

PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE İLACA BAĞLI DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU

DRUG-INDUCED IMPULSE CONTROL DISORDERS IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Nazlı DURMAZ ÇELİK¹ Müge KUZU KUMCU² Seda BOSTAN¹ Serhat ÖZKAN¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği Ankara

Anahtar Sözcükler: Dürtü kontrol bozukluğu, dopamin agonisti, Parkinson hastalığı

Keywords: Impulse control disorder, dopamin agonist, Parkinson's disease

Yazının alınma tarihi: 02.12.2019

Kabul tarihi: 28.04.2020

Online basım: 20.05.2020

ÖZ

Giriş: Dürtü kontrol bozukluğu (DKB), Parkinson hastalarında dopamin agonisti (DA) kullanımına bağlı ortaya çıkan ve %3.58- 42.8 oranında görülen bir komplikasyondur. Dürtü kontrol bozukluğu genellikle kumar oynama, aşırı alışveriş, hiperseksüalizm, aşırı yeme gibi kontrolsüz davranışlar olarak görülmektedir. Genç yaş, erkek cinsiyet, depresyon öyküsü, DKB öyküsü, tedaviye levodopa eklenmiş olması iyi bilinen risk faktörleridir. Bu çalışmanın amacı DA kullanan Parkinson hastalarımızda DKB sıklığını ve risk faktörleri ve çeşitliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada kliniğimizde 2008-2019 yılları arasında başvuran dopamina gonisti (pramipeksol, ropinirol) kullanan 328 Parkinson hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Hoehn&Yahr evresi, hastalık süresi, kullandığı dopaminagonisti ve kullanım süreleri, dürtü kontrol bozukluğu verileri kaydedildi. Hastalar DKB olan (DKB+) ve DKB olmayan (DKB-) olarak iki grupta incelendi. DKB'si pozitif olan hastalar tek bir DKB tipine veya birden çok tipe sahip olanlar şeklinde tekrar gruplandırıldı.

Bulgular: DA kullanan 157'si kadın (%47,9), 171'i erkek (%52,1) toplam 328 hastanın 37'inde (%11,2) inde DKB gözlemlendi, bunların 11'i kadın, 26'sı erkekti. DKB=1 ve DKB>1 olan hastalar karşılaştırıldığında genç yaşta hastaların DKB sayısının daha fazla olduğu saptandı. Erkek hastalarda DKB sıklığı daha yüksekti. DKB çeşidi incelendiğinde aşırı para harcama /alışveriş (%38), hiperseksüalizm (%24), aşırı yemek yeme (%18.4), punding ve hobizm (%9), aşırı kumar oynama (%7), internette aşırı vakit geçirme (%4), aşırı gezme (%4) görüldü. Hiperseksüalizm erkeklerde kadınlara oranla daha yaygın ve sıklıkla görülen DKB idi (K:E oranı = 1:13).

Sonuç: Bu çalışmada biz dopamin agonisti kullanan Parkinson hastalarının %10'unda DKB görüldüğünü bulduk. Erkek cinsiyette DKB gelişme riski daha fazladır. Genç yaşta hastalarda birden fazla DKB riski daha yüksektir. DKB gelişiminin risk faktörlerini değerlendirmek için yeni çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Introduction: Impulse-control disorder (ICD) is a complication caused by the use of dopamin agonist (DA) in Parkinson's disease patients with a frequency of %3,58- %42,8. Impulse-control disorder is seen as uncontrolled behaviors commonly observed as gambling, excessive shopping, hypersexuality and excessive eating. Young age, history of depression or ICD, male gender, additional usage of levodopa are the well-established risk factors for ICD development. Our aim was to determine the frequency, risk factors and diversity of ICD in our Parkinson's disease patients using dopamine agonists.

