



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**NÖROLOJİ KLİNİğİ**

**HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU HASTALARINDA OTONOMİK**  
**FONKSİYONLARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yüksel ERDAL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2019**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**NÖROLOJİ KLİNİğİ**

**Eğitim sorumlusu ve İdari sorumlu: Prof. Dr. Ufuk Emre**

**HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU HASTALARINDA OTONOMİK**  
**FONKSİYONLARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yüksel ERDAL**

**TEZ DANIşMANI**  
**Başasistan Uzman Dr. Özlem AKDOğAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bize yol gösteren, kişisel girişimleri destekleyen tutumuyla yeni tecrübeler edinmemize fırsat tanıyan, bilimsel ufkumu geliştiren değerli hocam Prof. Dr. Ufuk Emre'ye,

Bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren, etik, ahlaki, mesleki değerleri daha iyi anlamamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Orhan Yağız'a,

Tezimin her aşamasında mesleki birikim ve deneyimlerinden çokça faydalandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Özlem Akdoğan'a, fikir, bilgi ve tecrübesi ile destek olan Sayın Dr. Gökçe Kavasoglu'na, fikirlerine başvurduğum Sayın Dr. Mecbure Nalbantoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim sürecinde özellikle yurt dışı eğitimi başta olmak üzere her konuda yardım ve bilgisini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Haşmet Hanağası'na, hasta bakmanın yanında bilimsel olarak hayatıma ışık tutan, bu mesleğe farklı açılardan bakmamı sağlayan Sayın Prof. Dr. Zuhâl Yapıcı'ya, her zaman kolaylıkla yanına gidip her konuda desteğinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Osman Özgür Yalın'a,

Tüm eğitim sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin çalışan değerli uzmanlarına,

Asistanlık süresince tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha keyifli ve kolay hale getiren, tezimin hazırlık süresince desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, sekreterimiz ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Bu süreçte destek ve sabırlarını esirgemeyen, varlıkları ile bana güç veren aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yüksel Erdal

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri .....	6
2.1.5. Etyoloji, ilişkili durumlar ve ayırıcı tanılar .....	8
2.1.6. Tedavi .....	11
2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	14
2.2.1. Otonom Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi .....	14
2.2.2. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Olarak Değerlendirilmesi .....	17
2.2.3. Otonomik Fonksiyonların Laboratuvar İncelemeleri ile Değerlendirilmesi .....	19
2.2.4. Sempatik Deri Yanıtı .....	21
2.2.5. R-R aralık değişkenliği ölçümü analizi .....	22
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>26</b>
3.1. Hasta grubu.....	26

3.2. Klinik Değerlendirme .....	26
3.3. Elektrofizyolojik testler .....	27
3.3.1. Sempatik Deri Yanıtı Testi .....	27
3.3.2. R-R Aralık Değişkenlik Testi .....	28
3.4 SCOPA-AUT Ölçeği .....	29
3.5. Huzursuz bacaklar sendromu şiddet skalası .....	29
3.6. İstatistiksel yöntem .....	29
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>48</b>
EK 1: SCOPA-AUT ÖLÇEğİ.....	48
EK-2: IRLSSG HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU ŞİDDET SKALASI.....	52
EK-3: ETİK KURUL KARARI .....	53

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Huzursuz bacaklar sendromu temel tanı kriterleri .....	8
Tablo 2. Huzursuz bacaklar sendromunun ilişkili olduğu durumlar .....	9
Tablo 3. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin işlevleri .....	17
Tablo 4. Otonomik bozuklukların sınıflandırılması .....	18
Tablo 5. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler.....	20
Tablo 6. Çalışmaya alınma kriterleri .....	26
Tablo 7. Çalışmadan dışlama kriterleri .....	27
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri. ....	30
Tablo 9. Hastaların klinik özellikleri.....	31
Tablo 10. Sempatik deri yanıtı (SDY) verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması .....	31
Tablo 11. RRAD verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	32
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda SCOPA-AUT ölçek puanlarının karşılaştırılması ...	33
Tablo 13. Klinik ve elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması .....	34

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Alt ekstremitelerden kaydedilen sempatik deri yanıtları örneği ..... 22
- Şekil 2. İstirahat durumunda R-R aralık değışkenliği örneği..... 25



# GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunda SDY latans verilerinin karşılaştırılması..... 32





## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>DAG</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>HBS</b>	: Huzursuz Bacaklar Sendromu
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSA</b>	: Multi sistem atrofi
<b>PBH</b>	: Periyodik Bacak Hareketleri
<b>PH</b>	: Parkinson hastalığı
<b>RRAD</b>	: R R Aralık Değişkenliği
<b>Ag-AgCl</b>	: Gümüş-gümüş klorid
<b>SDY</b>	: Sempatik Deri Yanıtı
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>ms</b>	: Milisaniye

## ÖZET

**Amaç:** Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda rahatsız edici anormal duyumsamalar ve karşı konulamaz hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize, uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğudur. HBS’de otonomik fonksiyon bozukluğu bazı alanlarda ortaya konmuş olmakla birlikte çalışmalar arasında bazı çelişkiler ortaya çıkmıştır ve otonomik fonksiyonları detaylı değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada, HBS hastalarında otonomik fonksiyonları elektrofizyolojik ve klinik olarak ayrıntılı değerlendirmeyi amaçladık.

**Metod:** Çalışmaya İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde huzursuz bacaklar sendromu tanısıyla takip edilen 52 hasta ve benzer yaş grubundaki 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastalara otonom fonksiyonları değerlendirmek için, sempatik deri yanıtını (SDY) ve R-R aralık değişkenlik (RRAD) elektrofizyolojik testleri ve SCOPA-AUT ölçeği uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların 35’i kadın, 17’si erkek, kontrol grubunun 25’i kadın, 15’i erkek ( $p = 0,631$ ), yaş ortalamaları hasta grubunun  $49,7 \pm 7,9$  yıl, kontrol grubunun ise  $49,8 \pm 7,1$  yılı ( $p = 0,937$ ). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Hasta grubunda her iki alt ekstremite SDY amplitüd ve sol alt latans değerlerinde anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ), diğer taraftan sağ alt ekstremite SDY latansı farkı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). R-R aralık değişkenliği analizinde istirahat, hiperventilasyon ve valsavada, hasta ve kontrol grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p < 0,05$ ). SCOPA-AUT toplam skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $20,7 \pm 10$  ve  $14,2 \pm 8$ ;  $p = 0,003$ ). Üriner, gastrointestinal, kardiyovasküler alt grup skorlarında otonomik disfonksiyon istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ( $p < 0,05$ ), pupillomotor, termoregülasyon, cinsel fonksiyonlarda kontrol grubuna göre anlamlı fark görülmedi ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, HBS hastalarında bazı alanlarda otonomik fonksiyonlarda bozulma ortaya konmuştur. Özellikle kardiyak otonomik disfonksiyon hem SCOPA-AUT ölçeği, hem de RRAD analizi ile saptanmıştır. HBS’de hastalığın motor ve duyuşal semptomlarının yanı sıra otonomik fonksiyonlar ayrıntılı sorgulanmalı, özellikle kardiyak disfonksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Sempatik deri yanıtı, R-R aralık değişkenliği, SCOPA-AUT, otonomik disfonksiyon

## ABSTRACT

**Background and Aims:** Restless legs syndrome (RLS) is a sleep related movement disorder characterized by uncomfortable, unpleasant sensations in the legs and irresistible urge to move. Autonomic dysfunction in patients with RLS has been described in some domains, however, detailed studies on this subject are limited with controversial findings. In this study, we aimed to evaluate the autonomic functions electrophysiologically and clinically in patients with restless legs syndrome.

**Method:** This prospective, controlled study was carried out in Istanbul Training and Research Hospital neurology clinic, and included 52 consecutive definite RLS patients and 40 healthy controls. Demographic and clinical characteristics of all patients were recorded. Electrophysiological tests of symptomatic skin response (SSR) and R-R interval variability (RRIV) analysis were performed and SCOPA-AUT questionnaire was applied to evaluate the autonomic functions.

**Results:** The mean age ( $49.7 \pm 7.9$  vs  $49.8 \pm 7.1$  years,  $p = 0.937$ ) and gender distribution (female/male, 35/17 vs 25/15,  $p = 0.631$ ) were similar between patient and control groups, respectively. SSRs amplitude and latency values of both upper extremities were similar between patients and control groups ( $p > 0.05$ ). There was no significant difference between patients and control groups in both lower extremities in terms of SSRs amplitude and left lower extremity latency ( $p > 0.05$ ), whereas, the difference of right lower extremity SSRs latency was statistically higher than the control group ( $p < 0.05$ ). There was significant difference between patient and control groups in terms of R-R interval variability analysis at rest, hyperventilation and valsalva ratio ( $p < 0.05$ ). The mean SCOPA-AUT total score was higher in the RLS group compared with the control group ( $20.7 \pm 10$  vs  $14.2 \pm 8$ ;  $p = 0.003$ ). significant differences were found regarding gastrointestinal, cardiovascular, and urinary domains ( $p < 0.05$ ), on the other hand, pupillomotor, thermoregulatory, and sexual function did not significantly differ ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our results suggest that there is autonomic dysfunction in some domains in RLS patients. In particular, cardiac autonomic dysfunction was determined by both the SCOPA-AUT scale and RRIV analysis. Thus, autonomic functions should be questioned in detail as well as motor and sensory symptoms of RLS, and care should be taken especially on cardiac dysfunction.

**Keywords:** Sympathetic skin response, R R interval analysis, SCOPA-AUT, autonomic dysfunction

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda rahatsız edici anormal duyular ve karşı konulamaz hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize, uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğudur (1-3). HBS, sirkadiyen ritm gösteren bir hastalık olup, belirtiler tipik olarak akşamları ya da geceleri, dinlenme sırasında ortaya çıkar ve hareket etmekle geriler (1). Semptomlar tipik olarak her iki bacağı içerir ve genellikle bacaklar arasında değişir. Nadiren tek taraflı olabilir. Semptom şiddeti, küçük bir rahatsızlıktan uykuyu tamamen bozan aşırı derecede rahatsız edici bir duruma kadar değişebilir. Semptomlar günlük olarak değişebilir (3). HBS'nin şiddetinin ileri seviyelerinde, hareket etme isteği vücudun kolları veya diğer kısımlarını kapsayacak şekilde yayılabilir. Genel olarak, bu kronik durumun seyri yaşla birlikte yavaş ilerlemektedir (4,5).

