite, agresyon ve sosyal izolasyon) da görülmektedir. Bu durum hastaların kendilerinin ve ailelerinin yaşam kalitesini etkilemekte, sosyal ve mesleki fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Bu nedenle önemli ve başa çıkılması zor bir problemdir (6,7,13).

Hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD) çok sık görülebilen bir bozukluk değildir. Literatürde prevalansının %4 civarı olduğu bildirilmiştir (13,23). Ancak

alışmalar ileri dönem Parkinson hastalarının olduğu merkezlerden bildirildiği için, daha hafif vakalar atlanabilmekte ve dolayısıyla gerçek prevalansı yansıtmamaktadır (20).

Tablo1: Dopamin replasman tedavisinin yanlış kullanımına bağlı hedonistik homeostatik disregülasyon sendromunun tanı kriterleri (Giovannoni ve ark. 2000) (13)

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

6.Parkinson Hastalarında Kompulsif Dopaminerjik Replasman Tedavisi Kullanımı:

Parkinson hastalarının küçük bir alt grubunda kompulsif DRT kullanımı gelişmektedir. Bu hastalar daha çok erkek ve genç başlangıçlı olan hastalardır (3,6,7,13). Geçmişte yoğun alkol kullanımı, yasadışı ilaç kullanımı, affektif hastalık öyküsü olması predispozan faktörler olarak belirlenmiştir (13,18). Hastalığın erken evrelerinde bu hastalar Parkinson hastalığının motor semptomlarında düzelme olmasa da ilaç alımının enerji ve canlılık verdiğini, üretkenliği arttırdığını belirtmektedirler. Yüksek dozlarla şiddetli ‘off-periyot disforisi’ veya ‘DRT’nin indüklediği öfori’ meydana gelmektedir ve bir sonraki dozu beklemekte sabırsızlık oluşur. Bu hastalara sıklıkla dışarıdan bakıldığında iyi mobiliteye sahiptirler ve malûliyeteye yol açan diskineziler görülmesine karşın, kurtarma dozlarına ihtiyaç duyarlar. Kendilerine başlanan başlangıç DRT’den çok çok yüksek dozda DRT istemekte, tedavinin yetersiz olduğundan yakınmakta ve DRT’yi artırma eğiliminde olmaktadır. Birçoğu kendiliklerinden dozu arttırırlar ve idiyosenkratik somatik uyarılarla ilaçlarını kendi kendilerine alırlar (7). Dozu azaltmak için girişimler veya öneriler ilacın biriktirilmesine yol açabilir ve alternatif normal yollar dışında kaynaklar aranabilir (6,7). İlacın zorla azaltılmasından sonra relaps sıktır. Kendilerine ve etrafındakilere verdikleri zararlar ilgili bir anlayış eksikliği ve ilaçların yan etkilerine karşı genel bir kayıtsızlık ve tolerans mevcuttur. Bu hastalar gece boyunca da sık aralıklarla ilaç almaya devam ederler. Bazı hastalarda yüksek ve uygun olmayan DRT kullanımı rebound tükenmişlik sendromuna ve çekilme disforisine neden olmaktadır. Ayrıca bu şekilde DRT kullanımı, bu hastalarda sosyal olarak yıpratıcı davranışsal semptomlara da yol açmaktadır.

Ventral ve dorsal striatal sistemlerde DRT tarafından indüklenen nöroplastisite ve sonrasında bazal ganglionların sinyal iletmesindeki uzun dönemli bozulmaların, Parkinson hastalığındaki kompulsif ilaç kullanımının, davranışsal ve motor komplikasyonların altında yatabileceği düşünülmüştür (18). Nükleus akumbense olan dopamin projeksiyonlarının yiyecek, seks ve diğer ödüllerin elde edilmesi ve tüketilmesi ile ilgili davranışlarla ilgili olduğu düşünülmektedir ve ilgili davranışsal alışkanlık durumlarında rol oynayabilir. Bir hayvanın cinsel veya yiyecek ödülleri için

Çalışma isteği, psikostimülanlara tekrarlanan uyarılarla arttırılabilir (6,8). Ventral striatal ağların DRT'ye duyarlı hale gelmesi ve iştahla ilgili davranışlar DRT'nin diskineziler ve tekrarlayan motor eylemler gibi motor komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünölen dorsal striatumun nöroplastik değişikliklerine benzer olabilir (7). Ayrıca Parkinson hastalığında striatal dopamin denervasyonu ve hedefe yönelik fonksiyonda kortikal aracılıklı bozulmalar DRT'ye sensitizasyonu sinerjistik olarak arttırabilir (5).

7.Dopamin Disregölasyon Sendromunda Sık Görölen ve Maluliyete Neden Olan Fenomenoloji:

Bu fenomenoloji impulsif olma, kompulsif olma ve bir davranış veya duygu-durum hali ile çok ilgilenme ile karakterizedir. Davranışsal ilişkiler kompulsif DRT kullanımı özellikleri olmadan da olabilir, ancak göröldüklerinde sosyal disfonksiyonun artmasına neden olurlar.

7.1.Aşırı ilaç isteği:

Hastalar bazen daha fazla ilaç elde etmek için kandırma stratejilerini (örneğin akinetik veya tremor durumlarının simölasyonu, tuhaf ve rahatsız edici distonik pozisyonlar almak ve hatta rüşvet teklif etmek) veya ani agresif davranışları kullanırlar. Bir hastada daha fazla levodopa elde etme amacı ile başka bir hastanın saldırması sonucu yaşamı tehdit eden bir yaralanma görölmüştür (6). Aşırı istek bazen geri çekilme veya off durumları olmadan da görölebilir. Özellikle hasta, en son verilen dozun suboptimal olduğunu düşünüyorsa, bir sonraki dopamin replasman tedavisine karşı sabırsız ve aşırı arzulu olabilir. Hastalar bazen idiosenkratik perseveratif kendi kendine uygulama paternleri ve doz zamanların etrafında stereotipik davranış paternleri geliştirirler. Bazen DRT için kompulsif bir şekilde arama görölür (6).

7.2.Öfori / Hipomani:

İlaç etkilerinin en fazla olduğu dönemlerde fikir uçuşması ve grandiyoz fikirler ile birlikte öfori, omnipotans, hiçbir şeyin zarar vermemesi ve uygunsuz bir keyif görülebilir (6). Paradoksik olarak hasta öforik görünümüne rağmen depresyondan şikayetçi olabilir ve intihar etme tehdidinde bulunabilir. Patolojik kıskançlık (Othello sendromu), konuşma ve düşünce süreçlerinin disorganizasyonu veya baskısı, gerçek ile fanteziyi ayırma yeteneğinin giderek azalması, uykusuzluk ve psikomotor ajitasyon nedeni ile rahatsızlık doktorun dikkatini çekebilir. Ancak manide görüldüğü şekliyle kişiler arasındaki etkileşim için ayırım yapmadan istek mevcut değildir. Ayrıca bu duygular genellikle döngüsel veya kısa sürelidir (saatler veya günler) ve sonunda epizodik olarak duygusal cevapların küntleşmesi, sosyal geri çekilme ve apati görülür (28).

7.3.Disfori / Motor olmayan off durumları:

Dopamin replasman tedavisinden geri çekilme; üzgünlük, abartılı psikomotor yavaşlama, disfori, yorgunluk, anhedoni ve apati ile karakterizedir. Somatik yakınmalar arasında kriptojenik abdominal rahatsızlık, ağrılı uzuv ve gövde hisleri ve aşırı terleme gibi otonomik bozukluklar vardır (6). Dopamin disregülasyonu sendromunda çekilme sırasında motor off döneminde görülebilecek şekilde belirgin anksiyete, panik atakları, gerginlik ve depresif, disforik ve somatik semptomlar tanımlanmıştır (6,13).

7.4.Patolojik kumar ve kompulsif alışveriş:

Son dönemlerde Parkinson hastalarında tanımlanan patolojik kumar levodopa ve dopamin agonistleri ile ilişkilidir. Patolojik kumar davranışının ortaya çıkmasında çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Birincisi, dopaminerjik ilaçlarla ventral striatumun aşırı stimulasyonunun bu davranış paternine yol açabileceği görüşüdür. İkincisi, patolojik kumar obsesif kompulsif spektrum bozukluklar (OKSB) içinde yer

almaktadır. Buna göre Parkinson hastalarında gözlenebilen punding ve kompulsiyonlar gibi abartılmış tekrarlayıcı davranışlardan biridir. Üçüncü olarak Parkinson hastalarındaki dopaminerjik stimülasyonun azalmasına sekonder olarak ortaya çıkan bir kompensatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir. Dördüncüsü ise Parkinson hastalığına bağlı kognitif değişikliklerle ilişkili bir durumdur (6,23).

7.5.Hiperseksüalite:

Hiperseksüalite subkütan apomorfin kullanan hastalarda sık görüldüğü gibi, oral levodopa veya dopamin agonisti kullanan hastalarda da sık görülen bir durumdur. Genellikle basit libido artışı ve erkeklerde tekrarlayan penil ereksiyonlar şeklinde karşımıza çıkmakla birlikte, hedonistik homeostatik disregülasyon sendromu varlığında, uygunsuz seksüel davranışlar, kompulsif, inhibisyonlu masturbasyon, sürekli ve zorla ve bazen agresif şekilde partnerden cinsel isteklerde bulunulması, erotik telefon hatlarının, internet sitelerinin, pornografik yayınların ve dükkanların aşırı kullanımı olabilmektedir. Ayrıca muhtemelen "baskılanmış" prokliviteleri bulunan bireylerde teşhircilik, pederasti, sadomazoşizm, zoofili ve fetişizm gibi parafililer görülebilir (6). Dopamin replasman tedavisi kullanan Parkinson hastalarında penil ereksiyon ve libido artışı aslında santral dopamin D2 reseptör stimülasyonunun bir sonucudur ve hedonistik homeostatik disregülasyon sendromu varlığını göstermemektedir (23,32).