Material and Method: In this study, data of 328 PD patients using dopamine agonists (pramipexole, ropinirole) who were admitted to our clinic between years 2008- 2019 were analyzed retrospectively. Patients' age, gender, Hoehn&Yahr's Stage, disease duration, dopamine agonist type and duration of DA usage and data of impulse

control disorder were recorded. Patients were analyzed in two groups: ICD positive and ICD negative. Those with ICD positive are regrouped in themselves as having one type or multiple type ICD.

Results: From a total of 328 patients using dopamine agonists, 157 (47,9%) were female and 171 (52,1%) were male. ICD was observed in 38 (11,8%) patients. Of them 11 were women and 26 were man. When patients with one ICD and more than one ICD were compared, younger patients are found to have more than one ICD ($p=0.010$). ICD frequency was higher in men. When ICD types were analyzed, excessive spending/shopping (%38), hypersexuality (%24), excessive eating (%18.4), punding and hobbism (%9), excessive gambling (%7), spending excessive time online (%4) and excessive wandering (%4) were observed. Hypersexuality was the more commonly and frequently seen ICD in men than women (F:M ratio=1:13).

Conclusion: In this study, we found that ICD is seen in 10% of PD patients using dopamine agonist. ICD development risk is higher in the male gender. Younger patients are found to have a higher risk of multiple ICDs. Further multicentered prospective studies are needed to assess risk factors for ICD development.

GİRİŞ

Dürtü kontrol bozukluğu (DKB), kendine ya da başkalarına zararlı olduğunu bildiği halde dürtülerine karşı koyamama ve davranışlarını engelleyememe olarak tanımlanır (1). Parkinson hastalarında DKB sık görülen komplikasyonlardan biri olarak tanımlanmıştır. Görülme sıklığı literatürde %3,58-42,8 arasında geniş bir oranda bildirilmiştir (2). Dürtü kontrol bozukluğu DKB dopamin agonisti (DA) kullanımına bağlı ortaya çıkan bir komplikasyondur. Klinikte sıklıkla patolojik kumar oynama, aşırı alışveriş, hiperseksüalizm, aşırı yeme olarak görülür (3). Kişide birden fazla ödül arayan davranış biçimi birlikte görülebildiği gibi; farklı davranışsal bozukluklar olarak da karşımıza çıkabilir (2).

Dürtü kontrol bozukluğunun ana sebebi DA tedavisi olsa da risk faktörleri net olarak bilinmemektedir. Literatürde şimdiye kadar genç yaş, erkek cinsiyet, depresyon, DKB öyküsü, tedaviye levodopa eklenmiş olması risk faktörü olarak bildirilmiştir (4-6).

Bu çalışmanın birinci amacı kliniğimizde takipli DA kullanan Parkinson hastalarında DKB sıklığını ve risk faktörleri saptamaktır. İkinci amacı ise DKB çeşitliliğini saptamak, bir diğeri ise birden fazla DKB olan hastalarla bir DKB olan hastalar arasında risk faktörleri açısından farkı tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji anabilim dalı hareket bozuklukları polikliniğinde 2008-2019 yılları arasında takip edilen Parkinson hastalarının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dopaminagonisti DA (pramipeksol, ropinirol) kullanan 328 hastanın

verilerine ulaşıldı. Bu çalışmaya toplamda 157 kadın (%47,9), 171 erkek (%52,1) hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Hoehn&Yahr evresi, hastalık süresi, kullandığı dopaminagonisti ve kullanım süreleri, varsa dürtü kontrol bozukluğu verileri kaydedildi. Hastalar DKB olan (DKB+) ve DKB olmayan (DKB -) olarak iki grupta incelendi. DKB+ olan hastalar alt analiz için kendi içinde bir adet DKB sahip olanlar DKB=1, birden fazla DKB sahip olanlar DKB>1 olarak ikiye grupta incelendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 Windows sürümünde yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum), nitel değişkenler için vaka sayısı (yüzde) verilmiştir. Nicel değişken bakımından iki gruba sahip nitel değişkenin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığına normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student T testi sağlamayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin nicel bağımlı değişken üzerindeki etkilerine ise Linear regresyon testi kullanılarak bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 157 kadın (%47,9), 171 erkek (%52,1) toplamda 328 dopaminagonisti kullanan PH hastası dahil edildi. Hastaların %11,2'sinde (n=37) DKB saptandı. DKB (+) olan 37 hastanın 23'ünde bir DKB, 14 hastada iki tip DKB, 1 hasta üçtip DKB saptandı. DKB (+) hastaların 11 kadın iken 26'sı erkek idi. DKB (+) ve DKB (-) olan