Epidemiyolojik çalışmalara göre HBS prevalansı %1-15 olarak belirtilmektedir (6). HBS primer (idiyopatik) ve sekonder olarak ayrılır. Sık görülen primer HBS'nin etyolojisi net olmamakla birlikte dopaminerjik disregülasyon, beyin demir metabolizma bozuklukları ile birlikte genetik durumlar hastalığın patofizyolojisini kısmen açıklamaktadır (7). Tedavide ilk planda demir eksikliği gibi sekonder nedenler saptanmalı ve öncelikle saptanan etyolojiye yönelik tedavi düzenlenmelidir. İdiyopatik HBS'de L-dopa preparatları, dopamin agonistleri ve opioidler, gabapentin gibi dopaminerjik olmayan tedavi seçenekleri semptomları kontrol altına almada etkili bulunmuştur (8).

Otonom sinir sistemi (OSS), kalp kası, düz kas ve çeşitli endokrin ve ekzokrin bezleri innerve ederek vücudun birçok dokusunun ve organ sisteminin aktivitesini etkiler ve organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayarak homeostaza önemli katkıda bulunur (9). Kan basıncının düzenlenmesi, gastrointestinal yanıt, mesane fonksiyonları, termoregülasyon, OSS tarafından düzenlenen birçok homeostatik fonksiyondan sadece birkaçıdır (10,11). Kalp hızı değişkenlikleri, nokturnal kan basıncı, erektil disfonksiyon gibi çeşitli otonomik bozuklukların HBS ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (12).

Elektrofizyoloji laboratuvarlarında, otonom sinir sistemini değerlendirmek amacı ile invaziv olmayan, sensitif, 'sempatik deri yanıtı (SDY)' ve 'R-R aralık değişkenliği (RRAD)' testleri kullanılmaktadır. RRAD testi, vagal otonomik disfonksiyonu test etmek için kullanılmaktadır. Solunumla birlikte RRAD'nin nöral kontrolü, parasempatik reflekse dayanmakta ve kalbin vagal innervasyonu ile düzenlenmektedir (13).

HBS'de elektrofizyolojik bulguları değerlendiren pek çok çalışma bulunmakla birlikte (14-17), SSR ve RRAD yöntemlerini birlikte kullanarak otonomik fonksiyonları değerlendiren kapsamlı çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda HBS hastalarında otonom sinir sistemi tutulumunu SSR ve RRAD yöntemiyle değerlendirmeyi, bu elektrofizyolojik testler ile otonom fonksiyonları değerlendiren SCOPA-AUT ölçeği ve HBS şiddet skalası arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

HBS ilk kez, 17. yüzyılda, Thomas Willis (1685) tarafından tanımlanmıştır (18). Yaklaşık iki yüzyıl sonra bir Alman nörolog olan Wittmaack, bir histeri biçimi olarak aynı klinik sendromu “anksietas tibiaram” olarak nitelemiştir (19). HBS terimi ise, ilk olarak 1945’de İsveçli nörolog Karl A. Ekbom tarafından kullanılmıştır (20). Bu tarihten sonra 1995’te Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından hastalığın tanı ölçütleri belirlenmiş ve 2003 yılında yeniden gözden geçirilerek revize edilmiştir (21). Bu kriterler 2014 yılında aynı grup tarafından geliştirilerek bugünkü düzenlemesi yapılmıştır (2).

HBS, bacaklarda rahatsız edici anormal duyumlar ve karşı konulamaz hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize, uyku ile de ilişkili bir hareket bozukluğudur (1-3). Hastalar çoğunlukla bacakları etkileyen parestezi veya yanma hissinden yakınır. Özellikle akşam veya gece, dinlenme sırasında başlayan veya kötüleşen, hareket etmekle düzelen bir durumdur (1,3). Bu bazen tek taraflı olabilir ancak genellikle iki taraflıdır ve eşit derecededir. HBS'nin şiddetinin ileri seviyelerinde, hareket etme isteği vücudun kolları veya diğer kısımlarını kapsayacak şekilde yayılabilir. Genel olarak, bu kronik durumun seyri yaşla birlikte yavaş ilerlemektedir (4).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalara göre HBS %1-15 gibi geniş bir dağılım aralığında görülebilmektedir (6,22). Özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika’dan bildirilen raporlarda yaklaşık prevalans %10 iken, Singapur, Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde %1’in altı gibi düşük oranlar da bildirilmektedir (23). Türkiye’de ise 2003 yılında Sevim ve arkadaşlarının yaptığı toplum tabanlı bir çalışmada HBS prevalansı %3,19 olarak bulunmuştur (24). Genel popülasyondaki HBS prevalansı, sendromu tanımlamak için kullanılan kriterler ve çalışmanın tasarımı dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Ohayon ve arkadaşları, dünya çapında HBS prevalansı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara ilişkin

yaptıkları derleme sonucunda, HBS'nin tanı kriterlerini kullanarak yapılan çalışmalarda prevalansın % 1,9 ila %4,6 arasında değişen değerlerde olduğunu bildirmişlerdir (25).

Genel popülasyonda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, semptomların sıklığı ve şiddeti hakkında ek bilgi sağlamıştır. HBS semptomlarının sıklığını da değerlendiren çalışmaların neredeyse tamamı, minimal HBS kriterlerini karşılayanların % 50 ile % 60'ının haftada en az bir kez semptomları olduğunu bildirmiştir (25). Allen ve ark. 4 minimal HBS kriterine göre % 7.2'sini pozitif olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte, semptomların sıklığı haftada en az iki kez orta veya şiddetli olduğunda, prevalans % 2.7'ye düşmüştür (22).

Birçok çalışma, kadınlarda erkeklere göre HBS prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bir çalışmada, 40-49 yaş grubundaki erkeklerde prevalans daha yüksek iken (26), diğer çalışmada sadece 48 yaşın altındaki kadınlarda prevalans daha yüksek saptanmıştır (27). HBS her yaşta görülmekle birlikte hastalar en çok 40 yaş üzerinde hastalıktan yakınmaktadırlar (25). Genel olarak HBS prevalansının yaş ile arttığı belirtilirken, bazı çalışmalarda yaş ile prevalansın artmadığı ortaya konulmuştur (28).

HBS hamilelik sırasında ortaya çıkan en yaygın hareket bozukluğudur. Üçüncü trimesterde daha sık gelişir ve çoğu vakada doğumdan sonraki ilk ay içinde kaybolur. En eski HBS çalışmalarından birinde 500 kadın, 33-34 gebelik haftalarında ve doğumdan dört hafta sonra incelenmiş ve HBS prevalansı gebelikte % 19.5 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda gebelikte HBS prevalansı, % 19-26 olarak tespit edilmiştir (30,31).

### **2.1.3. Patofizyolojisi**

#### **Dopaminerjik sistem disfonksiyonu**

Dopaminerjik aktivite sirkadiyen ritm göstermektedir. Geceleri azalan dopaminerjik nörotransmisyonun semptomların ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir. Dopamin agonistleri ve levodopa tedavilerine semptomatik yanıt alınması, dopaminerjik sistemin disfonksiyonunun, hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (32,33).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT ) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, HBS'de bazal gangliyon düzeyinde postsinaptik ve presinaptik dopamin reseptör bağlanma disfonksiyonunu göstermiştir. Bununla birlikte, hipotalamik A11-A14 bölgelerinden kaynaklanan diensefalospinal dopaminerjik yol, dopaminerjik disfonksiyonun potansiyel anatomik bölgesi olarak kabul edilir. Bu sistemin hipotalamusun sirkadiyen kontrol merkezlerine olan yakınlığı, HBS'de ortaya çıkan sirkadiyen paternin nedenini açıklayabilir (34).

### **Demir metabolizması**

Beyin demir metabolizmasındaki bozukluğun, hastalığın patogenezine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır. Demir, levodopanın dopamine dönüşmesinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidroksilaz enziminin ko-faktörüdür. Bu nedenle demir miktarındaki azalma, beyindeki dopamin miktarını etkileyebilir. Tirozin hidroksilaz aktivitesinde sirkadiyen değişiklikler, geceleri semptomların kötüleşmesini açıklayabilir (35,36).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları HBS hastalarında, substansia nigrada düşük demir konsantrasyonunda azalma olduğunu göstermiştir (37). Başka bir çalışma ise, kan beyin bariyerinin mikrovasküler yapısında transferrin reseptör ekspresyonunda bir azalmanın olduğunu ortaya koymuştur (38).

### **Anatomik network**

Fonksiyonel MRG, serebellumun bilateral aktivasyonunun, talamusun kontralateral aktivasyonunun ve beyin sapına yakın retiküler formasyonun periyodik bacak hareketleri sırasında aktif olduğunu göstermiştir (39). Nukleus ruber ve beyin sapı nukleusları, HBS'nin karakteristik özelliklerinden biri olan, hareketle duyuşal bilginin taşınmasını sağlayan yapıların bir parçasıdır. Red nukleus, inferior olive ve serebellar nukleuslar hareket sırasında duyuşal girdiyi azaltan bir ağ oluşturabilir. Spinal motor sisteminin ve ağrı yolları dahil olmak üzere spinal duyuşal yolların artmış uyarılabilirliği de HBS'de sorumlu mekanizmalardan birisi olabilir (10).



## Genetik

HBS'yi ilk tanımlayanlardan Ekbom, hastalığın önemli oranda genetik geçişe sahip olduğunu ve otozomal dominant kalıtıldığını vurgulamıştır. HBS'li olan bireylerin yapılan çalışmalarda idiyopatik HBS'li hastaların %60'a yakınında aile öyküsü bildirilmiştir. Monozigotik ikizler, dizigotik ile karşılaştırıldığında daha yüksek konkordans oranları genetik etkinin önemini ortaya koymuştur (40).

HBS'li ailelerde yapılan bağlantı çalışmalarında sekiz lokus tanımlanmıştır, ancak henüz nedensel ilişkili dizi varyantı tanımlanmamıştır. HBS ile ilişkilendirilen lokuslar aşağıdaki gibidir: HBS1 (kromozom 12q), HBS2 (kromozom 14q), HBS3 (kromozom 9p), HBS4 (kromozom 20p), HBS 5 (kromozom2q ), HBS6 (kromozom 4q), HBS7 (kromozom 17p) ve HBS8 (kromozom 19p) (40).