7.6.Yeme bozuklukları:

Hedonistik homeostatik disregülasyon sendromu varlığında kilo kaybı sık görülmektedir. İlacın indüklediği diskinezi ve akatiziye bağlı olarak ortaya çıkan artmış motor aktivite bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca özellikle hipomanik fazda olan bazı hastalarda da, ciddi ve kontrol edilemeyen yeme isteği ortaya çıkabilmektedir (6,13,23).

7.7.Patolojik kumar:

Patolojik kumarbazlık özellikle hastalık öncesinde bahis oynamaya ilgisi olan bireylerde görülür. Patolojik kumarbazlıkta dopaminerjik ödül sistemlerinin çalışmasında bozulmalar ve impuls kontrol bozukluğunu düşünülmektedir. Aile serveti harcanabilir ve çok ciddi borçlara girilip sonuçta aileye büyük sıkıntı yaratılabilir (6,32).

7.8.Yürüyüp gitme:

Huzursuzluk veya akatizi gelişen hastalar yürüme ihtiyacı duymaktadırlar. Bu hastalar oldukça fazla mesafeler yürürler ve evden uzaklaşırlar. Bu yürüyüşler amaçsızdır ve mesafe ve zaman algısındaki anormalliklerle ilişkilidir. Hastalar çoğu kez evden ne kadar uzaklaştıklarının farkında değildirler (13).

7.9.Sosyal izolasyon:

Diğer ilaç bağımlıları aksine, DRT nedeniyle olan hedonistik homeostatik disregülasyon hastalarında ilaç alımıyla ilgili aşırı sosyal ilişkiler beklenmemektedir. Bunun nedenleri spekülatif olmakla birlikte muhtemelen, Parkinson hastalığı olan bu olguların ilaçlarını legal yolla sağlamaları ve durumlarının toplum tarafından hastalığa bağlı olduğunun düşünülmesidir. İlaçlarını sağlamak için gizli ilişkilere ihtiyaç duymamaktadırlar. İlginç olarak bu hastalar alkol ve kokain gibi diğer maddeleri aşırı kullanmazlar (13).

7.10.Saldırganlık:

Saldırganlık sinyallerinin işleme konmasında dopamin sisteminin ilgili olduğu düşünülür. Artmış saldırganlık sıktır ve birlikte sinirlilik, kolay bozulma, öfkeli ataklar, hakaret edici bir dil veya davranış kullanımı, kıskançlık, adam öldürme tehditleri ve

bazen şiddet görülür. Hastalar abartılı bir şekilde geçici güç ve dominans duyguları bildirirler (9,10).

7.11.Psikoz:

Ara sıra kokain kullanımı ile birlikte sıklıkla depresyon, duygu durum oynamaları, paranoya, panik atakları ve psikoz komplikasyonları görülür. Metamfetamin ve kokain müptelalarındaki psikoz mezokortikal sistemlerde dopaminerjik nöroadaptasyon ile bağlantılı bulunmuştur. Dopamin disregülasyonu sendromunda kontrol edilemeyen dopaminerjik ilaç kullanımı intoksikasyona ve doza bağımlı geri döndürülebilir bir organik psikoza yol açar. Deliryum, paranoid fikirler, perseküsyon korkusu, panik ve görsel, duyuşsal ve dokunma halüsinasyonlarının tümü bulunabilir. Şiddetli diskineziler, uyku bozukluğu ve aşırı motor ajitasyona birlikte sık rastlanır (6,8).

7.12.Motor Stereotipizmler (Kompulsif Davranışlar- Punding):

Punding ilk kez Rylander (26) ve Schiørring (27) tarafından tanımlanmıştır (7). Başlangıçta kronik amfetamin kullanıcılarında kompleks uzun süreli, amaçsız ve stereotipik davranışları tanımlamak için kullanılan bir terimdi. Punding İsveç argosundan köken almaktadır ve tam olarak “kare kafa” olarak çevrilebilir. Psikostimülanlar etkisi altında kullanıcı kompleks dizisel davranışları yapma yeteneğini kaybeder ve eylemleri ve düşünceleri dağınık ve perseverasyon gösteren bir hâl alır. Rylander’ın Preludin’i (metilfenidat) istismar eden 154 hastanın 40’ında (%26) bu amaçsız uzun süreli aktivitelerin görüldüğü bildirilmiştir. Pundingin kokain bağımlılarında da rapor edilmiştir. Davranışın tekrarlayıcı doğası bazı yazarların pundingi takılmak, ıvır zıvırla uğraşmak olarak da tanımlamalarına yol açmıştır (7).

Punding kompleks stereotipik davranışlar olup, anlamsız şekilde teknik ekipmanlarla tekrarlayıcı tamirat, parçalara ayırma, yeniden birleştirme, objeleri istifleme, düzenleme, amaçsızca yürüyüp gitme veya araba kullanma şeklinde karşımıza

çıkabilmektedir. Punder davranışının uygunsuz tabiatının farkındadır ama bu stereotipizmden zarar görmesi bile bunu önlemez. Örneğin bir kadın tırnaklarını kanayınca kadar törpülemiş, bir gitaracı parmakları zarar görünceye kadar hiç durmadan 3 gün gitar çalmış ve başka bir kadın ülser oluşuncaya kadar cildini tırnağı ile çizmiştir (7). Davranış çok büyük bir hayranlıkla birlikte rahatlatıcı/sakinleştirici olarak tanımlanmaktadır. Bu davranışlar için kuvvetli bir istek ve tekrarlayan işlere aşırı bir hayranlık sözkonusudur. Hastalar pundingi rahatsız edici ve üretken olmayan bir davranış olarak tanımlamakla birlikte, hastaların ailesinin bu davranışı zorla engellemeye çalışmaları gerginliğe ve disforiye neden olmaktadır. Bu davranışlar insanlardan izolasyona veya başka insanlarla çatışmaya neden olabilir. Punderlar sıklıkla nasıl incelemeyi, tasdiflemeyi ve parçalarına ayırmayı sevdiklerini büyük bir ayrıntı ile anlatırlar. İskandinav'da aynı ev bloğunun etrafında 200 kez motorsikletleri ile geçen İskandinav motorsikletçileri ve amfetamin istismar çetesi bildirilmiştir (7). Başka bir yayın kafası iyi olduğu zaman yüzlerce sahte çek yazan bir dolandırıcıyı anlatır (7). Birkaçı kendilerini yazmak, çizmek, resim yapmak veya bir müzik aleti çalmak gibi bir çeşit artistik uğraşı ile oylar (19). Başka bir raporda tüm gün banyo yapmayı seven, aynı parçayı veya notayı söyleyen veya çalan ve çok uzun süreler boyunca ejakülasyon olmadan cinsel ilişkide bulunan kişiler tanımlanmıştır (7). Seçtikleri aktiviteyi yaparken punderlar içine kapanır, cevap vermez bir hâl alırlar ve sanki akılları başka yerde gibidir (27). Sıklıkla açlık, susuzluk ve defekasyon gibi ihtiyaçlar dikkate alınmaz (26). İlaçları almamalarının istenmesi veya tutuklanmak gibi cezalardan korku anormal davranışı önlemekte daha etkilidir. Zamanla giderek artan sosyal izolasyon dışında düzenli psikostimülan kullanımı sıklıkla perseküsyon sanrıları, hastalık derecesinde kıskançlık, referans fikirleri, görsel, işitsel ve duyuşal halüsinasyonlar, dezoryantasyon, hiperaktivite ve agresif bir tavır oluşturur (26).

Buna benzer davranışlar sıklıkla dopaminerjik ilaçların kronik, uygunsuz, aşırı kullanımı ile ilişkili olarak, yüksek dozda dopaminerjik tedavi alan Parkinson hastalarında da bildirilmiştir. Parkinson hastalığında punding dopamin disregülasyonu sendromu ile ilgili bulunmuştur (7,9,10,20). Psikostimülan ilaçlarla görülen punding gibi PH'da DRT ile pundingin fenomenolojisi de önceki meslek ve hobiler tarafından şekillendirilir. Bir muhasebeci kağıtları düzenlerken, emekli bir marangoz gereksiz ev

tamirleri yapmakta, bir kadın devamlı olarak mücevherleri incelemekte, bir terzi düğmelere büyük merak duymakta, bir müzisyen sürekli şarkı söylemekte ve bir bilişim teknolojisi uzmanı bilgisayar animasyonuna merak duyar hâle gelmektedir (7). Uzun dönemli DRT kullanımı veya sık DRT dozu muhtemel risk faktörleridir (7).

Erkekler daha çok radyo setleri, saatler, kol saatleri ve motorlar gibi teknik ekipmanlarla uğraşıp bunların parçalarını analiz eder, düzenler, sınıflar ve katalog çıkarır ama nadiren bunları biraraya koyarlar. Kadınlar ise tersine sürekli olarak çantalarını karıştırırlar, üstlerini başlarını düzeltirler, saçlarını fırçalarlar veya tırnaklarına cila sürerler. Ofis çalışanları ve sekreterler kağıtları düzenleyebilir veya bilgisayarları ile amaçsızca oynayabilir. Bir terzi düğme toplayıp düzenleyebilir. Bireyler otomatik stimulus-cevap seçme mekanizmalarını kontrol edemez hale gelirken bilgi ile davranış arasında bir ayrılma olur. Hastalar ortamı bozduklarını ve üretken olmadıklarını bilmektedir ama bu işlemleri yapmaya devam ederler. Punding hastalar tarafından rahatsız edici (örneğin uykuyu, yemek yemeyi, ilaç dozlarının zamanlanmasını veya günlük sosyal etkileşimi önleyen) olarak tanınan ama sakinlik / rahatlama duygularıyla ilişkili stereotipik davranışlar olarak tanımlanmaktadır (9,10).