hastaların sosyodemografik ve klinik verileri karşılaştırıldı. Erkek cinsiyete sahip olan hastalarda DKB sıklığı istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p=0.010$).

Roprinol kullanan hastalarda DKB sıklığı pramipeksol kullananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. İki grup arasında yaş, hastalık süresi, LEDD, ilaç kullanım süresi arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastalar sosyodemografik ve klinik olarak karşılaştırıldığında DKB=1 ve DKB>1 olan genç yaşta hastaların DKB sayısının daha fazla olduğu saptandı ($p=0.042$). İki grup arasında cinsiyet, hastalık süresi, LEDD, agonist çeşidi,

ilaç kullanım süresi arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

DKB çeşidi incelendiğinde en sık görülen aşırı para harcama /alışveriş (%38) DKB olarak saptandı. Sıklık sırası ile hiperseksüalite (%24), aşırı yemek yeme (%18,4), istifçilik/ hobbizm (%9), patolojik kumar oynama (%7), internette aşırı vakit geçirme (%4), aşırı gezme (%4) görüldü. Punding /hobbizm üç hastada aşırı dikiş dikme, bir hastada marangozluk işi ile uğraşma, bir hastada istifçilik şeklinde saptandı. Hastalara ait DKB özellikleri Tablo 2’de gösterilmektedir. Hiperseksüalite erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülen ve erkeklerde en sık saptanan DKB idi (K:E oranı= 1:13) ($p=0.03$). Kadınlarda en sık görülen DKB çeşidi ise aşırı para harcama/ alışveriş yapmaydı.

Tablo 1. Dürtü kontrol bozukluğu olan ve olmayan Parkinson hastalarının demografik özelliklerinin ve kullandığı dopaminerjik tedavi , hastalık ve ilaç kullanım süreleri açısından karşılaştırılması

	Toplam	DKB (-)	DKB(+)	p [*]	DKB=1	DKB>1	p ^{**}
N	328	290	38		23	15	
%	%100	%88.4	%11.6		%60.5	%39.5	
Yaş Ortalama± SD	63.93±10.08	64.35 ± 10.1	60.95 ±8.9	0.051 ^a	63.30 ±1.4	57.33 ±2.7	0.042 ^a
Cinsiyet (n/%)							
erkek	171/52.1	144/ 50.3	27		18	9	0.285 ^b
kadın	157/47.9	146 /49.7	11	0.010 ^d	5	6	
H&Y n/%							
1	73 /22.3	63 /21.7	10	0.445 ^b	4	6	0.372 ^b
2	120/36.6	103/35.5	17		12	5	
3	103/31.4	93 /32.1	19		6	4	
4	29 /8.8	28 /9.7	1		1	0	
5	3 /0.9	3/1	0		0	0	
Hastalık Süresi Yıl± SD	9.07±5.52	8.96±5.5	9.92 ± 5.5	0.30 ^c	10.35±5.5	8.80±5.6	0.30 ^b
Agonist n/%							
Pramipeksol	247/75.3	226	21	0.004 ^b	10	11	0.069 ^b
Ropirinol	81/24.7	64	17		13	4	
Agonist kullanım süresi Yıl± SD	5.10±3.47	5.05±3.4	5.52±3.7	0.286 ^c	6.03±3.81	4.73±3.6	0.286 ^c
LEDD ± SD	1006.83 ± 518.56	1000.77 ± 520.03	1052.87 ±511.74	0.34 ^c	1114.43 ±520.74	958.47 ±129.29	0.36 ^a
DA-LEDD ± SD	321.26±196.81	314.40±202..26	373.68±140.0	0.081 ^c	384.78±150.41	356.66±125.45	0.552 ^c