İlişkilendirme çalışmalarında toplam beş gen içeren dört kromozomal bölgede HBS riskini taşıyan gen varyantları saptanmıştır. Vücut demir depoları ile bir ilişki dışında, demir, dopamin veya endojen opioid sistemleri ile ilgili hiçbir gen tanımlanmamıştır. Tanımlanan beş genin -MEIS1, BTBD9, MAP2K5 ve LBXCOR1 ve PTPRD- işlevleri büyük ölçüde embriyonik nöronal gelişim ile ilişkili olup, şimdiye kadar HBS ile fonksiyonel ilişkileri kurulamamıştır (32,41).

### 2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

HBS, sirkadiyen ritm gösteren bir hastalık olup, belirtiler tipik olarak akşamları ya da geceleri ortaya çıkar ve gece ilerledikçe klinik bulgular kötüleşebilir, ancak sabahın erken saatlerinde şikayetler geriler. Semptomlar göreceli hareketsizlik döneminden sonra ortaya çıkar (2,3,7). HBS'nin temel klinik özelliği, bacakları kendiliğinden ya da rahatsız edici paresteziye yanıt olarak hareket ettirmenin dayanılmaz dürtüsüdür. Bacakları hareket ettirmek ya da yürümek, dürtüyü geriletir (3,42).

Hastalar çoğunlukla şikayetlerini tanımlamakta güçlük çekerler. Hastalar şikayetlerini tanımlamak için, bacaklarda yanma, kaşınma, iğneleyici-batıcı-ürpertici ağrı, elektiriklenme ve hareket ettirme ihtiyacı, huzursuzluk gibi ifadeler kullanırlar (43). Primer semptomların yanı sıra, uyku bozukluğu HBS'de belirgin bir şikayettir. Periyodik bacak

hareketleri (PBH) uyku esnasında ekstremitelerde tekrar eden istemsiz hareketlerle karakterize bir hastalıktır. Hareketler tipik olarak ayak başparmaklarının dorsifleksiyonu ile birlikte, çoğunlukla buna eşlik eden ayak bileği, diz bazen de kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklindedir. Periyodik ekstremitte hareketleri HBS'li hastaların % 80'i kadarında görülür ve uyku bozukluğuna neden olur (44).

Bacak parestезisi genellikle diz veya dizin distal bölgesinde ortaya çıkar, ancak belirtiler uyluk ve üst ekstremitte gibi alanları etkileyebilir. Çoğu hasta, paresteziyi kemikler veya kaslar gibi ekstremitelerin derinliklerinde, daha az kısmı ise cildin yüzeyine yakın hissettiğini ifade eder (3,45). Semptomlar tipik olarak her iki bacağı içerir, ancak genellikle bacaklar arasında değişir ve nadiren tek taraflı olabilir. Semptom şiddeti, küçük bir rahatsızlıktan uykuyu tamamen bozan aşırı derecede rahatsız edici bir duruma kadar değişebilir. Semptomlar günlük olarak değişebilir (3). Hastalığın klinik seyrine bakıldığında geç başlangıçlı olgularda, hastalık hızlı progresyon göstermekte ve genellikle tıbbi tedavi ihtiyacı oluşmaktadır. Erken başlangıçlı olgularda ise, semptomlar yıllar içinde sinsi olarak ilerlemekte, hastalık genellikle 40-60'lı yaşlarda persistan hale gelmektedir (46).

HBS tanısı temel olarak öykü ve fizik muayeneye dayanır, ancak Uluslararası HBS Çalışma Grubu tanı ölçütlerinin beşinci kriterinde talep edildiği gibi sekonder HBS ve ayırıcı tanıyı dışlamak için laboratuvar testleri gereklidir (42). 1995 yılında Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından 4 önemli tanı kriterleri belirlenmiş ve 2003 yılında bu kriterler tekrar gözden geçirilmiştir. 2014 yılında da bu tanı kriterleri 5'e çıkartılmıştır (2,3). HBS tanısı koymak için bu beş kriterinde sağlanıyor olması gerekir (Tablo 1). Yeni beşinci kriter, miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, ve habitüel ayak sallama gibi HBS'yi taklit eden durumları dışlamak amacıyla eklenmiştir (3). Tanı kriterleri arasında yer almamasına rağmen, aile öyküsü, periyodik ekstremitte hareketleri varlığı ve dopaminerjik tedaviye dramatik yanıt HBS teşhisini daha fazla destekleyebilecek klinik bulgu içerir (2).

**Tablo 1. Huzursuz bacaklar sendromu temel tanı kriterleri**

1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı.
2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir.
3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar.
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar.
5. Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler.

### **Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi:**

Huzursuz bacaklar sendromu tanısı konulan hastalarda, bu hastalığın şiddetini ölçmek tedavinin ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesi ve şiddetin numerik olarak belirlenebilmesi açısından oldukça önemlidir. 2003 yılında Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından ortaya çıkarılan HBS şiddet skalası, hastalığın tipik belirtileri üzerine sorulan sorulardan oluşmaktadır. Bu skala her biri 0-4 puan olan 10 sorudan oluşmaktadır (Ek 1). İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik iken, son 5 soru HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yöneliktir. Toplamda elde edilen skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'dır ve 1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmiştir (47).

#### **2.1.5. Etyoloji, ilişkili durumlar ve ayırıcı tanılar**

HBS primer (idiyopatik) veya sekonder olarak kategorize edilebilir. Olguların çoğunluğu primerdir, orta yaşlı bireyleri progresif bir şekilde etkilemektedir ve nedeni bilinmez. Dopaminerjik disregülasyon, beyin demir metabolizma bozuklukları ile birlikte genetik durumlar patofizyolojisini kısmen açıklamaktadır (7).

Sekonder HBS, belirli durumların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Üç ana geri döndürebilir neden demir eksikliği anemisi, hamilelik ve son dönem böbrek hastalığıdır (48). Komorbid durumlar tablo 3’de ayrıntılı olarak kategorize edilmiştir (49).

**Tablo 2. Huzursuz bacaklar sendromunun ilişkili olduğu durumlar**

Medikal Hastalıklar	Nörolojik Hastalıklar	Cerrahi Durumlar	İlaçlar
<b>Demir eksikliği anemisi</b>	Parkinson hastalığı	Gastrik redüksiyon	Trisiklik
<b>Böbrek yetmezliği</b>	Multiple Skleroz	Akciğer	antidepresanlar
<b>Romatolojik bozukluklar</b>	Miyelopatiler	transplantasyonu	SSRI
<b>Diyabetes Mellitus</b>	Polinöropatiler		Nöroleptikler
<b>Hipotiroidi</b>	Meralgia parestetika		Dopamin
<b>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</b>	Kortikal ve subkortikal infarktlar	<b>Diğer Durumlar</b>	antagonistleri
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	Lumbosakral radikülopati	Gebelik	Antihistaminikler
<b>Hipertiroidi</b>	Isaac sendromu	Kan vericiler	(çoğunlukla H1 antagonistleri)
<b>Tromboflebit</b>	Stiff man sendromu	Dikkat eksikliği davranış bozukluğu	Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>Magnezyum eksikliği</b>	Spinoserebellar ataksi (SCA 3)	Spinal anestezi (geçici HBS)	Lityum
<b>Çölyak hastalığı</b>			Antiemetik ajanlar(örn. Metoklopramid)
<b>Crohn hastalığı</b>			
<b>Sjogren sendromu</b>			
<b>Obstrüktif uyku apnesi</b>			

Ayrııcı tanılar için, aşağıdaki semptomlar veya hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (4):

**Periyodik bacak hareket bozukluğu:** Uykunun NREM fazında ortaya çıkan tekrarlayıcı, stereotipik hareketlerdir. Sıklıkla ayak başparmak ve ayak bileğinin dorsifleksiyonu şeklindedir. Tanı uyku laboratuvarında konulur. Uyanıklık durumunda bacakları hareket ettirme ihtiyacı ve anormal duyumsamalar yoktur.

**Nokturnal bacak krampları:** Kas krampları çok yaygındır, merkezi veya periferik nörolojik bozukluklar sonucu oluşabilir. Semptomlar istirahat halinde ortaya çıkabilir veya egzersizle indüklenebilir. Kas kitlesi sabit kalır ve tekrarlayan kasılmalar el ile hissedilebilir, germe ile kasılmalar gevşetilebilir.

**Hipnik Jerkler:** Hipnik jerkler, uyku başlangıcında motor merkezin ani bir şekilde uyarılmasına neden olan fizyolojik olaylardır.

**Polinöropati (PNP):** Duysal semptomlar genellikle ciltte yüzeysel olarak uyuşukluk, yanma şeklinde tarif edilir. Semptomlar geceleri artsa da genellikle tüm gün boyunca mevcut olup yürüme ya da devamlı hareketler ile tam veya kalıcı rahatlama elde edilememektedir. PNP, HBS ile ilişkili olabilir.

**Dar Spinal Kanal:** Bacaklardaki ağrılar merdiven inerken maksimal, çıkarken daha azdır. Ağrı, supin pozisyonda yatıldığında, dizler bükülü olarak yan yatışa göre daha şiddetlidir.

**Vasküler hastalıklar:** Ağrı yürürken artmakta ve otururken veya uzanırken azalmaktadır.

**Alt Ekstremitedeki Artritler:** Ağrı daha çok eklemlerde odaklanmıştır ve HBS’de sıklıkla görülen sirkadiyen patern bunlarda gözlemlenmemektedir.

**Ayakların istemsiz hareketleri (Habitüel ayak sallama):** Özellikle huzursuz, sıkıntılı ve anksiyeteli kişilerde görülmekte, ancak duysal semptomlar, rahatsızlık veya bilinçli hareket ettirme isteği gözlenmemektedir. Genellikle sirkadiyen patern yoktur.

**Pozisyonel Rahatsızlık:** Aynı pozisyonda uzun süreli sabit oturmada (ancak uzanma durumunda değil) ortaya çıkmakta ve genellikle pozisyonda küçük bir değişiklik ile geçmektedir. HBS’dekinden farklı olarak, pozisyon değişikliğinden, hareketten veya yürüyüşten sonra tekrar ortaya çıkmamaktadır.