Levodopan'ın indüklediği punding'e benzer örnekler literatürde 'obsesif-kompulsif davranışlar' veya 'hipomani' olarak da geçmektedir. Pundinglerin hiçbiri, davranışsal bozukluk ile DRT arasındaki bağlantı dikkate alınmasa bile, hipomani için temel ölçütleri karşılamamaktadır (2). Hipomani ve mani yüzeysel olarak punding'e benzeyebilir ve uykusuzluğa ve artmış hedefe yönelik aktiviteye yol açabilir. Pundingin tersine hipomanide duygudurumun geniş vasfı, kişiler arasında etkileşim için ayırım yapmadan bir heves ile karakterizedir ve hedefe yönelik aktivitedeki artış sıklıkla çok sayıda aktivitenin aşırı ölçüde planlanması ve bunlara katılımı ile ilişkilidir (2). Manik hastanın fikir uçuşması herhangi bir motor aktiviteyi uzun süreli olarak yapmasını imkansız hale getirir. Pundingde görülen stereotipik davranışlar muhtemelen amfetamin stereotipizmleri, kafes stereotipizmleri, ve izolasyon tarafından indüklenen stereotipizmler bulunan hayvanlardaki kompleks stereotipik davranışlara homologdur. Diğer stereotipizm şekillerindeki gibi punding, ventral striatal yapılar aracılığıyla psikomotor stimülasyon ve davranışsal rekabetin sürekli bir sürecinin son durumunu

temsil eder (7). Daha düşük dozda psikostimülan ilaçlar ve dopaminerjik ajanlar mükafata karşı verilen cevaplara yaklaşmayı kuvvetlendirir ve bu durum nükleus akumbens ile ilişkili dopamin aracılığı ile olur. Gerçekten de pundinglerin bir kısmında artmış iştah davranışı bulguları görülmektedir. Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, punding grubundaki 4 hasta hiperlibidinöz hâle gelirken bunların 2'si anti-testosteron tedavisi (silproteron) gerektirmiştir (7). Bir hastada Parkinson hastalığı tedavisinden sonra aşırı kumar oynama bildirilmiş ve bir diğeri ise DRT dozunun arttırılmasından sonra gizlice yiyecek çalmaya başlamıştır (7). Son olarak kompulsif DRT ile pundingin sıklıkla birlikte görülmesi, pundingin istemli kontrolün kaybedildiği bir çeşit otomatik davranışa zamanla ilerlemede önemli bir adımı temsil edeceğini düşündürmektedir (18).

Giderek artan dozlarla dopamin tarafından dorsal striatal yapılarda aracılık edilen prepotent uyarı-yanıt alışkanlıkları kuvvetlenir ve davranışların kontrolünü ele geçirmeye başlar. Prepotent davranışlardan idiosenktratik olan ve bireysel yaşam öyküsüne bağlı stereotipizmler gelişir ve insanlarda bunlara hobiler ve zaman geçirmek için meşgaleler gibi prepotent alışkanlıklar da dahildir. Bu şekilde otomatik rutinlerin düzenlenememesi muhtemelen bozulmuş frontal lob işlevi kaynaklı kognitif kontrol bozukluğuna bağlıdır. Büyük frontal lezyonlar zorlamalı toplama (depolama) dahil yüksek derecede stereotipik davranışlara yol açabilir (18,24).

Punding daha önce sadece levodopa alan Parkinson hastalarında tanımlanmıştır. Levodopa her ikisi de hayvanlarda stereotipizmlerin oluşması ile ilişkili dopamin D1 ve D2 reseptör alt tipleri yoluyla etki eder. Punderlarda punder olmayanlarla karşılaştırıldığında ilaçların dopamin reseptör stimülasyon profili açısından tanımlanabilir bir patern mevcut değildir (7). Punderlarda görülen aralıklı kurtarma ilaçlarının kullanımı pundingin bir çeşit psikomotor sensitizasyon fenomenini temsil edebileceğini düşündürmektedir (7). Hastalar ancak nadiren tedavi eden klinisyene punding davranışlarını tanımlarlar ama bazen aile üyeleri bunu bir problem olarak vurgulayabilirler. Ayrıca bu bireylerde DRT tarafından indüklenen davranış aktivasyonu nedeni ile uyku bozuklukları sık görülmektedir. Uykusuzluk genellikle

parkinsonizmin giderek şiddetlendiği yönündeki algıyı kuvvetlendirir ve bunun sonucunda da daha yüksek DRT ihtiyacı doğabilir (7).

Obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB) görülen ritüel tarzındaki davranışların hiperdopaminerjik durumdaki hayvanlarda görülen stereotipik davranışlara homolog olabileceği ve bunların dorsal bazal ganglion yapılarındaki hiperdopaminerjiden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (7). Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, ensefalitis letarjika ve pallidum lezyonları gibi bazal ganglion bozukluklarında OKB bildirilmiştir ve OKB'de değişmiş dorsal bazal ganglion aktivitesi bulguları mevcuttur. Parkinson hastalığında yüksek miktarlarda DRT tarafından indüklenen punding insanlarda OKB ile dorsal striatal hiperdopaminerji arasındaki bağlantıyı test etmek için doğrudan ilgili bir klinik sendrom sağlamaktadır. Mevcut çalışmalar punding ile OKB arasında açık benzerlikler bulunmakla birlikte önemli farklılıklar da olduğunu göstermiştir. Punding OKB'deki bazı ritüel tarzındaki davranışlar gibi amaçsızdır ve bilgi ile performans arasında ayrılmayı temsil eder. Punding gibi OKB fenomenolojisi cinsiyet ve yaşam öyküsü faktörleri tarafından etkilenir ve bu durum hayvanlardaki amfetamin tarafından indüklenen ve kafes stereotipizmlerinde olduğu gibi türlere tipik dizisel davranışlar ve kişisel alışıl gelmiş rutinlerin kuvvetlendirilmesini daha da iyi yansıtmaktadır. Ayrıca kompleks stereotipizmlerin yapılması OKB'dekine biraz benzer bir şekilde rahatlama ve sakinleşme sağlamaktadır. Obsesif kompulsif bozukluğun tersine punding dini, agresif, cinsel, kontrol etme, simetri, sıraya koyma, sayma, kontaminasyon ve temizlik/yıkama kompulsiyonları gibi obsesif davranışlarla ilişkili değildir (7). Stereotipik rutin davranışların bazı özellikleri PH ve OKB arasında ortak olsa da OKB'de görülen kompulsif fenomenler punding dahil hiperdopaminerjik stereotipizmlerden çok farklıdır. Özellikle Rauch ve arkadaşları bir pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmasında kontrol etme davranışı, sıralama/düzenleme semptomları ve tekrarlanan ritüeller gibi sadece bazı OKB semptomlarının striatal bölgesel serebral kan akımı ile ilgili olduğunu göstermiştir (7). Punderlarda OKB benzeri semptomlar (özellikle depolama) ve bazal ganglion disfonksiyonu ile ilişkili OKB semptomlarının psikomotor süreçlerin kuvvetlenmesi sonucu oluşan stereotipik davranışları ve alışıl gelmiş rutin davranışları temsil ettiğini düşünülmektedir (7). Şüphe duygusu ve kontrol bazal ganglionlar aracılıklı eylem

izleme işlevlerinin bozulması ile ilişkili olabilir. Ancak punding ile diğer OKB ile ilişkili fenomenler arasında selektif serotonin geri alma inhibitörlerine cevap vermeme dahil olmak üzere birçok açık farklılık vardır (7).

Pundingin OKB'den farklı bir durum olduğu ilk kez Evans ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (7,8). Punding davranışları kişinin önceki mesleği veya hobileri ile ilişki göstermektedir. Fenomenolojideki bu farklılık punding ve OKB'nin altında yatan nörobiyolojik süreçlerin farklı olduğu düşündürmektedir. Evans ve arkadaşlarına göre punding davranışları prepotent otomatik davranışların inhibisyonunun kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır (7,8).

Sonuç olarak Parkinson hastalığındaki pundingin daha önceden tanımlanandan çok daha sık olduğunu, levodopa ile birlikte dopamin agonisti monoterapisi ile de görülebileceğini ve oluşan sosyal bozukluğun sıklıkla gözden kaçtığını düşünüyoruz. Yüksek DRT dozu ihtiyacı, sıklıkla kurtarma dozu gerekmesi ve gece kurtarma ilaçlarının kullanımı bir hastanın alışkanlıklarının özel olarak incelenmesini gerektirebilir. Uyku bozukluğundan yakınan hastalar da uyumadıkları dönemlerde ne yaptıkları özellikle sorgulanmalıdır. Eğer gece daha fazla DRT eklenmesi uykusuzluğu azaltmak yerine arttırıyorsa pundingden şüphelenilmelidir. Bu stereotipizmlerin yönetimi hastaya yüksek DRT dozu ile ilişkinin dikkatle ve tekrar tekrar açıklanması, kurtarma ilaçlarının kısıtlanması ve zorunlu ilaç kısıtlama (özellikle geceleri) ve uyku bozukluğunun tedavisi ile yapılır.

8.Tedavi:

Dopamin disregülasyon sendromu tedavi edilmesi zor bir durumdur (13). Hastalara motor disabilitenin düzeltildiği en düşük ilaç dozu verilmeli, aralıklı apomorfın enjeksiyonu gibi hızlı ve kısa etkili DRT'lerden kaçınılmalıdır. Bunun yerine apomorfın devamlı infüzyonları dahil, uzun etkili DRT'ler tercih edilmelidir. Ayrıca psikiyatrik tedaviler ve psikoterapi de uygulanabilir. Atipik antipsikotikler (örneğin

ketiapin) manik epizodlarda kullanılabilir. Derin beyin stimulasyonu da daha az DRT ihtiyacı saęlayacaęından dūřūnūlebilir (14).

Hastanın tutacaęı ‘on-off gūnlūkleri’ de pozitif bir geribildirim olacaęı için önerilebilir. Ancak prognoz yine de ktūdūr (18)

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde izlenen U.K Beyin Bankası ölçütlerine (22) uyan 100 idiopatik Parkinson hastası incelenmiştir. Hasta popülasyonu erken evreden ileri evreye kadar tüm spektrumu kapsamaktadır.