^a Bağımsız grublarda T testi

^b kıkare

^c Independent samples Mann Whitney U testi

^d fisher’s exact test

^{*} DKB (-) ile DKB (+) gruplarının karşılaştırılması

^{**} DKB sayısı birolan ile DKB sayısı 1 den fazla olan grupların karşılaştırılması

DKB= Dürtü kontrol bozukluğu

DKB(-)=Dürtü kontrol bozukluğu yok

DKB(+)=Dürtü kontrol bozukluğu var

LEDD: Levodopa Eşdeğer Dozu

SD: Standart Deviasyon

Tablo 2. Dopamin agonisti tedavisi alan Parkinson hastalarında görülen dürtü kontrol bozukluklarının çeşitleri

Dürtü Kontrol Bozukluğu Çeşidi	N
Aşırı para harcama/ aşırı alışveriş yapma	21
Hiperseksualite	13
Aşırı yemek yeme	7
Hobizm/punding	5
Aşırı kumar oynama	4
İnternette aşırı vakit geçirme	2
Aşırı gezme	2

TARTIŞMA

Çalışmamıza 328 (kadın/erkek=%47,9/%52,1) hasta dahil edilmiş olup DKB oranı % 11,6 olarak saptanmıştır. Çalışmalarda dopamin agonist (DA) kullanan Parkinson hastalarında DKB görülme sıklığı %3,58-%42,8 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır (2,4,7-10).

Çok merkezli DOMINION çalışmasında 3010 hastada DKB sıklığı %14, iki ya da daha fazla DKB saptananlar ise DKB geliştirenlerin %29'u olarak bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da, DOMINION çalışması ile uyumlu olarak, DKB sıklığı %11,6 olarak saptanmıştır. İki ya da daha fazla çeşit DKB saptananların oranı ise, DKB geliştiren hastaların %39,5'ü olarak bulunmuştur.

Şimdiye kadar risk faktörleri olarak genç yaş, erkek cinsiyet, bekar olmak, depresyon, DKB öyküsü, aile öyküsünde kumar bağımlılığı, sigara kullanmak, tedaviye levodopa eklenmiş olması bildirilmiştir (4, 6, 17). Erken başlangıçlı PH ve motor komplikasyonları olan hastalarda DKB riskinin arttığına dair yayınlar mevcuttur (11, 12,17). Bir çalışmada da DKB olmayan DA kullanan hastalar dört sene izlendiğinde %39 oranında DKB geliştirdikleri görülmüştür (13,14).

Çalışmamızda erkek cinsiyette DKB görülme sıklığını literatürle uyumlu olarak daha fazla bulundu ($p=0.10$). Dürtü kontrol bozukluğuna sahip olan hastalarımız görece daha genç yaş ortalamasına sahipti, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.051$).

ALTHEA çalışmasında 251 diskinezisi olan PH'nın %55'inde DKB görülmüş ve DKB görülme

riski genç başlangıç yaşı ve UPDRHS ile korelesaptanmıştır. DKB olanların %34'ünde çoklu DKB bildirilmiştir ve bu grup hastaların tek çeşit DKB sahip hastalara göre daha genç yaşta oldukları bildirilmiştir (3). Bu çalışmada gruplar arasında DAED ve LEDD açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde genç yaştaki PH'larında çoklu-DKB riskini daha fazla bulundu.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık görülen DKB erkeklerde hiperseksualite, kadınlarda ise aşırı para harcama/alışveriş idi (14). Hiperseksualite 13 erkek hastada ve sadece bir kadın hastada mevcuttu. Kadınların toplum kuralları gereği hiperseksualite davranışlarını söylemekten çekiniyor olmalarında sıklığını gerçekte olandan daha az sıklıkta saptanmasına neden oluyor olabilir.