**Akatizi:** İç huzursuzluk ya da huzursuzluk hissi, oturuşta zorluk çekmekten, bacakları çaprazlamadan, tüm vücudu sallama ve oturma sırasında sürekli olarak vücut pozisyonlarını

değiştirmekten oluşan motor belirtilerle sonuçlanır. Sirkadiyen özellik ve insomnia görülmez. Duysal semptomlarla ilişkisi daha azdır ve genellikle hareketle rahatlama olmaz. Spesifik ilaca maruz kalma öyküsü olmalıdır.

**Yanan veya Ağrılı Ayaklar ve hareket eden ayak parmakları veya ağrılı fasikülasyon sendromu:** Ayaklarda ya da bacakların alt kısımlarında ağrı ile birlikte fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon ve adduksiyondan oluşan ayak parmaklarının spontan, amaçsız ve istemsiz hareketleriyle karakterizedir. Sirkadiyen özellik görülmez.

### **2.1.6. Tedavi**

HBS tedavisi kişiye özel olmalıdır. Tüm hastalar demir eksikliği açısından taranmalıdır. Daha fazla sıkıntı çeken, uyku bozukluğu veya gündüz işlev bozukluğu olan hastalarda, tedavi hastanın özel koşullarına göre ayarlanmalıdır. řu an için semptomatik tedaviler mevcut olup, hastalığı önleyen bir tedavi yoktur (8).

### **Sekonder Nedenlerin Tedavisi**

HBS teşhisi sonrası, bir tedavi stratejisinin tasarlanmasında ilk adım ikincil nedenlerin değerlendirilmesidir. Demir eksikliği en sık görülen nedenlerden biridir. Demir vücut depolarının en güvenilir göstergesi; serum ferritin, transferrin ve transferrin saturasyonu düzeyidir. Önceki çalışmalar, düşük ferritin düzeylerinin, HBS'nin artan şiddetiyle ilişkili olduğunu ve demir eksikliği olan HBS hastalarında demir replasmanının semptomları iyileştirdiğini göstermiştir (42).

Hastalarda, oral veya parenteral demir replasman tedavisi uygulanmalıdır. Oral demir replasmanı emilimini arttırmak için C vitamini ile birlikte, günde iki kez 50-60 mg elementer demirden oluşan demir replasmanı uygulanmalıdır (33).

Diyaliz tedavisi alan, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, HBS genel popülasyondan daha sık görülür ve prevalansı yaklaşık %20-60'tır. HBS ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliğinin kesin tedavisi böbrek transplantasyonudur (50).

HBS semptomlarını çeşitli ilaçların tetiklediği veya şiddetlendirdiği bildirilmiştir. En çok kullanılan ilaç sınıfı trisiklik antidepresanlar, fluoksetin, paroksetin, duloksetin, sitalopram, essitalopram, sertralin, venlafaksin ve mirtazapin gibi, seçici serotonerjik geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleridir (8). Benzer şekilde, dopamin reseptör antagonistleri, HBS'nin gelişmesinde veya kötüleşmesinde rol oynamıştır (51). HBS'ye neden olduğu veya kötüleştirdiğini bildirilen ek ilaçlar, antihistaminler, lityum, zonisamid ve sodyum oksibattır (8).

### **İdiyopatik Huzursuz Bacaklar Sendromunun Farmakolojik Tedavisi**

HBS'nin yüksek prevalansı, tüm hastaların farmakolojik tedavi alması gerektiği anlamına gelmez. Farmakolojik tedavi, uyku ve yaşam kalitesi bozukluğu ile, klinik olarak ilişkili HBS semptomları olan hastalar ile sınırlandırılmalıdır. Kanıta dayalı tıp kriterlerine göre, dopaminerjik ilaçlar HBS'de ilk seçenek tedavi olmalıdır (5,42,52).

#### ***L-dopa***

Birkaç çalışma, bir dopa-dekarboksilaz inhibitörü ile verilen L-dopa'nın kısa süreli etkinliğini belgelemiştir. 100 ve 200 mg standart L-dopa arasındaki dozlar, görsel analog ölçekte ölçülen HBS semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. L-dopa, kısa etkili bir ilaçtır ve uzun bir süre olmadan anında yanıt verir. İlk doza olumlu bir yanıt, HBS teşhisini kuvvetle desteklemektedir (53).

Bununla birlikte, L-dopa'nın olası bir yan etkisi, akşam ve gece tedavisinin bir sonucu olarak HBS semptomlarının varlığı ile karakterize, sabah rebaundudur. Gecenin ikinci yarısında HBS semptomları devam ederse, yatarken veya 1 saat öncesinde yavaş salınımlı L dopa (100 mg) standart L-dopa ile kombinasyon halinde verilebilir (54).

#### **Dopamin Reseptör Agonistleri**

Birkaç çift-kör kontrollü çalışma, ergot (kabergolin, pergolid) ve ergot olmayan (ropinirol, pramipeksol ve rotigotin) dopamin reseptör agonistlerinin HBS semptomlarını kontrol edebildiğini göstermiştir. Lisurid ve bromokriptin gibi diğer dopamin agonistleri için

yeterli veri yoktur. Kısa dönem takip çalışmalarında, D2 reseptör agonisti bromokriptin HBS tedavisinde etkili bulunmuştur (36).

İki non-ergot türevi olan, pramipeksol ve ropinirol, HBS tedavisi için kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Montplaisir ve ark. çapraz plasebo kontrollü bir çalışmada, D3 reseptör alt tipi için yüksek afiniteli tam bir agonist olan pramipeksolü değerlendirdi. Sonuç olarak bileşenin HBS tedavisinde çok etkili olduğunu bulmuşlardır (55). Bir başka yeni çift kör plasebo kontrollü çalışma, pramipeksolün (medyan dozu 0.35 mg / gün) etkinliğini doğrulamıştır (56). Pramipeksol ile tedavi edilen bazı yeni uzun süreli takip çalışmalarında, HBS hastalarının% 80'inden fazlasında ilacın sürekli bir etkinliği gösterilmiştir (54).

Dopamin agonistleri ile tedavi edilen HBS hastaları Parkinson hastalığında (PH) yaygın olarak bildirilenlere benzer, dürtü kontrol bozuklukları geliştirebilirler. Bunlar arasında patolojik kumar oynama, zorlayıcı alışveriş, zorlayıcı yeme ve hiperseksüalite vardır. Augmentasyon, uzun süreli dopaminerjik tedavi kullanımının temel komplikasyonudur. Agumantasyonun önlenmesi için ana hedef dopaminerjik ilaçların yüksek dozlarından ve dopaminerjik antagonistlerin eş zamanlı kullanımından kaçınmaktır (42,57).

### **Dopaminerjik olmayan tedaviler**

Birkaç kontrollü klinik çalışma, HBS'de opioidlerin terapötik etkisini değerlendirmiş ve bu bileşiklerin HBS'yi başarılı bir şekilde tedavi ettiğini göstermiştir. Opioidler, özellikle diğer tedavilere cevap vermeyen şiddetli vakalarda reçete edilebilir. HBS literatüründe opioidlere karşı tolerans veya bağımlılık konusunda çok az kanıt olmasına rağmen, bu ilaçların kullanımı, daha önce madde kötüye kullanımı öyküsü olmayan hastalarla sınırlandırılmalıdır (56).

Gabapentin, sodyum kanalının alfa (delta) alt biriminin inhibisyonu dahil olmak üzere birçok etki mekanizmasına sahip bir antiepileptiktir. Bazı çalışmalarda ve plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 300 ile 2400 mg dozunda gabapentin ile HBS'nin semptomlarını subjektif olarak düzeldiği bildirilmiştir (52). Geçmişte yaygın kullanımlarına rağmen, HBS için benzodiazepinlerin kullanımını destekleyen çok az veri bulunmaktadır.



Birçok çalışma, klonazepam, nitrazepam, lorazepam ve temazepamın HBS'li hastalarda uyku kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (56).

### **Farmakolojik olmayan tedaviler**

Hafif düzeyde semptomları olan hastalarda, çeşitli yan etkileri olabilecek ilaçları reçetelemeden önce, farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denenebilir. Uyumadan önce germe egzersizleri gibi hafif-orta dereceli fiziksel aktivite, sıcak banyo işe yarayabilmektedir. Ayrıca yatak odasının serin olması, rahat pijamalar kullanılması, uyuyup uyanma saatlerinin aynı olması, gündüz uyumama şeklinde düzenli bir uyku paterninin oluşturulması gibi düzenlemeler önerilmektedir (46).

## **2.2. OTONOM SINİR SİSTEMİ**

Otonom sinir sistemi (OSS), kalp kası, düz kas ve çeşitli endokrin ve ekzokrin bezleri innerve ederek vücudun birçok dokusunun ve organ sisteminin aktivitesini etkiler ve organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayarak hemostaza önemli katkıda bulunur (9,11). Kan basıncının düzenlenmesi, gıdaya gastrointestinal yanıt, idrar kesesinin büzülmesi, gözlerin odaklanması ve termoregülasyon, OSS tarafından düzenlenen birçok homeostatik fonksiyondan sadece birkaçıdır (10).

### **2.2.1. Otonom Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi**

Otonom sinir sistemi, anatomik ve fonksiyonel olarak sempatik sistem ve parasempatik sistem olmak üzere iki farklı bölümden oluşur. Her iki sistem de belirli bir dokuya her zaman bir dereceye kadar sinir girdisi sağlar. Bu nedenle, her iki sistemde de nöronların deşarj sıklığı artabilir ya da azalabilir. Sonuç olarak, doku aktivitesi artırılabilir veya inhibe edilebilir. OSS'nin bu özelliği, bir dokunun işlevini daha hassas bir şekilde düzenleme yeteneğini geliştirir (10). Birçok doku her iki sistem tarafından innerve edilir. Sempatik sistem ve parasempatik sistem tipik olarak belirli bir doku üzerinde zıt etkilere sahip olduğundan, biri sistemin aktivitesinin artırırken, diğerinin aktivitesini azaltması, bir dokunun işlevinin çok hızlı ve hassas bir şekilde kontrol edilmesiyle sonuçlanır (58).