Hastalarla yüz yüze veya telefonda görüşülmüş olup, bilgiler kendilerinden, bakıcılarından ve dosyalarından öğrenilmiştir. Çalışmanın birinci bölümünde 100 hastaya bir anket uygulandı. Anket 3 bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümde hastaların yaş, cinsiyet, Parkinson hastalığı süreleri ve Parkinson hastalığı tiplerini sorgulayan demografik veriler yer almaktaydı. İkinci bölümde hastalara 'on' durumunda yapılan Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) I,II,III ve IV değerleri ile diskinezi ve off dönemlerinin varlığı sorgulanmaktaydı. Anketin üçüncü kısmında ise alkol veya başka bir madde kullanıp kullanmadıkları, depresyon, agresyon veya başka bir psikiyatrik hastalık öykülerinin bulunup bulunmadığı, kumar, patolojik alışveriş veya cinsel aktivite artışı olup olmadığı, herhangi bir uğraşlarının bulunup bulunmadığı, kullandıkları ilaçlar ve dozları öğrenildi. Hastalara önerilen ilaç dozları dosyalarından kontrol edilerek fazla ilaç alımı olup olmadığı tespit edildi.

Çalışmanın ikinci kısmında ise herhangi bir uğraşısı olup bununla aşırı zaman harcayan 10 hastaya ayrıca bir anket uygulanarak punding olasılığı araştırıldı.

Kullanılan bu anket Evans ve arkadaşları tarafından oluşturulan 26 soruluk anketti (7) (Tablo 2). Anket, herhangi bir uğraşı ile zaman geçirdiğini söyleyen tüm hastalarla yüz yüze görüşülerek yapıldı. '**Punding pozitif**' hasta: Kendileri veya yakınları tarafından tanımlanan tekrarlayıcı, amaçsız, üretici olmayan bir takım aktivitelerle aşırı vakit geçiren Parkinson hastası olarak tanımlandı.

Levodopa eşdeğer dozu tüm hastalar için şu şekilde hesaplandı:

Levodopa/karbidopa + (Levodopa/karbidopa CR X 0.75) + tolcapone veya entacapon alıyorsa (Levodopa/karbidopa + Levodopa/karbidopa CR X 0.75) X 0.25 + (pramipeksol veya kabergolin X 67) + (pergolide X 100) + (ropinirole X 20) + (pribedil X 50) + (bromokriptin X 10) + (apomorfın X 8) (7).

İstatistiksel analizler ise bilgisayar yardımı ile ‘SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 15.0’ kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler için sonuç ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan olarak verilirken, nominal değerler % olarak ifade edilmiştir. Sayımla araştırmanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi aşamasında tanımlayıcı istatistikler, sayımla ilgili değişkenlerin istatistiksel analizinde Ki-kare testi, ölçümler ile ilgili değişkenliklerin istatistiksel analizinde independent T-testi ve ölçümle ilgili değişkenlerin ilişkilerinin gösterilmesinde ise korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 2: Parkinson Hastalığında Punding Anketi

-
- 1-Herhangi bir uğraşınız var mı?
 - 2-Evet diyorsanız ne kadar zamandır ilgilendiğinizi belirtiniz.
.....ay/yıl
 - 3-Uğraşınızı yaparken ne hissedersiniz veya bu uğraşmayı neden yapıyorsunuz?
 - 4- Uğraşınızın sakinleştirici, rahatlatıcı olduğunu düşünüyor musunuz?
 - 5-Korku, anksiyete, endişe nedeniyle mi uğraşınıza yönelirsiniz?
 - 6-Günde kaç saatinizi hobinizle geçirirsiniz?
 - 7-Zaman zaman hobiniz için aşırı zaman harcadığınız olur mu?
 - 8-Gece hiç uyumadığınızda (örneğin gece yarısı ile 05:30 arası) uğraşınıza devam ettiniz mi?
 - 9-Uğraşı nedeniyle geceyi hiç uyumadan geçirdiğiniz oldu mu?
 - 10-Hobinizle uğraşırken kolayca dikkatinizi başka konuya kaydırabilir misiniz?
 - 11-Uğraşınızla ilgilenirken biri araya girdiğinde neler hissedersiniz?
 - 12-Uğraşınızı sadece **on** zamanında mı yoksa hem **on** hem **off** da mı yapıyorsunuz?
 - 13-Uğraşınız sırasında dağınıklığa neden oluyor musunuz?
 - 14-Projelerinizi bitirmekte zorluk çekiyor musunuz?
 - 15-Aşağıdaki faaliyetler için günde kaç saat harcıyorsunuz?
 - Temizlik:
 - kendin yap:
 - bahçecilik:
 - nesne toplama:
 - onarım (TV,radyo vb. yanıtınız evet ise parçaları birleştirebiliyor musunuz?)
 - sınıflama (kağıt, çekmece, çanta....)
 - bilgisayarda:
 - 16-Mesleğiniz nedir?
 - 17-Emekli olduysanız ne zaman ve niçin oldunuz?
 - 18-Kurtarıcı ilaç kullanıyor musunuz?
 - 19-EVET ise günde kaç kez alıyorsunuz?
 - 20-Hiç gece 23:00 den sonra veya sabah 06:00 dan önce kurtarıcı ilaç aldınız mı?
 - 21-Uykunuz nasıl? Gece ortalama kaç saat uyursunuz?
 - 22-Uyuyamazsanız kalkıp uğraşınıza devam ediyor musunuz?
 - 23-Uğraşınız için aşırı para harcıyor musunuz? Veya gereksiz yere masraf yapıyor musunuz?
 - 24-Kumar oynar mısınız?
 - 25-Hiç kumarda çok para kaybettiniz mi?
 - 26-Parkinson hastalığı için ilaç kullanmaya başladıktan sonra libidonuz değişti mi?
-

BULGULAR

İncelenen hastaların 57'si (%57) erkek ve 43'ü (%43) kadındı. Punding olanların 9'u (%90) erkek , 1'i (%10) kadın, olmayanların 48'i erkek (%53.3) , 42'si (%46.7) kadındı. İki grup arası fark anlamlı idi (**p=0.04**) (Tablo 3).

İncelenen tüm hastaların yaş ortalaması 68.16 ± 11.42 idi. Punding negatif olanların 70.24 ± 9.63 iken, punding pozitif olanların 49.4 ± 9.05 idi. Punding olan ve olmayanların yaşları arasındaki fark anlamlı idi (**p=0.001**) (Tablo 3).

İncelenen hastaların ortalama hastalık süreleri 7.65 ± 5.87 yıldır. Punding negatif olanların ortalama hastalık süreleri 7.67 ± 5.98 iken, punding pozitif olanların 7.40 ± 4.99 idi. Punding olan ve olmayanların ortalama hastalık süreleri arası fark anlamlı değildi (**p=0.87**) (Tablo 3).

Kırk bir hasta (%41) tremor dominant ve 59 hasta (%59) akinetik rigid tip Parkinson hastasıydı. Punding olanların 2'si (%20) tremor dominant, 8'i (%80) akinetik rigid iken, olmayanların 39'u (%43.3) tremor dominant, 51'i (%56.7) akinetik rigid tipte idi. Punding olan ve olmayanların hastalık tipleri arasında fark görülmedi (**p=0.1**) (Tablo 3).

Pundingi olan 10 hastanın 1'inde (%10) aşırı yazı yazma, 3'ünde (%30) aşırı müzik aleti çalma, 2'sinde (%20) eliş yapma, 2'sinde (%20) tamirat yapma ve 2'sinde (%20) internet-bilgisayarla aşırı zaman harcama mevcuttu (Tablo 4).

İncelenen hastaların 53'ünde (%53) diskinezi yokken, 47'sinde (%47) diskinezi mevcuttu. Punding olanların 8'inde (%80) diskinezi mevcutken, punding olmayanların 39'unda (%43.3) diskinezi mevcuttu. Diskinezi açısından iki grup arası fark anlamlı idi (**p=0.043**) (Tablo 3).

İncelenen hastaların 39'unda (%39) motor dalgalınma saptanmadı. 61'inde (%61) ise off periyotları mevcuttu. Punding olanların 7'sinde (%70), punding olmayanların

54'ünde (%60) off periyotları bildirildi. İki grup arası fark anlamlı değildi ($p=0.7$) (Tablo 3).

Punding olan ve olmayanların hiçbirinde patolojik alkol kullanımı veya alkol dışı başka bir madde kullanımı yoktu.

İncelenen hastaların 12'sinde (%12) depresyon tespit edilmişti. Punding olanların 1'inde (%10) depresyon mevcutken, punding olmayanların 11 'inde (%12.2) depresyon mevcuttu. İki grup arası fark anlamlı değildi ($p=1$) (Tablo 3).

Punding olan ve olmayanların hiçbirinde başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu.

İncelenen hastaların 94'ünde (%94) agresyon görülmezken, 6'sında (%6) agresyon mevcuttu. Punding olanların hiçbirinde (%0) agresyon yokken, punding olmayanların 84'ünde (%93.3) agresyon yoktu. İki grup arası fark anlamlı değildi ($p=1$). Agresyon tespit edilen 6 hastanın tümü de (%100) punding negatif olan hastalardı (Tablo 3).

İncelenen 100 hastanın yalnızca 1'inde patolojik kumar oynama davranışı tespit edildi (%1). Punding olanların 1'inde (%10) patolojik kumar davranışı mevcuttu. Punding olmayan hastaların hiçbirinde patolojik kumar davranışı saptanmadı ($p=0.1$) (Tablo 3).

Çalışmaya katılan olguların 6'sında (%6) patolojik alışveriş tespit edildi. Punding olanların 6'sında (%60) patolojik alışveriş gözlenmesine karşın, punding negatif olanların hiçbirinde patolojik alışveriş tespit edilmedi ($p< 0.05$) (Tablo 3).