Dürtü kontrol bozukluğu punding ve hobizm şeklinde de görülebilmektedir. Punding tekrarlayan amaçsız davranışlar, nesneleri vurma, ayırma, düzenleme ile karakterize edilirken; hobizmspor yapma, sanatsal çalışmalar gibi üst düzey tekrarlayan davranışlar ile ilişkilidir (17). Literatürde patolojik çamaşır yıkama, patolojik kontrolcülük, patolojik kuran okuma, patolojik bağış yapma tanımlanmıştır (1,3,17). Ayrıca çalışmamızda aşırı dikiş dikme, aşırı marangozluk işi ile uğraşma, internette aşırı vakit geçirme ve aşırı gezme şeklinde ortaya çıkan kontrolsüz davranışlar gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda %9 oranında Punding/hobizm saptandı. Literatürde bakıldığında bu oran %1-%14.3 arasında bildirilmiştir (2-4,9,10,16).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Çalışmamız tek merkezlidir. Merkezimizin bölgedeki hareket bozuklukları ile ilgilenen büyük merkezlerden biri olması nedeniyle çevre illerden hastalar da takip edilmektedir, bu sebeple orta ve ileri evre hasta sayısı fazladır. Bu durum çalışmada bir yanlılık oluşturmuş olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmaya göre DKB, DA kullanan PH hastalarının yaklaşık % 10'unu etkilemektedir. Erkek cinsiyette DKB görülme riski daha fazladır. Genç

yaştaki hastalarda çoklu DKB riski daha yüksektir. DKB gelişme risk faktörlerini hesaplaya-

bilmek için daha geniş çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC ; 2000.
2. El Otmani H, Mouni FZ, Abdulhakeem Z, Attar Z, Rashad L, Saali I et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study in Morocco. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175(4): 233-7.
3. Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Jori MC et al. Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: the ALTHEA Study. *Mov Disord* 2017; 32(11): 1557-65.
4. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*. 2010; 67(5): 589-95.
5. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* 2017; 16(3): 238-50.
6. Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Pedersen KF. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: the Norwegian Park West Study. *J Parkinsons Dis* 2017; 7(1): 183-91.
7. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(4): 111-5.
8. Garcia Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(8): 841-5.
9. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett* 2009; 465(1): 6-9.
10. Sharma A, Goyal V, Behari M, Srivastava A, Shukla G, Vibha D. Impulse control disorders and related behaviors (ICDRBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease" (QUIP). *Ann Indian Acad Neurology* 2015; 18(1): 49-59.
11. Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P, Gasca-Salas C, Macías Macías Y, Pérez Fernández E et al. The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: a cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci* 2016; 368: 150-4.
12. Zhang Y, He A, Li L, Chen W, Liu Z. Clinical characteristics of impulse control and related disorders in Chinese Parkinson's disease patients. *BMC Neurol* 2017; 17(1): 98.
13. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, Nirenberg MJ. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28(3): 327-33.
14. Weintraub D, O Claassen D. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 679-717.
15. Lee JY, Kim JM, Kim JW, Cho J, Lee WY, Kim HJ, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(3): 202-7.
16. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(1): 22-6.
17. Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's Disease; A brief and comprehensive review. *Front Neurol* 2019; 10: 351.

Sorumlu yazar

Nazlı DURMAZ ÇELİK (Dr. Öğretim Üyesi)
Kurum: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir
Telefon: 0506-9093663
E-posta: doktornazli@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2943-2240

Müge KUZU KUMCU (Uzman Dr) ORCID: 0000-0002-7191-5000
Seda BOSTAN (Araştırma Görevlisi Dr) ORCID: 0000-0003-0782-2026
Serhat ÖZKAN (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0002-5874-5270