Her sistem de belirli koşullar altında baskındır. Sempatik sistem, acil durum “ savaş ya da kaç” tepkileri sırasında ve egzersiz sırasında baskındır. Sempatik sistemin bu koşullar altında genel etkisi, vücudu yorucu fiziksel aktivite için hazırlamaktır. Daha spesifik olarak, sempatik sinir aktivitesi, çalışan iskelet kaslarının ihtiyacı olan dokulara, besin ve oksijen bakımından zengin olan kan akışını arttırmaktır. Parasempatik sistem sessiz, dinlenme koşullarında baskındır. Bu koşullar altında parasempatik sistemin genel etkisi, enerjiyi korumak ve depolamak, sindirim ve idrara çıkma gibi temel vücut işlevlerini düzenlemektir (10,11).

Sempatik sinir sisteminde, preganglionik nöronlar kısa olup birinci torakal ve ikinci lomber (T1-L2) segmentler arasındaki spinal gri cevherin intermediolateral kolonunda bulunur, transmitteri asetilkolindir. Postganglionik nöronlar ise uzun olup, vertebral kolonun iki yanına sıralanmıştır, transmitteri noradrenalindir. Preganglionik nöronların aksonları ön kökten geçerek ramus kommunikans albus aracılığı ile paravertebral sempatik gangliona girer. Preganglionik lifler, üst gangliona, alt gangliona, aynı segmentteki paravertebral gangliona ya da postganglionik nöronda sinaps yapabilir (58). Hipogastrik, çölyak, mezenterik pleksus, pelvik ve abdominal organların düz kasları, salgı bezi, adrenal medullayı ve damarları innerve edebilir. Temel nöromedyatör noradrenalin olmakla birlikte, sadece adrenal medullada %80 adrenalin ve %20 noradrenalin salınır (59).

Parasempatik sistem, vücutta enerji üretilmesi, bu enerjinin depolanmasını sağlayan anabolik aktivitelerin harekete geçmesi ve diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasından sorumludur. Presinaptik nöronları 3, 7, 9, 10. kranial sinirlerde ve 2-4 sakral segmentlerde bulunur. Kranial sinirlerden çıkan lifler gözde iris ve siliyer kaslara, göz yaşı ve tükürük bezlerine, farinks, gastrointestinal traktusun düz kas ve bezlerine, kalbe, karaciğer ve safra kesesine gider. Sakral lifler kolonun distal kısmını, rektum, mesane ve genital organları innerve eder. Parasempatik ganglionlar, hedef organ yakınındaki küçük ganglionlarda ya da hedef organdaki pleksuslardadır. Preganglionik lifler daha uzun, postganglionik lifler hedefe daha yakın olduğu için daha kısadırlar. Presinaptik ve postsinaptik nöron arasındaki sinapsta ve postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter asetilkolindir (10,59).

OSS'nin, afferent-efferent entegrasyonu ve efferent aktivitenin merkezi komutu santral otonomik ağ yolu ile beyin tarafından yönetilir. Afferent (viseral) duyumlar,

medulladaki nükleus traktus solitariusa kranial, sakral (parasempatik) ve torakolomber (sempatik) sinir yolları ile taşınır. Bu çekirdek ponsdaki parabrakial çekirdeğe bilgi aktarır, daha sonra talamus, hipotalamus, amigdala ve insulaya sinyaller iletir (bazen primer sensorimotor korteksi de içerir). Önemli olarak, efferent bölgeler, rostral ventromedial medulla, orta beyin periaqueductal gri cevher (PAG), hipotalamus, amigdala ve dorsomedial prefrontal ve anterior singulat korteksler dahil olmak üzere bir dizi bölgeden uyarıcı ve inhibe edici girişler ile modüle edilebilir (60). Hipotalamus merkezlerden gelen uyarıları değerlendirerek beyin sapı ve medulla spinaliste bulunan presinaptik otonomik nöronlara impulslar gönderir. Tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamustan beyin sapındaki presinaptik parasempatik nöronlara giden impulsların fasikulus longitudinalis dorsalis, medulla spinalisteki presinaptik sempatik ve parasempatik nöronlara giden impulsların ise traktus hipotalamospinalis içinde seyrettiği düşünülmektedir. Tek taraflı frontal lobun uyarımı ile karşı taraf ekstremitelerde terleme ve ısı değişikliği olur. Superior frontal lobun arka kısmı ile girus singulinin ön bölümünü bilateral tutan lezyonlar mesane ve bağırsak kontrolünün kaybına yol açar. Hipotalamusun posterior ve lateral bölümlerinin uyarımı ile sempatik yanıt, ön bölümünün uyarımı ile parasempatik yanıt alınır (59).

Genel olarak parasempatik sistem, gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızı ve solunum sayısını yavaşlatır, periferik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Sempatik sistem ise bunların tersine gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalp atım sayısı ve solunum sayısını hızlandırır, periferik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur. Sempatik ve parasempatik sistemin fizyolojik etkileri tablo 3'te özetlenmiştir (9).

**Tablo 3. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin işlevleri**

Organ	Parasempatik	Sempatik
Göz Pupilla	Akomodasyon Pupilla konstriksiyonu	Pupilla dilatasyonu
Tükürük bezi	Sekresyon	
Kalp	Kontraktilite azalması Atım yavaşlaması Koronar akımda azalma	Kontraktilite artışı Atım hızlanması Koronar akımda artma
Mide, barsak, kolon, rektum	Artmış peristaltizm Sekresyon Anal tonusta inhibisyon Defekasyon	Azalmış peristaltizm Sekresyon azalması Vazokonstriksiyon Sfinkter kontraksiyonu
Mesane	Mesane kontraksiyonu İnternal sfinkter inhibisyonu İşeme	Mesane tonusunda inhibisyon Sfinkter kontraksiyonu
Genital organlar Kadın Erkek	Vazodilatasyon Vazodilatasyon ve ereksiyon	Uterus kontraksiyonu Ejeksiyon
Ekstremiteler		Vazokonstriksiyon Piloereksiyon Terleme
Akciğerler		Bronş dilatasyonu
Adrenal bez		Sekresyon
Safra kesesi	Eksitasyon	İnhibisyon

### 2.2.2. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Otonomik disfonksiyonun klinik özellikleri geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır ve otonom sinir sisteminin az veya aşırı aktivasyonundan kaynaklanır. Sempatik adrenerjik yetmezlik, ortostatik (postural) hipotansiyon ve erkekte ejakülasyon yetmezliğine neden olur. Sempatik kolinerjik yetmezlik, anhidrozise neden olur. Parasempatik yetersizlik, dilate pupillere, sabit kalp hızına, tembel mesane, atonik geniş bağırsaklara ve erkekte erektil yetmezliğe neden olur. Amerikan Otonomi Derneği tarafından hazırlanan sınıflamaya göre otonom bozuklukları primer ve sekonder olarak ayırmak tanı ve tedavi açısından önemlidir, tablo 4'te ayrıntılı sınıflandırma yapılmıştır (11).

**Tablo 4. Otonomik bozuklukların sınıflandırılması**

<b>Primer</b>	<b>Sekonder</b>
<b>Akut/Subakut Disotonomi</b> Pür pan-disotonomi Nörolojik bulguların eşlik ettiği pan-disotonomi Pür kolinerjik disotonomi	<b>Konjenital</b> Sinir büyüme faktörü eksikliği
<b>Kronik Otonomik Yetmezlik Sendromu</b>  Pür otonomik yetmezlik Multi sistem atrofi Parkinson hastalığı (otonomik bozukluğun eşlik ettiği)	<b>Herediter</b> <b>Otozomal dominant geçişli</b> Ailesel amiloid nöropatisi  <b>Otozomal resesif geçişli</b> Ailesel disotonomi – Riley–Day Sendromu Dopamine $\beta$ hidroksilaz eksikliği  <b>Metabolik hastalıklar</b> Diabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer yetmezliği Alkol toksisitesi  <b>İnflamatuvar</b> Gullian Barre Sendromu Transvers miyelit  <b>Kanserler</b> <b>Travma</b> <b>Cerrahi işlemler</b>

İdiyopatik ortostatik hipotansiyon veya progresif otonomik yetmezlik, santral ve periferik otonom sinir sisteminin primer dejeneratif bir bozukluğudur ve en önemli klinik özelliği ortostatik hipotansiyondur. En erken semptomlar ayağa kalkma veya yürüme sonrası genellikle ani düşme atakları, baş dönmesi ve güçsüzlük ile ortaya çıkan postüral hipotansiyondur (11,61). Otonom disfonksiyon herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir. Doğumda, nadir izlenen ailesel disotonomide (Riley-Day sendromu), gençlik döneminde yaygın görülen vasovagal senkopta ve 30-50 yaş arasında ortaya çıkan ailesel amiloid

polinöropatisinde otonomik disfonksiyon gelişir. Otonom sinir sistemini etkileyen nörodejeneratif hastalıklar sıklıkla 50 yaşından sonra ortaya çıkar (11).

Paroksizmal sempatik hiperaktivite, özellikle travmaya bağlı beyin hasarı olanlarda ve aynı zamanda hipoksi, serebrovasküler ve diğer hastalıklar sonrasında gelişebilir. Bu sendrom, paroksizmal taşikardi, hipertansiyon, taşipne, hipertermi ve deserebre vücut pozisyonu ile karakterizedir (62).

Belli ilaçlar kolinerjik veya adrenerjik boşalımı veya blokajı taklit ederek OSS'yi etkiler. İlaçların otonomik etkileri, ilaç kesildiğinde geri döner, ancak bazı ilaçlar otonom sinirlerde sabit hasar oluşturabilirler. Bazı ilaçların etkisinin geri dönmesi ise aylarca sürebilir (vinkristin, sisplatin gibi) (58).

### **2.2.3. Otonomik Fonksiyonların Laboratuvar İncelemeleri ile Değerlendirilmesi**

Otonomik sistemin önemli bileşenlerini değerlendiren yaygın kullanımda olan birçok test vardır. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan, duyarlılığı yüksek bu testler düzgün bir şekilde gerçekleştirilir ise, otonomik yetmezliğin varlığını saptamak ve dağılımını göstermek için önemli katkılar sağlar (63). Otonomik testler ayrıntılı olarak tablo 5'da gösterilmiştir.