İncelenen hastaların 6'sında (%6) cinsel aktivite artışı söz konusuydu. Bu olguların tümünde punding davranışı vardı. Punding olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, cinsel aktivite artışı yönünden iki grup arası fark anlamlı olarak bulundu ($p< 0.05$) (Tablo 3).

İncelenen tüm hastaların BPHDÖ I ortalaması 1.40 ± 1.12 idi. Punding pozitif olanların BPHDÖ I ortalaması 1.30 ± 0.82 iken, punding negatif olanların 1.41 ± 1.15 olarak bulundu. İki grubun BPHDÖ I ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.7$).

İncelenen tüm hastaların BPHDÖ II ortalaması 11.74 ± 3.76 idi. Punding pozitif olanların BPHDÖ II ortalaması 9.20 ± 2.2 iken, punding negatif olanların 12.02 ± 3.79 olarak bulundu. İki grubun BPHDÖ II ortalamaları arasındaki fark anlamlı idi (**$p=0.003$**).

İncelenen tüm hastaların BPHDÖ III ortalaması 22.92 ± 5.55 idi. Punding pozitif olanların BPHDÖ III ortalaması 28.40 ± 10.96 iken, punding negatif olanların 22.30 ± 4.28 olarak bulundu. İki grubun BPHDÖ III ortalamaları arasındaki fark anlamlı idi (**$p=0.001$**) (Tablo 3).

İncelenen tüm hastaların BPHDÖ IV ortalaması 0.97 ± 1.15 idi. Punding pozitif olanların BPHDÖ IV ortalaması 1.40 ± 1.70 iken, punding negatif olanların 0.92 ± 1.07 olarak bulundu. İki grubun BPHDÖ IV ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.4$).

İncelenen 100 Parkinson hastasının 91'i (%91) levodopa kullanıyordu. Ortalama levodopa dozu 838.46 ± 397.16 mg idi. Levodopa kullanan 91 hastanın 83'ü (%91.2) punding negatif ve 8'i (%8.8) punding pozitif idi. Punding pozitif olanların kullandıkları ortalama levodopa dozu (959.38 ± 595.21 mg), punding negatif olanlarınkinden (826.81 ± 375.93 mg) daha yüksek olmasına karşın iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.3$).

İncelenen 100 Parkinson hastasının 47'si (%47) dopamin agonisti kullanmaktaydı. Dopamin agonisti kullanan hastaların 12'si (%25.5) kabergolin, 17'si (%36.2) pramipeksol, 9'u (%19.2) pribedil, 5'i (%10.6) pergolid ve 4'ü (%8.5) ropinirol kullanıyordu. Dopamin agonisti kullanan hastaların kullandıkları ortalama dopamin agonisti dozu 294.72 ± 217.60 mg levodopa eşdeğer dozu (LEU) idi. Bu 47 hastanın 39'u (%83) punding negatif iken, 8'i (%17) punding pozitif idi. Punding pozitif olanların

kullandıkları ortalama dopamin agonisti dozu 260.75 ± 112.38 mg LEU iken, punding negatif olanların 301.69 ± 233.87 mg LEU idi ($p=0.4$).

Punding olanların 6'sı (%60) levodopa ve dopamin agonistlerini birlikte kullanıyorlardı. İki hasta (%20) sadece levodopa ve iki olgu ise (%20) sadece dopamin agonisti kullanıyordu. Punding pozitif olup dopamin agonisti kullanan 8 hastanın 5'i (%62.5) pramipeksol, 1'i ropinirol (%12.5), 1'i pribedil (%12.5) ve 1'i pergolid (%12.5) kullanıyordu. Punding pozitif olguların kullandıkları levodopa ve dopamin agonisti ortalaması 976.10 ± 565.37 mg LEU idi. Punding negatif olanların ise 32'si (%35.5) levodopa ve dopamin agonistlerini birlikte kullanırken, 51'i (%56.7) sadece levodopa, 7'si (%7.8) ise sadece dopamin agonisti kullanmaktaydı. Punding negatif olan 90 olgunun kullandıkları levodopa ve dopamin agonistlerinin ortalaması ise 894.34 ± 428.79 mg LEU idi. Punding pozitif hastaların kullandıkları toplam LEU, punding negatif hastalardan daha yüksek olmasına karşın iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 3).

Punding pozitif olan hastaların 4'ünde (%40), punding negatif olan hastaların ise 1'inde (%1.1) önerilen dopamin agonistinden daha fazla dopamin agonisti alımı söz konusuydu (**$p=0.001$**) (Tablo 3).

Punding pozitif olan hastaların 2'sinde (%20), punding negatif olan hastaların ise 1'inde (%1.1) önerilen levodopadan daha fazla levodopa alımı mevcuttu (**$p=0.02$**) (Tablo 3).

İncelenen 100 Parkinson hastasının sadece 2'si (%2) selegilin kullanmaktaydı. Ortalama selegilin dozu 7.50 ± 3.54 mg idi. Bu hastaların 1'i (%50) punding pozitif ve 1'i (%50) punding negatif idi.

İncelenen 100 Parkinson hastasının sadece 6'sı (%6) amantadin kullanıyordu. Amantadin kullanan hastaların kullandıkları ortalama amantadin dozu 191.67 ± 66.46 mg idi. Bu hastaların 5'i (%83.3) punding negatif ve 1'i (%16.7) punding pozitif idi.

Punding pozitif olan 10 hastaya ayrıca bir anket uygulandı. Hastalara uğraşlarını yaparken ne hissettikleri sorulduğunda 3 hasta (%30) mutlu olduğunu, 3 hasta (%30)

tatmin olduğunu, 3 hasta (%30) zevk duyduğunu ve 1 hasta (%10) ise vakit geçirdiğini söyledi (Tablo 5). On olgu da (%100) uğraşlarının sakinleştirici, rahatlatıcı olduğunu düşündüklerini söyledi. (Tablo 6). Korku, anksiyete, endişe nedeniyle mi uğraşınıza yönelirsiniz sorusuna ise 9 hasta (%90) hayır, 1 hasta (%10) evet cevabını verdi (Tablo 7). Günde kaç saatlerini hobileri ile geçirdikleri sorulduğunda 1 hasta (%10) 2-3 saat, 2 hasta (%20) 4-5 saat, 3 hasta (%30) 6-7 saat ve 4 hasta (%40) 8-10 saat yanıtını verdi (Tablo 8). Uğraşınız için zaman zaman aşırı zaman harcadığınız olur mu sorusuna ise 3 hasta (%30) hayır ve 7 hasta (%70) evet yanıtını verdi (Tablo 9). 10 hastanın tamamı (%100) uykusuzluktan şikayetçi idi ve uyuyamadığında kalkıp uğraşısına devam ediyordu (Tablo 10). Dört hasta (%40) uğraşları nedeniyle bütün geceyi uykusuz geçirirken, 6 hastada (%60) sadece uykusu kaçtığında kalkıp hobisiyle ilgileniyordu. Uğraşısıyla ilgilenirken 8 hasta (%80) dikkatini kolaylıkla başka bir konuya kaydırabilirken, 2 hasta (%20) bunu başaramıyordu (Tablo 11). Uğraşlarıyla ilgilenirken birisi araya girdiğinde 6 hasta (%60) sinirlendiğini, 3 hasta (%30) o kişiyle ilgilenmediğini ve 1 hasta (%10) bu durumun hoşuna gitmeyeceğini belirtti (Tablo 12). Hastalara uğraşlarını on durumunda mı yoksa off durumunda mı yaptıkları sorulduğunda ise 2 hasta (%20) on durumunda, 8 hasta (%80) hem on, hem off durumunda yaptıklarını söylediler (Tablo 13). Hastaların %90'ı uğraşlarını yaparken dağınıklığa neden oluyorlardı (Tablo 14). Hastaların 6'sı (%60) projelerini bitirmekte zorlanıyor, 4'ü (%40) ise böyle bir problemlerinin olmadığını söylüyorlardı (Tablo 15). Hastaların 4'ü (%40) mühendis, 3'ü (%30) öğretmen ve 3'ü (%30) memur idi (Tablo 16). 5 hasta (%50) hala çalışıyor, 3 hasta (%30) hastalığı nedeniyle, 2 hasta ise (%20) süresi dolduğu için emekli olmuştu (Tablo 17). 6 hasta (%60) kurtarıcı ilaç alıyorken, 4 hasta (%40) almıyordu (Tablo 18). 8 hasta (%80) uğraşısı için aşırı para harcarken 2 hasta (%20) harcamadığını belirtti (Tablo 19). 1 hasta (%10) kumar oynadığını ve kumarda çok para kaybettiğini söyledi (Tablo 20). 6 hasta (%60) Parkinson hastalığı için ilaç kullanmaya başladıktan sonra libidosunun arttığını söylerken, 4 hasta (%40) libidosunda değişiklik olmadığını belirtti (Tablo 21).