**Tablo 5. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler**

Test	Uyarı	Afferent	Efferent	Normal cevap
<i>Ortostatik kan Basıncı</i>	Ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal Sinirler	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, kan basıncının korunması
<i>Ortostatik kalp Hızı</i>	Ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Parasempatik (kolinerjik, Kardiyovagal)	Kalp hızında başlangıçta artış, sonra düşüş
<i>Valsalva oranı</i>	Valsalva manevrası	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Parasempatik (kolinerjik, kardiyovagal)	Kalp hızında başlangıçta artış, sonra düşüş
<i>Soğuk presör test</i>	Elin soğuk suya sokulması	Ağrı ve ısı yolakları	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı
<i>Plazmada katekolamin ölçümü</i>	Supin pozisyon ve ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal Sinirler	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, katekolamin seviyelerinde artış
<i>Sempatik deri yanıtı</i>	Genellikle elektrik stimülasyonu	Somatosensöriyal	Sempatik (adrenerjik)	Cilt potansiyeli
<i>Kantitatif sudomotor akson refleksi testi</i>	Akson (Ach iyontoforezi ile)	Sudomotor akson (antidromik)	Sempatik (kolinerjik)	Lokal terleme
<i>Termoragülatuvar ter testi</i>	Vücut ısısının Artışı	Çeşitli	Sempatik (kolinerjik)	Diffüz terleme
<i>Pupil kenar ışık döngüsü</i>	Pupil kenarına ışık uygulanması	2.Kraniyal sinir	Parasempatik (kolinerjik, kardiyovagal)	Pupil dilatasyon ve konstriksiyon döngüleri

Otonomik sistemi değerlendiren bu testler uygulanırken testten, 3 saat önce herhangi bir yiyecek, kahve veya nikotin alınmamalıdır. Antikolinerjik (antidepresan, antihistamin ve öksürük ve soğuk algınlığı içeren) ve semptomimetik (alfa ve beta agonistler) ve parasempatometik ajanlar test öncesi 48 saat içinde kesilmelidir. Alfa ve beta antagonistlerden 24 saat veya daha uzun olanlar hekimin önerisine bağlı olarak 48 saat öncesinden kesilmelidir. Opioidler de dahil olmak üzere analjezik kullanımından testin yapıldığı günler kaçınılmalıdır. Sıkı çorap ve korse gibi, sıkıştırıcı giysilerin test sabahı

giyilmemesi istenir. Hastanın 48 saat öncesinde akut hastalığı olmamalıdır. Son 24 saat içinde, yoğun egzersiz ve sporlardan kaçınılmalıdır (63).

#### **2.2.4. Sempatik Deri Yanıtı**

Sempatik deri yanıtı tekniği, sudomotor sinirlerin uyarılması üzerine elektrodermal aktiviteyi değerlendirir. 1984'te Shahani ve arkadaşları, SDY'nın periferik nöropatilerde miyelinsiz akson fonksiyonunu test etmenin basit bir yolu olabileceği belirtmişlerdir. Bu test ilk olarak “galvanik deri yanıtı” veya “psikogalvanik refleks” olarak adlandırılmıştır. Shahani ilk kez 1984'te “sempatik deri yanıtı” ismini kullanmıştır (64).

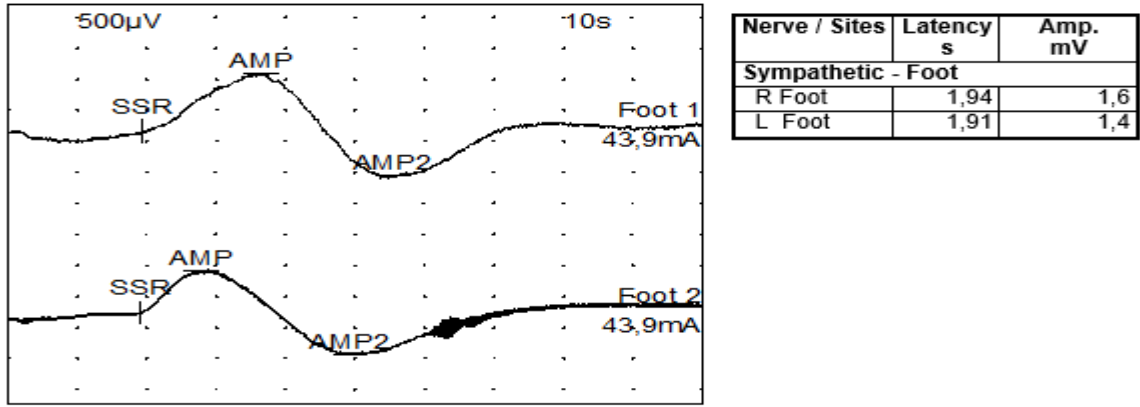
Sempatik deri yanıtı, sempatik sinir sisteminin kontrolü altındaki ektrin ter bezlerinin, senkronize aktivasyonu nedeniyle cildin elektrik potansiyelindeki anlık değişimi temsil eder. Refleksin santral yolağı net bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmaları, sensorimotor korteks, limbik korteks, anterior hipotalamus ve beyin sapının sisteme dahil olduğunu göstermiştir (65). Herhangi bir uyarı, sudomotor sinir liflerini aktive etmek ve böylece cilt potansiyelini değiştirmek için kullanılabilir. Yaygın olarak, bilekte medyan sinire uygulanan ağırlı bir duyum oluşturmak için yeterli olan 0.2 ms süreli ve 20–40 mA şiddetinde tek bir uyarın kullanılabilir veya tek bir derin inspirasyon ya da öksürük, değişen yoğunlukta işitsel ve manyetik uyarılarda etkili olabilir (66).

Bir SDY kaydı için, test edilen hastanın avuç içine veya ayak tabanına bir yüzey EMG elektrodu ile aynı vücut bölgesinin dorsal tarafına bir referans elektrodu yerleştirilir. Doğru SDY kayıtları elde etmek için, test edilen cilt alanı test öncesi iyi hazırlanmalıdır. Test sıcaklığı 22–24 ° C arasında tutulmalıdır. Kaydedilen SDY'nın varlığı/ yokluğu ve elektriksel potansiyel değişiminin latans ve amplütüdü değerlendirilir. Genellikle elden kaydedilen SDY'nın latansı ayağa göre daha kısa ve amplütüdü daha yüksektir (ortalama ellerde 1.5 sn latans, amplütüd 0.5–1.3 mV, ayaklar latans 1.9–2.1 sn, amplütüd 0.15-0.8 mV) (67) .

Klinikte SDY testi diyabet, üremi, romatoid artrit, hipertiroidi, familyal amiloid nöropati, alkolik nöropati, herediter sensorimotor nöropati, kronik inflamatuvar nöropati gibi birçok hastalıkta otonom sempatik sistemin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır



(13,68,69). Sempatik distrofi ve inme gibi taraf ve bölge seçen hastalıklarda iki yanlı ve/veya hem üst hem alt ekstremitelerde çalışılabildiği gibi, sistemik tutulum yapan hastalıklarda tek ekstremiteden elde edilen kayıtlar da değerlendirilebilmektedir. Emosyonel cevaptan dolayı elektrodermal aktivitede meydana gelen değişikliklere karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle SDY, yalancı detektörler ve psikofizyolojik çalışmalar şeklinde emosyonel ter tepkisini kaydetmek için de kullanılır (67). Bir hastanın her iki alt ekstremitesinden kaydedilen sempatik deri yanıtı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Alt ekstremitelerden kaydedilen sempatik deri yanıtları örneği

### 2.2.5. R-R aralık değişkenliği ölçümü analizi

Kalp atımının kaynağı kalbin sinoatriyal düğümünde yer alır. Burada bir grup özel hücreler her iki atrium ve ventrikül arasında iyi senkronize edilmiş, kalp kasının kasılma sürecini yaratan bir elektrik impulsu üretir. Sinoatriyal düğümü, bu gibi impulsları dinlenme sırasında dakikada yaklaşık 100-120 defa üretir. Ancak sağlıklı bireylerde istirahatte kalp atış hızı (HR) asla bu kadar yüksek olmaz Bu, sinoatriyal düğümü aktivitesinin çıkışı üzerindeki otonom sinir sisteminin sürekli kontrolünden kaynaklanır. Net düzenleyici etkisi gerçek kalp hızını verir. Dinlenmekte olan sağlıklı gönüllüde dakika başına 50 ile 70 arasında değişir. Kalp dahil çoğu organ için sempatik sinir sistemi organın işleyişini düzenler. Sempatik stimülasyondaki artış, kalp hızı, strok volüm, sistemik vazokonstriksiyon gibi durumlarda artmaya neden olur. Aksine, parasempatik sinir sistemi

bu organların işleyişini inhibe eder. Parasempatik stimülasyonda bir artış kalp hızı, strok volüm ve sistemik vazodilatasyonda azalmaya neden olur (70).

Birkaç kardiyovasküler otonomik testin kombine sonuçlarından kardiyovasküler sinir hasarı değerlendirmesi yapılabilir. Sempatik ve parasempatik sistemi aktive etmek için çeşitli manevralar uygundur. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler testler, yeterli uyaranlara verilen yanıtlar olarak kalp hızı ve kan basıncı refleks değişikliklerinin ölçümüne dayanmaktadır (63).

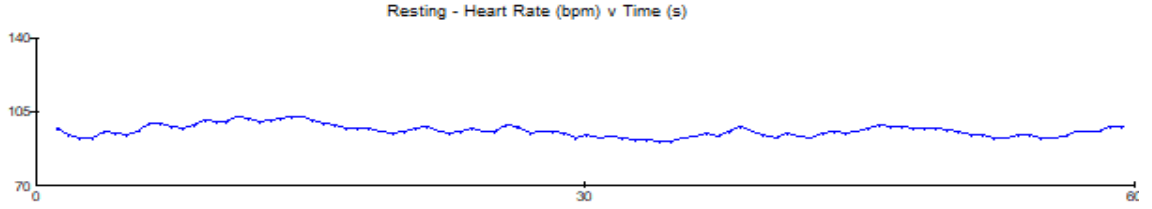
Refleks kardiyovagal fonksiyon, ilk kez Wheeler ve Watkins tarafından tanımlanan bir yöntem olan derin nefes alıp vermeye verilen kalp hızı yanıtı ölçülerek test edilmiştir (71). Tipik olarak test 6 solunum döngüsü üzerinde gerçekleştirilir. Kalp hızının ritm değişkenliği ağırlıklı olarak vagus sinir aracılığıyla yönetilir. Kalp hızı değişkenliği değerlendirilirken öncelikle istirahatteki R-R aralığı ölçülür, sonrasında derin solunumda, valsalva manevrasında meydana gelen R-R değişkenlikleri incelenir. *Derin solunumda*, kişi sessiz bir odada uzanır ve kalp hızının stabil olduğu bir dinlenme döneminden sonra derin ve sürekli nefes alır. R-R aralığı sinüzoidal biçimde değişir; inspirasyon sırasında uzar, ekspirasyon sırasında kısalır. Kardiyovagal bu fonksiyon “sinüs aritmisi” olarak adlandırılır. İspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi trakea ve bronşiollerdeki pulmoner gerilim reseptörlerini uyarır. Bu uyarı kardiyoinhibitör merkeze iletilir, efferent vagal tonus düşer ve kalp hızı artar. İlerleyen yaşlarda vagal tonusun düşmesiyle birlikte azalmasına rağmen bütün yaş gruplarında değişik derecelerde, R-R aralık değişimi derin solunumla birlikte artar (68). Derin solunumda kalp hızı, çeşitli değişkenlerden etkilenir. Kalp hızını etkileyen iki ana faktör yaş ve solunum hızıdır. Solunum hızı R-R varyasyonu üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Varyasyon dakikada 5 ila 6 nefeslik bir solunum hızında maksimaldir. Optimal prosedür, hastanın dakika başına en fazla 6 kez nefes alıp vermesini sağlamaktır (5 saniyenin inspirasyon ve 5 saniye ekspirasyon). Kişinin, solunumunun düzgün ve maksimal olması için inspiratuar ve ekspiratuar ritimler oluşturması öğretilir (63).

Valsalva manevrası sırasında kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi, parasempatik kardiyovagal (kolinerjik) fonksiyonların bütünlüğü hakkında fikir verir. Valsalva manevrasının kalp hızını etkilediği bilinmektedir, fakat aslında barorefleks yolağını

ve bu yolağın sempatik ve parasempatik yanıtlarını değerlendirir (62). Valsalva manevrası sırasında, kompleks hemodinamik olaylar meydana gelir. *Faz 1*, artmış intratorasik ve artmış abdominal basınç aortun mekanik sıkışmasına neden olur ve kan basıncında geçici bir yükselme yaratır ve kalp ritminde birkaç saniye süren refleks bir düşme meydana gelir. *Faz 2*, zorlu ekspirasyon devam ederken, azalmış venöz dönüş ve stroke volüm, kardiyovagal etkinin geri çekilmesinin neden olduğu taşikardiye rağmen kalp debisinde düşüşe neden olur. Total periferal rezistans, kaslara efektif sempatik deşarjın ve plazma norepinefrin konsantrasyonundaki artışın bir sonucu olarak artmaktadır ve sempatik deşarjın artmasından 4 saniye sonra, kan basıncında düşüş gözlenmiştir. *Faz 3*, zorlu ekspirasyon bitiminden hemen sonraki bu periyotta, intratorasik basıncın serbest kalışını takiben pulmoner venöz kapasitede artma, kardiyak debide daha ileri bir düşmeye neden olur, bu da kan basıncında düşme ve kalp ritminde refleks bir artış ile sonuçlanır. *Faz 4* sırasında, faz 2'de görülen kan basıncındaki düşmeye yanıt olarak rebound hipertansiyon meydana gelir ve bu esnada sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Böylece refleks bradikardi ve çevresel vazodilatasyon meydana gelir (63,72). Zorlu ekspirasyonun ardından ortaya çıkan gevşemenin ilk saniyesinde maksimum kalp hızı; zorlu ekspirasyon ardından gelişen gevşeme sürecinin içinde, 15-20 saniye sonrasında ise minimum kalp hızı ortaya çıkar. Bunların birbirine oranı yaş, pozisyon ve çeşitli medikasyonlar ile değişkenlik gösterir (73).

R-R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarılıp, ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değerlerin 100 ile çarpılması şeklinde hesaplanır  $[(RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}) \times 100 / RR \text{ ortalama}]$ . İstirahat sırasında (İ%), dakikada 6 frekanslı hiperventilasyon (H%) ve ayrıca valsalva manevrası esnasında elde edilen değerlerin farkları değerlendirilir (73-75). Güç kooperasyon kurulan hastalarda sadece istirahat sırasında elde edilen kalp hızı değişkenliğinin de anlamlı olduğunu savunan yazarlar vardır (74). Valsalva manevrası esnasında ortaya çıkan maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak valsalva oranı ( $V \text{ maksimum} / V \text{ minimum}$ ) elde edilir. Bu oranın 1,2 altında olması anormal, 1,2-1,45 normal sınırında (ara), 1,45 üzeri değerler normal kabul edilir (76). Şekil 2'de istirahat sırasında kayıt alınan RRAD test inceleme örneği gösterilmiştir.

Protocol	Run	Min ms	Mean ms	Max ms	SD ms	Variance %
Vagus - HR Variability	Resting	583	625,7	662	18,14	12,6



Şekil 2. İstirahat durumunda R-R aralık değişkenliği örneği



## 3. HASTALAR VE YÖNTEM

### 3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Ocak-Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde huzursuz bacaklar sendromu tanısıyla takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların bir kısmı hastane bilgi sisteminden (PROBEL) ICD tanı kodu taranarak saptandı ve telefon ile aranarak kliniğe çağrıldı. Tüm hastalar en son güncellenen ve beşinci maddesi eklenen huzursuz bacaklar sendromu tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktaydı (2). Çalışmaya katılan 54 hastadan 2'si çalışmadan çıkartıldı ( bir hasta testi tamamlayamadı, diğer hastada aritmi gelişti). Çalışmaya 52 hasta ile 40 kontrol gönüllü dahil edildi.

### 3.2. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, ilaç kullanım süresi, klinik özellikleri (şikayetin fazla olduğu taraf, üst ekstremitelere etkilenimi) aynı araştırmacı tarafından kaydedildi. Çalışmaya alınma kriterleri tablo 6'da, dışlanma kriterleri tablo 7'de maddeler halinde belirtilmiştir. Çalışmamız, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış; hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır (Karar Numarası: 1266, 18.05.2018 ).

#### Tablo 6. Çalışmaya alınma kriterleri

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Huzursuz bacaklar sendromu tanı kriterlerini karşılayan hastalar,</li><li>-Tetkiki tolere edebilen ve testlerin uygulanmasını kabul eden hastalar,</li><li>- 18 yaş üstü hastalar,</li></ul> |
|--|

**Tablo 7. Çalışmadan dışlama kriterleri**

- Merkezi sinir sisteminin inflamatuvar, vasküler, nörodejeneratif hastalıkları olanlar,
- Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi otonom sinir sistemini etkileyebilecek metabolik hastalıkları olanlar,
- Malignite, amiloidoz, polinöropatisi olanlar,
- Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, trisiklik antidepresan,  $\alpha$  1 agonist, antagonist, kalsiyum kanal blokeri, antiparkinson, antipsikotik, diüretik ilaçlar kullananlar;
- Kardiyak ritm bozukluğu, iskemik kalp hastalığı olanlar;
- Anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objeleri bulunan hastalar,

### **3.3. Elektrofizyolojik testler**

Elektrofizyolojik incelemeler, Natus UltraPro S100 EMG cihazı ile aynı araştırmacı tarafından, aynı odada, 24° C-25° C oda sıcaklığında yapıldı. Hasta sessiz bir odada, rahat, gözleri kapalı uyanık bir şekilde, muayene sedyesine, supin pozisyonda yatarak testler uygulandı. Otonom testleri için sempatik deri yanıtı ve parasempatik yanıt için RRAD değişkenlik testleri kullanıldı. Elektrofizyolojik testler, gündüz saatlerinde hasta ve sağlıklı bireylerde birer kez yapıldı. Çalışmaya katılan bireyler kafein veya tütün tüketimi açısından sorgulanarak, elektrofizyolojik çalışmadan en az 8 saat öncesinde bu maddeleri kullanmaması istendi.

#### **3.3.1. Sempatik Deri Yanıtı Testi**

Cilt temizliği yapıldıktan sonra, gümüş- gümüş klorid (Ag-AgCl) yüzeyel elektrodları avuç içine aktif, el sırtına referans elektrodu, ayak için aktif elektrot ayak tabanına, referans elektrot ayağın dorsal yüzeyine yerleştirildi. Toprak elektrodu ön kol ve bacakta lateral yüzeye yapıştırıldı (73,77). Uyarım, karşı ekstremitte bilek seviyesinde üst ekstremitede median sinir, alt ekstremitede tibial sinir trasesinde cilt üzerinden, stimülatör yardımı ile elektrik uyarımı verilmesi şeklinde yapıldı. Uyarı süresi 0,1 ms, uyarı şiddeti üst ekstremiteler için 10-30 miliamper (mA), alt ekstremiteler için 40-50 mA olacak şekilde tutuldu. Frekans filtre ayarları 0,1- 1000 Hz, duyarlılık 0,5-2 mikrovolt (mV)/divizyon (div),

tarama zamanı 1 sn/div olarak ayarlandı. Elde edilen SDY latansları, ilk negatif veya pozitif defleksiyonun başladığı yerden kursor yardımı ile ölçülerek milisaniye (ms) cinsinden hesaplandı. Meydana gelen defleksiyonun tepeden tepeye (peak to peak) mesafesi amplitüd olarak değerlendirilmiş, mV cinsinden kursor yardımı ile hesaplandı (77).

### **3.3.2. R-R Aralık Değişkenlik Testi**

Cilt temizliği yapıldıktan sonra, Ag-AgCl yüzeyel elektrodları, iki prekardiyak odağa (V4, V5) iletken pasta kullanılarak yapıştırıldı. Toprak elektrodu ise sternum kemiğinin bulunduğu bölge üzerine yerleştirildi. Kayıt sırasında herhangi bir dış uyarı verilmedi. Kayıt sırasıyla istirahat, derin nefes alıp verme ve valsalva manevrası esnasında ayrı ayrı yapıldı. Filtre ayarları 1-20 Hz, sensitivite 100-200 mV, tarama zamanı 0,5 sn. olarak ayarlandı. R-R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarılıp, ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değer 100 ile çarpılması şeklinde hesaplandı  $[(RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}) \times 100 / RR \text{ ortalama}]$ . İstirahat sırasında (İ%), hiperventilasyon (H%) ve valsalva manevrası esnasında elde edilen değerlerin farkları değerlendirildi.