Tablo 3: Punding pozitif ve punding negatif hastaların özellikleri:

	Punding pozitif n=10	Punding negatif n=90	p
Yaş (yıl)	49.4 ± 9.05	70.24 ± 9.63	0.001
Cinsiyet (E/K)	9/1	48/42	0.04
Hastalık süresi	7.4 ± 4.99	7.67 ± 5.98	0.87
PH cinsi (A-R/T)	8/2	51/39	0.1
Diskinezi	8	39	0.043
Off	7	54	0.7
Alkol-madde kull.	0	0	0
Depresyon	1	11	1
Agresyon	0	6	1
Patolojik kumar davran.	1	0	0.1
Patolojik alışveriş	6	0	<0.05
hiperseksüalite	6	0	<0.05
BPHDÖ III (motor puan) (on)	28.4 ± 10.96	22.3 ± 4.28	0.001
İlaç tedavisi			
L-dopa+DA	6	32	
L-dopa	2	51	
DA	2	7	
Ortalama ilaç dozu	976.10 ± 565.37	894.34 ± 428.79	0.1
Ekstra L-dopa alanlar	2	1	0.02
Ekstra DA alanlar	4	1	0.001

A-R: Akinetik rijid, **BPHDÖ:** Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği,
DA: Dopamin agonisti, **E:** erkek, **K:** kadın, **L-dopa:** Levodopa, **PH:** Parkinson Hastalığı, **T:** Tremor dominant

Tablo 4: Punding sendromu olan hastaların bulguları:

Hasta no	Yaş	Cins	PH süre	PH tipi	Disk	Off	Cinsel Akt.	Alkol-Madde	Depr	Agres.	Kumar	Pat.Alş	Meslek	İlaç	Punding
1 (ŞE)	59	E	10 yıl	A-R	+	+	+	-	-	-	+	+	öğretmen	Rop+ Ldopa	Yazı yazma
2 (AS)	56	E	15 yıl	A-R	+	-	-	-	-	-	-	-	memur	PXL+ Ldopa	Tamirat
3 (DK)	48	E	14 yıl	A-R	+	+	-	-	-	-	-	+	memur	Ldopa	Müzik AÇ
4 (ME)	59	E	6 yıl	T	+	-	-	-	+	-	-	-	mühendis	Ldopa	El işi
5 (CT)	47	E	6 yıl	A-R	-	-	+	-	-	-	-	+	mühendis	PXL+ Ldopa	Tamirat
6 (MŞ)	49	E	2 yıl	T	-	+	-	-	-	-	-	-	öğretmen	PXL	Müzik AÇ
7 (MEK)	51	E	12 yıl	A-R	+	+	+	-	-	-	-	+	mühendis	PRİ+ Ldopa	Müzik AÇ
8 (DCC)	28	E	4 yıl	A-R	+	+	+	-	-	-	-	+	memur	PRG+ Ldopa	İnternet bilgisayar
9 (AU)	53	E	3 yıl	A-R	+	+	+	-	-	-	-	+	mühendis	PXL+ Ldopa	İnternet bilgisayar
10 (MG)	44	K	3 yıl	T	+	+	+	-	-	-	-	-	öğretmen	PXL	El işi

A-R: Akinetik-Rijid, **Agres:** Agresyon, **Cinsel akt:** Cinsel aktivite artışı, **Depr:** Depresyon, **Disk:** Diskinezi, **Müzik AÇ:** Aşırı müzik aleti çalma, **Pat.Alş:** Patolojik alışveriş artışı, **PH:**

Parkinson Hastalığı, **PRG:** Pergolid, **PRİ:** Pribedil, **PXL:** Pramipeksol, **Rop:** Ropinirol, **T:** Tremor dominant.

Tablo 5: Uğraşınızı yaparken ne hissediyorsunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Mutlu oluyorum	3	30
Tatmin oluyorum	3	30
Zevk alıyorum	3	30
Vakit geçiriyorum	1	10
TOPLAM	10	100

Tablo 6: Uğraşınızın sakinleştirici, rahatlatıcı olduğunu düşünüyor musunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	10	100
Hayır	0	0
TOPLAM	10	100

Tablo 7: Korku, anksiyete, endişe ile mi uğraşınıza yönelirsiniz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	1	10
Hayır	9	90
TOPLAM	10	100

Tablo 8: Günde kaç saatinizi uğraşınızla geçirirsiniz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
2-3 saat	1	10
4-5 saat	2	20
6-7 saat	3	30
8-10 saat	4	40
TOPLAM	10	100

Tablo 9: Zaman zaman uğraşınızla aşırı zaman harcadığınız olur mu?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	7	70
Hayır	3	30
TOPLAM	10	100

Tablo 10: Bütün gece uğraşınıza devam ettiğiniz oldu mu?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	10	100
Hayır	0	0
TOPLAM	10	100

Tablo 11: Uğraşınızla ilgilenirken dikkatinizi kolayca başka konuya kaydırabilir misiniz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	8	80
Hayır	2	20
TOPLAM	10	100

Tablo 12: Uğraşınızla ilgilenirken biri araya girse ne hissedersiniz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Sinirlenirim	6	60
İlgilenmem	3	30
Hoşuma gitmez	1	10
TOPLAM	10	100

Tablo 13: Uğraşınızı ‘on’ durumunda mı, ‘off’ durumunda mı yaparsınız?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
on durumunda	2	20
off durumunda	0	0
Hem on hem off durumunda	8	80
TOPLAM	10	100

Tablo 14: Uğraşınızı yaparken dağınıklığa neden oluyor musunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	9	90
Hayır	1	10
TOPLAM	10	100

Tablo 15: Projelerinizi bitirmekte zorluk çekiyor musunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	6	60
Hayır	4	40
TOPLAM	10	100

Tablo 16: Mesleğiniz nedir?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
memur	3	30
mühendis	4	40
öğretmen	3	30
TOPLAM	10	100

Tablo 17: Emeklilik durumunuz, sebebiniz nedir?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Hastalık nedeniyle emekli	3	30
Süresi dolduğu için emekli	2	20
Hala çalışıyor	5	50
TOPLAM	10	100

Tablo 18: Kurtarıcı ilaç (ek ilaç) alıyor musunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	6	60
Hayır	4	40
TOPLAM	10	100

Tablo 19: Uğraşınız için aşırı para harcıyor musunuz?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	8	80
Hayır	2	20
TOPLAM	10	100

Tablo 20: Kumar oynar mısınız?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Evet	1	10
Hayır	9	90
TOPLAM	10	100

Tablo 21: Parkinson Hastalığı için ilaç kullanmaya başladıktan sonra libidonuz değişti mi?

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Libidom arttı	6	60
Libidom azaldı	0	0
Libidom değişmedi	4	40
TOPLAM	10	100

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı bazal ganglionlardaki dopaminerjik nörotransmisyondaki progresif disfonksiyon sonucu oluşan bir hastalıktır. Dopamin preküsörü olan levodopa veya sentetik dopamin agonistleri ile dopamin replasman tedavisi, Parkinson hastalığının semptomlarına yönelik temel farmakolojik tedavi yaklaşımıdır (21). Ancak uzun süreli dopamin replasman tedavisi (DRT) sonucunda birtakım komplikasyonlar oluşmaktadır (17). Örneğin diskineziler ve ‘on-off’ fenomenleri tedavinin geç evresinde sık karşılaşılan motor komplikasyonlardandır. Son dönemlerde Parkinson hastalığına veya tedaviye bağlı oluşan non motor komplikasyonlar da dikkati çekmektedir. Bunlar arasında depresif bozukluklar, uyku bozuklukları, yorgunluk, apati, anksiyete ve kognitif bozukluklar sayılabilir (28). Ayrıca bazı kompulsif ve streotipik davranışlar da son zamanlarda DRT’nin non motor komplikasyonları arasında sayılmaktadır.

Kompulsif DRT kullanımı, dopamin disregülasyon sendromu (DDS) veya hedonistik homeostatik disregülasyon (HHD) olarak adlandırılmıştır. Dopamin disregülasyon sendromu ilk kez Giovanni ve arkadaşları tarafından 2000 yılında tanımlanmıştır (13). Dopamin disregülasyon sendromu kapsamında levodopayı aşırı kullanma, self-medikasyon, patolojik kumar oynama, patolojik alışveriş davranışı, hiperseksüalite, aşırı yemek yeme, agresyon, sosyal izolasyon, amaçsızca yürüyüp gitme ve amaçsız tekrarlayıcı stereotipiler (punding) yer almaktadır (13,23).

Dopamin disregülasyon sendromunun prevalansı daha önceki çalışmalarda %3.4 ve %4 olarak bildirilmiştir (13,23). Önceye ait psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan ve dopamin agonisti kullanan hastalarda hedonistik homeostatik disregülasyon sendromunun (HHD) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (13). Diğer olası risk faktörleri olarak da ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olması ve alkol bağımlılığı sayılmaktadır (18,23). Ayrıca DDS erken başlangıçlı hastalarda ve erkeklerde daha sık

ortaya çıkmaktadır (7,13). Bu hastalar ciddi fakat iyi tolere edilebilen ilaca bağlı diskinezilere sahiptirler ancak kendilerini ancak bu durumda iyi olarak nitelerler.

Stereotipik davranışlar ilk önce yüksek doz kronik psikostimulan kullanan hastalarda tanımlanmıştır. Rylander ve Schierring ilk kez amfetamin bağımlılarında punding sendromunu bildirmişlerdir (7). Punding; tekrarlayıcı, amaçsız stereotipik davranışlar demektir. Punding pozitif hastalar yemek yeme, hijyen, uyku gibi hayati şeyleri ihmal ederek stereotipik davranışlara aşırı zaman harcarlar (7). Başkaları tarafından engellenmek istenirse direnç gösterirler ve rahatsız olurlar. Levodopa kullanan Parkinson hastalarında ise punding ilk kez Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (9,10). Daha sonra Evans ve arkadaşları Parkinson hastalarında punding prevalansını %14 olarak bildirmişlerdi (7). Miyasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prevalans %1.4 olarak rapor edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise Evans ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak Parkinson hastalarında Punding Sendromu prevalansı %10 olarak bulunmuştur. Evans ve arkadaşları günlük ilaç dozu 800 mg LEU den fazla olan 50 hastayla görüşmüş, bizim çalışmamızda ise 375-2250 mg LEU arasında ilaç alan 100 hastaya anket uygulanmıştır.

Çalışmamızda punding tespit edilen 10 hastanın 9'u (%90) erkekti. Literatürde de punding ve DDS'nin erkek hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (3,6,7,13).

Punding pozitif olarak bulunan hastaların yaş ortalaması, punding negatif hastalara göre anlamlı olarak daha genç olarak tespit edildi. Literatürde de bu durumla uyumlu olarak daha erken başlangıçlı genç hastalarda punding davranışının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3,6,13,20)

Çalışmamızda pundingi olan ve olmayan hastaların, hastalık süreleri benzer olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında da, Evans ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, pundingi olan ve olmayanların hastalık süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (7).

Çalışmamızda pundingi olanların Parkinson hastalığı tipleri arasında da bir fark bulunamamıştır. Literatürde de punding sendromu ile Parkinson hastalığı tipi arasında herhangi bir ilişkiden söz edilmemiştir.

Bu çalışmada pundingi olanlarda, olmayanlara göre daha fazla diskinezi görüldüğü saptanmıştır. Önceki çalışmalarda da bu hastaların aşırı ilaç kullanımlarına bağlı olarak diskineziler geliştirdikleri bildirilmektedir (6,7,20,23).

Pundingi olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında off periyotlarının varlığı açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Literatürde geçmişte alkol kullanım öyküsü olan hastalarda DDS ve pundingin daha sık ortaya çıktığı bildirilmesine karşın (6,7,20,23), çalışmamızda pundingi olan veya olmayan hastaların hiçbirinde patolojik alkol veya başka bir madde kullanımı söz konusu değildi.

Yapmış olduğumuz çalışmada pundingi olanların yalnızca 1'inde önceye ait depresyon öyküsü tespit edilmiştir. Punding olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında ise iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Ayrıca hastaların hiçbirinde depresyon dışında başka bir psikiyatrik hastalık öyküsü de bulunmamaktadır. Bulgularımızdan farklı olarak literatürde, DDS ve punding tespit edilen hastalarda önceye ait bir psikiyatrik hastalık öyküsüne daha sık olarak rastlanmaktadır (6,7,20).

Literatürde agresyonun da punding ve DDS'na sık eşlik ettiği bildirilmesine karşın bizim olgularımızın hiçbirinde agresyon rapor edilmemiştir (6).

Patolojik kumar davranışı da Dopamin Disregülasyon Sendromunda sıkça karşılaşılan bir durumdur. Genellikle DRT alan Parkinson hastalarında ortaya çıkmaktadır. Daha önce yapılan meta analizlerde prevalansı %1.93 olarak bildirilmiştir. DRT alan Parkinson hastaları dışında, literatürde Tippmann-Peikert ve arkadaşları, huzursuz bacak sendromu nedeniyle dopamin agonisti kullanan 3 hastada patolojik kumar davranışını bildirmişlerdir. Bu hastalar pramipeksol ve ropinirol kullanmakta idiler ve ilaçları kesilince bu davranışları düzelmişti. Dopamin disregülasyon ve

punding sendromlarına benzer şekilde, patolojik kumar davranışının da dopaminerjik ödül sistemindeki çeşitli değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hasta ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında monoaminlerin ve metabolitlerinin BOS taki konsantrasyonlarının farklı olduğu görülmüştür. Hasta bireylerde dopamin seviyesi azalmakta ve metabolitleri olan 3,4 dihidroksifenil asetik asit (DOPAC) ve homovalinik asit (HVA) yükselmektedir. Bunun sonucunda DOPAC/dopamin ve HVA/dopamin oranları artmaktadır. Bu yükselen oranların dopamin turnoverında artma ile korele olduğu düşünülmektedir. Patolojik kumar oynayanların beyinde artmış bir dopamin salınımı olduğu düşünülmektedir. Özellikle dopaminerjik tedavi alan Parkinson hastalarında mezolimbik dopamin reseptörlerinin stimülasyonunun patolojik kumar davranışına neden olduğu ileri sürülmektedir. Levodopa monoterapisi alan PH da patolojik kumar davranışı bildirilmekle birlikte, dopamin agonistleri ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta olduğu ileri sürülmüştür. Bunun sebebi olarak şöyle bir açıklama yapılmıştır: Non-ergot dopamin agonistleri özellikle pramipexole ve ropinirole dopamin D3 reseptörlerine diğer reseptör subtiplerinden daha çok afinite göstermektedir. D3 reseptörleri mezolimbik yolda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Mezolimbik yollar motivasyon, emosyon ve ödül davranışları ile ilişkilidir. Bu durum patolojik kumar davranışı ile ilişkiyi açıklamaktadır. Ayrıca kumar oynama davranışı doz bağımlı bir davranış olup, doz azaltımı veya kesimi ile hastalarda düzelme izlenmiştir (30).

Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada patolojik kumar oynama davranışı tespit edilmiştir. Bu hasta punding pozitif hasta olup ilaç tedavisi olarak da levodopa ve ropinirolü birlikte kullanmaktaydı.

Çalışmamızda pundingi olan hastalarda olmayanlara göre daha çok patolojik alışveriş ve aşırı para harcama davranışı izlenmiştir. Ayrıca yine punding olanlarda olmayanlara göre, anlamlı olarak fazla cinsel aktivite artışı tespit edilmiştir. Bu iki durum da literatürle uyumlu olarak punding pozitif olan hastalarda fazla bulunmuştur (6,7,13)

Pundingi olan 10 hastanın 1'inde (%10) aşırı yazı yazma, 3'ünde (%30) aşırı müzik aleti çalma, 2'sinde (%20) eliş yapma, 2'sinde (%20) tamirat yapma ve 2'sinde

(%20) internet-bilgisayarla aşırı zaman harcama mevcuttu (tablo 4). Bu hastalardan aşırı yazı yazan hastanın mesleği edebiyat öğretmenliği, aşırı müzik aleti çalan hastalardan birinin mesleği müzik öğretmenliği, aşırı eliş yapan hastalardan birinin mesleği eliş öğretmenliği, tamiratla zaman geçiren bir hasta mühendis, internet ve bilgisayarla aşırı zaman harcayan 2 hastanın biri bilgisayar mühendisi, diğeri bilgisayar elemanı idi. Sonuç olarak hastaların mesleklerine uygun birtakım stereotipik davranışlar yani pundingler geliştirdikleri dikkati çekmekteydi. Literatüre bakıldığında da pundinglerin önceki meslek ve hobiler tarafından şekillendirildiği görülmektedir (7,17). Aşırı yazı yazma davranışı Miva ve arkadaşları tarafından ilk kez punding olarak bildirilmiştir (19). Hastalar anlamlı veya anlamsız sayfalarca yazı yazabilmektedir. Hastaların bir kısmı bu yazdıklarını saklarken, bir kısmı ise atmaktadırlar (17).

Çalışmamızda pundingi olan ve olmayanların BPHDÖ I ve IV değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmezken, II ve III de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. BPHDÖ II'nin ortalaması punding olanlarda olmayanlara göre daha düşüktür. Bu durumu, punding pozitif olanların günlük yaşam aktivitelerini yaparken daha az yardıma ihtiyaç duymalarına, dolayısıyla ilaç dozlarının daha yüksek olmasına bağladık. Evans ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada punding olan ve olmayanların BPHDÖ II değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (7). BPHDÖ III'ün ortalaması ise punding pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde ise Pezzella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine punding olan ve olmayanların BPHDÖ III değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (23).

Çalışmamızda incelenen hastaların %91'i levodopa kullanıyordu. Bu hastaların 83'ü (%91.2) punding negatif ve 8'i (%8.8) punding pozitif idi. Punding pozitif olanların kullandıkları ortalama levodopa dozu, punding negatif olanlarınkinden daha yüksek olmasına karşın iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde ise punding pozitif hastaların punding olmayanlara göre daha yüksek ilaç dozları aldığı bildirilmiştir (6,7)

İncelediğimiz hastaların %47'si ise dopamin agonisti kullanmaktaydı. Bu 47 hastanın 39'u (%83) punding negatif iken, 8'i (%17) punding pozitif idi. Kummer ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada DDS ve punding dopamin agonistlerinden pramipeksol ve ropinirol kullanan hastalarda daha sık görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda da punding pozitif olan hastalarda en yaygın kullanılan dopamin agonisti pramipeksol olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda punding pozitif olan hastaların 4'ünde (%40), punding negatif olan hastaların ise 1'inde (%1.1) önerilen dopamin agonistinden daha fazla dopamin agonisti alımı mevcutken, yine punding pozitif olan hastaların 2'sinde (%20), punding negatif olan hastaların ise 1'inde (%1.1) önerilen levodopadan daha fazla levodopa alımı mevcuttu. Bu iki durum da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark taşımakta olup, literatüre bakıldığında da punding pozitif hastaların ek ilaç alma eğilimlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (7,23).

Çalışmamızda punding pozitif olarak tespit edilen 10 hastaya Evans ve arkadaşları tarafından oluşturulan 26 soruluk bir anket uygulanmıştır. (7) (Tablo 2). Hastalara uğraşlarını yaparken ne hissettikleri sorulduğunda mutluluk, tatmin ve zevk duyduklarını bildirdiler. Literatürde de punding pozitif hastaların uğraşlarını yaparken büyük bir hayranlık, zevk ve tatmin duygusu hissettiklerinden bahsedilmektedir (6,7). Tüm hastalar uğraşlarını sakinleştirici ve rahatlatıcı bulmaktaydılar. Korku, anksiyete, endişe stereotipik davranışa yönlendiren neden değildi. Aksine hastaların uğraşlarını yapmadıkları zamanlarda anksiyete ve huzursuzluk hissettikleri bildirilmektedir. Bu hisleri duyan hastalar, kompulsif bir takım davranışlarla rahatlama sağladıklarını ifade etmektedir (6,7,20).

Çalışmamızda hastaların %90'ı 4-10 saatini uğraşısı ile geçirmekte olduğunu bildirmiştir. Hastaların tümü uykusuzluktan şikayetçi olduğunu belirtiyor ve gece kalkıp uğraşısı ile zaman geçiriyordu. Literatüre bakıldığında da hastaların geceyi uğraşısı ile geçirip bütün gece uyumadıkları bildirilmektedir (6,7). Yaptığımız ankette hastaların %60'ı uğraşısıyla ilgilenirken birisi araya girdiğinde sinirlendiğini, %30'u ilgilenmediğini ve %10'u bu durumun hoşuna gitmediğini belirtti. Literatürde de punding pozitif hastaların, uğraşıları ile ilgilenirken birisi araya girdiğinde sinirlendikleri, ajite oldukları bildirilmiştir (6,7).

Çalışmamızda hastaların %20'si uğraşısını on durumunda, %80'i hem on, hem off durumunda yapmakta idi. Literatürde ise hastaların genellikle on durumunda iken uğraşmaları ile zaman geçirdikleri bildirilmiştir (6, 7, 17). Hastalarımızın çoğunluğu diğer hasta serilerindekine benzer şekilde, uğraşlarını yaparken dağınıklığa neden oluyor ve projelerini bitirmekte zorlanıyordu. (6,7).

Hastaların çalışma durumlarına bakıldığında ise %50 hasta hala çalışmakta, %30'u hastalığı nedeniyle, %20'si ise süresi dolduğu için emekli olmuştu. Literatürde de hastaların çoğunun hastalıkları nedeniyle emekli oldukları belirtilmiştir. Hastaların emeklilik sebepleri başında, uğraşmaları ile aşırı zaman harcamaları nedeniyle günlük işlerini ve mesleklerini yeterince yapamamaları, gece uykusuz kalmaları sebebiyle gündüz performanslarının kötü yönde etkilenmesi ve sosyal izolasyon nedeniyle toplumdan kendilerini geri çekme istekleri gelmektedir (7,17). Çalışmamızda hastaların %60'ı kurtarıcı ilaç olarak ek doz ilaç almaktadırlar. Literatürde de yine pundingi olan hastaların ek doz kurtarıcı ilaçları sıkça aldıkları belirtilmektedir (6,7,8,18).

Çalışmamızda hastaların %80'i aşırı para harcamakta ve patolojik düzeyde alışveriş yapmaktadır. Yine hastaların %60'ında cinsel aktivite artışı tespit edilmiştir. Patolojik kumar oynama davranışı ise bir olguda izlenmiştir. Patolojik düzeylerde ve gereksiz yere para harcama, cinsel aktivite artışı ve patolojik kumar oynama davranışı pundinge sıklıkla eşlik eden kompulsif davranışlardır (6,7).

Fernandez ve Friedman punding tedavisinde levodopa dozunu azaltarak ve dopamin agonistlerini keserek düzelme bildirilmişlerdir (9,10). Evans ve arkadaşlarına göre de sadece DRT dozunu azaltmak yeterli olmamakta, ayrıca ketiapin veya klomipramin eklenmesi önerilmektedir (7). Eğer hastada depresyon mevcutsa psikoterapi yararlı olabilir (15). Bazı araştırmacılar, DRT'ne gereksinimi azaltacağından, derin beyin stimülasyonunu da tedavi seçeneği olarak düşünmektedirler (14,15).

Dopamin disregülasyon ve punding sendromlarının gerçek prevalansını belirlemek zordur. Çünkü hafif olgular dikkatten kaçabilmektedir (7,17). Bu nedenle DRT alan tüm Parkinson hastaları, kompulsif davranışlar, aşırı ilaç kullanımı ve

uğraşları açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca hasta yakınlarından da bu konularda bilgi alınmalıdır.

Parkinson hastalığı süregelen olduğundan motor ve motor dışı semptomları hem hasta hem hasta yakınlarının yaşam kalitesini etkilemektedir. Uzun yıllardır hastalığın motor sorunları çözümlenmeye, tedavi komplikasyonları için yeni stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır. Parkinson hastalığı ile ilgili deneyimler arttıkça otonomik, psikiyatrik semptomları da tanınmaya başlamıştır. Parkinson hastalığına eşlik eden depresyon, psikoz ve demans ile ilgili araştırmalar yaygın olmasına karşın, daha ender görülen fakat sosyal ve mesleki yaşamı önemli derecede aksatan davranış bozuklukları konusunda henüz yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Patolojik kumar, patolojik alışveriş, hiperseksüalite ve punding risk faktörlerinin, tanı ölçütlerinin belirlenmesi, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda punding görülme sıklığı, ilaçlarla, motor semptomlarla ve diskinezilerle ilişkisi araştırıldı. Parkinson hastalarının izleminde motor semptom kontrolü kadar davranış bozukluklarının sağaltımının da önemli olduğunu düşündüğümüzden, nörologların hasta izleminde aşırı ilaç kullanmaya yatkınlığı , uğraşlarla aşırı zaman harcama eğilimini birkaç soru ile irdelemelerini öneriyoruz.

SONUÇLAR

- 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde incelemiş olduğumuz 100 hastanın 57'si (%57) erkek ve 43'ü (%43) kadındır.
- 2- 100 hastanın 10'unda (%10) punding sendromu tespit edilmiştir. Bunların 9'u (%90) erkek , 1'i (%10) kadındır. Punding sendromu olmayan 90 hastanın ise 48'i (%53.3) erkek , 42'si (%46.7) kadındır. Punding sendromu erkek cinsiyette anlamlı olarak fazla görülmektedir (**p=0.04**).
- 3- İncelenen tüm hastaların yaş ortalaması 68.16 ± 11.42 dir. Punding negatif olanların 70.24 ± 9.63 iken, punding pozitif olanların 49.4 ± 9.05 dir. Punding sendromu genç yaştaki hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmektedir (**p=0.001**).
- 4- Punding olan ve olmayanların ortalama hastalık süreleri ve hastalık tipleri birbirinden farklı değildir.
- 5- Punding olanların %80'inde diskinezi mevcutken, punding olmayanların %43.3'ünde diskinezi mevcuttur. Pundingi olan hastalarda diskinezi daha sık görülmektedir.
- 6- Punding olanların %70'inde , punding olmayanların ise %60'ında off periyotları mevcuttur. İki grup off periyotları açısından birbirinden farklı değildir.
- 7- Punding olan ve olmayanlar eşlik eden depresyon ve agresyon açısından birbirinden farklı değildir.
- 8- İncelenen 100 hastanın yalnızca 1'inde patolojik kumar oynama davranışı tespit edilmiştir. Bu hasta Punding sendromu pozitif olarak bulunmuştur.

- 9- Punding olanların %60'ında patolojik alışveriş bildirilirken, punding negatif olanların hiçbirinde patolojik alışveriş tespit edilmemiştir. Patolojik alışveriş davranışı punding tespit edilenlerde olmayanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p < 0.05$).
- 10- Punding olanların %60'ında cinsel aktivite artışı saptanmasına karşın, punding negatif olanların hiçbirinde cinsel aktivite artışı tespit edilmemiştir. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).
- 11- Punding olan ve olmayan hastaların BPHDÖ I ve BPHDÖ IV ortalamaları arasında fark gözlenmezken, BPHDÖ II ve BPHDÖ III ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.001$).
- 12- Punding pozitif olanların kullandıkları ortalama levodopa dozu (959.38 ± 595.21 mg), punding negatif olanlarınkinden (826.81 ± 375.93 mg) daha yüksek olmasına karşın iki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.3$).
- 13- Punding pozitif hastaların kullandıkları toplam levodopa eşdeğer dozu, punding negatif hastalardan daha yüksek olmasına karşın iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.4$).
- 14- Punding pozitif olan hastaların %40'ında , punding negatif olan hastaların ise %1.1'inde önerilen dopamin agonistinden daha fazla dopamin agonisti alımı mevcuttur. Yine punding sendromu olan hastaların %20'sinde, pundingi olmayan hastaların ise %1.1'inde önerilen levodopadan daha fazla levodopa alımı mevcuttur. Sonuç olarak pundingi olan hastalarda, olmayanlara göre hem dopamin agonisti, hem de levodopa kullanımı önerilen dozdan daha fazla olarak bulunmuş olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.02$).

KAYNAKLAR

- 1- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994
- 2- Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Less A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 76:305-310
- 3- Bonci A, Singh. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease patients: from reward to penalty. *Annals of Neurology* 2006; 59(5):733-734
- 4- Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: *Neurology in Clinical Practice* (third edition). 2000.s:1891-1899
- 5- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorders* 2003; 18(6):63-71
- 6- Evans AH, Less AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17:393-398
- 7- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Less AJ. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders* 2004(4); 19:397-405
- 8- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Less AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Annals of Neurology* 2006; 59:852-858
- 9- Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Movement Disorders* 1999; 14:836-838

- 10- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994; 36:350-351
- 11- Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293:1164-1166
- 12- Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Zamburlini M. Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 2002; 136:359-363
- 13- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Less AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2000; 68:423-428
- 14- Houeto J, Mesnage V, Mallet L. Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2002; 72:701-707
- 15- Kessel BL. A case of hedonistic homeostatic dysregulation. *Age and Ageing* 2006; 35:540-541
- 16- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278:52-58
- 17- Kummer A, Maia DP, Salgado JV, Cardoso FEC, Teixeira AL. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(4):1019-1022
- 18- Lawrence A, Evans AH, Less A. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry. *Lancet* 2003; 2:595-602

- 19- Miva H, Kondo T. Increased writing activitiy in Parkinson's disease:a punding-like behavior? Parkinsonizm Related Disorders 2005; 11:323-325
- 20- Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. Movement Disorders 2007; 22(8):1179-1181
- 21- Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N England Journal of Medicine 2005; 335:1021-1027
- 22- Parkin SG, Gregory RP, Scott R. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. Movement Disorders 2002; 17:682-692
- 23- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Mecco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. Movement Disorders 2005; 20:77-81
- 24- Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. Neurobiology of Learning Memory 2002; 78:625-636
- 25- Robinson TE, Berridge KC. Addiction. Annu Rev Psychol 2003; 54:25-53
- 26- Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. Psychiatr Neurol Neurochir 1972; 75:203-212
- 27- Schierring E. Psychopathology induced by 'speed drugs'. Pharmacol Biochem Behav 1981; 14:109-122
- 28- Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease: an update. Journal of Neurology 2004; 251:795-804
- 29- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. Neuron 2002; 36:241-263

- 30- Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007; 68:301-303
- 31- Victor M, Ropper AH: *Adams and Victor's Principles of Neurology* (seventh edition). 2001.s:1128-1137
- 32- Voon V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punning behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004(4); 19:367-370