### **Derin Nefes Alıp Verirken (Hiperventilasyon )**

Derin nefes alıp vermeye kalp hızı cevabı EMG cihazı ile ölçüldü. Hastaya, her nefes döngüsünün 10 saniye sürmesi için yavaş ve derin nefes alması talimatı verildi (6 kez, 5 sn inspirasyon-5 sn ekspirasyon). Derin inspirasyon ve ekspirasyonun yapıldığı altı döngü sırasında, R-R aralık değişkenliği EMG cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı (78).

### **Valsalva Manevrası**

Hasta istirahat halinde supin pozisyonda yatarken tansiyon arter manşonu takılarak 40 mm Hg seviyesinde 15 sn süre ile valsalva manevrası yapmaları, sonrasında normal nefes alıp vermeleri istendi. Valsalva manevrası esnasında EMG cihazı tarafından otomatik olarak R-R değişkenliği ölçülmüş ve ortaya çıkan maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak valsalva oranı (V maksimum/ V minimum) elde edildi (79).

### 3.4 SCOPA-AUT Ölçeği

SCOPA-AUT ölçeği, gastrointestinal (7), üriner (6), kardiyovasküler (3), termoregülatör (4), pupillomotor (1) ve cinsel (erkekler için 2 madde ve kadınlar için 2 madde) işlev bozukluğunu değerlendiren toplam 23 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde için yanıt seçenekleri 0 (asla) ila 3 (sıklıkla) puan arasında olup, daha yüksek puan daha şiddetli otonomik disfonksiyonu yansıtmaktadır. En yüksek puan 69'dur. Tüm sorular son 1 ayı sorgularken, senkop için son 6 ay esas alınmıştır (80). SCOPA-AUT ölçeği Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yasar H. ve ark. tarafından yapılmıştır (81). Çalışmamızda SCOPA-AUT ölçeği huzursuz bacaklar sendromu tanısı olan, sempatik deri yanıtı ve R-R değişkenlik testi uygulanan tüm hastalara aynı araştırmacı tarafından uygulandı (Ek-1).

### 3.5. Huzursuz bacaklar sendromu şiddet skalası

Uluslararası huzursuz bacaklar sendromu şiddet skalası ölçeği, HBS semptomlarının şiddeti ve sıklığı ile ilgili on sorudan oluşmaktadır. Huzursuz bacaklar şiddet skalası toplam 0–40 puan aralığındadır. Şiddet skorları 0-10 puan aralığında hafif, 11–20 orta, 21–30 şiddetli ve 31-40 arasında çok şiddetli olarak değerlendirilir. Huzursuz bacaklar sendromu şiddet skalası aynı araştırmacı tarafından hastalara uygulandı (47) (Ek-2).

### 3.6. İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değerşkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel açıdan  $p \leq 0.05$  değerini anlamlı olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### Klinik özellikler

Çalışmaya toplam 52 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımları benzer 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $49,7 \pm 7,9$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $49,8 \pm 7,1$  yıl idi. Hasta grubunun %67,3'ü (n=35) kadın, %32.7'si (n=17) erkekti. Kontrol grubunun ise %62.5'i (n=25) kadın, %37.5'i (n=15) erkek idi.(Tablo 8).

**Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	$49.8 \pm 7.1$	49.5	$49.7 \pm 7.9$	49.0	0.937 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Erkek	15 37.5%	17 32.7%		0.631 <sup>x2</sup>
	Kadın	25 62.5%	35 67.3%		

<sup>t</sup> t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x2</sup> Ki-kare test

Hastaların ortalama hastalık süresi  $6 \pm 6,1$  yıl idi. HBS şiddet skalasına bakıldığında ortalama HBS şiddeti  $25,7 \pm 8$  puandı. Alt gruplara bakıldığında hastaların %50'i (n=26) şiddetli, %28,8'i (n=15) çok şiddetli, %17,3'ü (n=9) orta, %3,9'u (n=2) hafif HBS şiddet puanına sahipti. Hastaların %50'si (n=26) pramipeksol tedavisi alırken, %7,6'sı (4) pregabalin ve %3,84'ü (2) SNRI tedavisi almaktaydı. Hastaların %38,4'ü (n=20) herhangi bir tedavi almamaktaydı. Hastaların %63,5 (n=33) gibi büyük bir kısmında iki yanlı eşit derecede HBS şikayetleri mevcutken, %21,2'inde (n=11) sağ alt ekstremitede, %15,4 (n=8) hastada sol alt ekstremitede şikayetleri daha fazla iken %21,1'inde (n=11) üst ekstremitede tutulumu da mevcuttu (Tablo 9).

**Tablo 9. Hastaların klinik özellikleri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Hastalık süresi (yıl)	0,5 - 30,0	4,0	6,0 ± 6,1
HBS Şiddet Skalası	0,0 - 37,0	27,0	25,7 ± 8,0
	Hafif		2 3,8%
HBS Şiddet Skalası alt gruplar	Orta		9 17,3%
	Şiddetli		26 50,0%
	Çok Şiddetli		15 28,8%
İlaç kullanım süresi (yıl)	0,0 - 12,0	1,0	1,9 ± 2,7
Pramipeksol tedavisi	(-)		26 50,0%
	(+)		26 50,0%
Pregabalin tedavisi	(-)		48 92,3%
	(+)		4 7,7%
Diğer tedavi	(-)		50 96,2%
	(+)		2 3,8%
Şikâyetin fazla olduğu ekstremite	Sağ		11 21,2%
	Sol		8 15,4%
	İki yanlı		33 63,5%

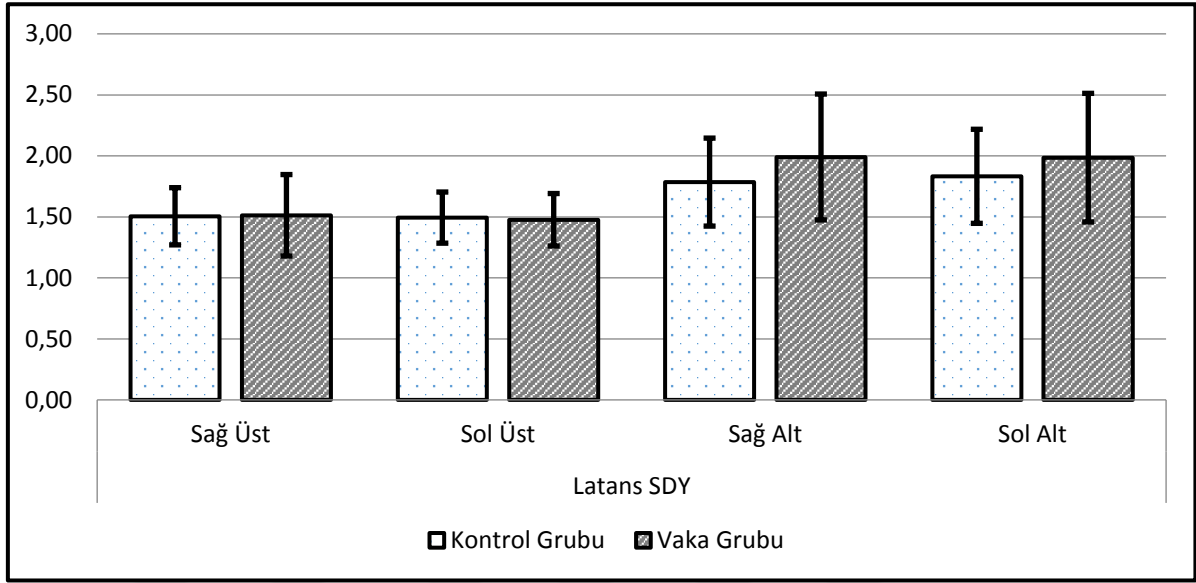
**Hasta ve kontrol grubu SDY sonuçları**

Hasta ve kontrol grubunda sağ üst, sol üst ve sol alt SDY latans değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda sağ alt ekstremite SDY latansı farkı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0.05$ )(Tablo 10).

**Tablo 10. Sempatik deri yanıtı (SDY) verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<b><i>Latans SDY</i></b>					
Sağ Üst	1,5 ± 0,2	1,5	1,5 ± 0,3	1,5	0,326 <sup>m</sup>
Sol Üst	1,5 ± 0,2	1,5	1,5 ± 0,2	1,5	0,868 <sup>m</sup>
Sağ Alt	1,8 ± 0,4	1,9	2,0 ± 0,5	2,0	<b>0,027<sup>m</sup></b>
Sol Alt	1,8 ± 0,4	1,8	2,0 ± 0,5	1,9	0,140 <sup>m</sup>
<b><i>Amplütüd-SDY</i></b>					
Sağ Üst	3,9 ± 2,3	3,5	3,9 ± 2,5	3,4	0,997 <sup>m</sup>
Sol Üst	4,0 ± 2,6	4,1	3,6 ± 2,6	3,4	0,459 <sup>m</sup>
Sağ Alt	1,8 ± 1,3	1,5	1,8 ± 1,3	1,7	0,984 <sup>m</sup>
Sol Alt	1,9 ± 1,3	1,7	1,8 ± 1,3	1,7	0,682 <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test



**Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunda SDY latans verilerinin karşılaştırılması**

#### Hasta ve kontrol grubu RRAD sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda R-R aralık değişimi sonuçları istirahat, hiperventilasyon, valsalva sırasında karşılaştırıldı ve her iki grupta valsava oranı hesaplandı. R-R aralık değişim oranı, hasta grubunda istirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevrası sırasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Hasta grubunda valsalva oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. RRAD verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<b>RRAD</b>					
İstirahat	15,9 ± 5,3	16,3	15,0 ± 10,4	13,6	<b>0,037</b> <sup>m</sup>
Hiperventilasyon	47,6 ± 34,0	37,2	41,0 ± 38,5	26,8	<b>0,049</b> <sup>m</sup>
Valsalva	56,3 ± 25,1	57,0	43,9 ± 24,0	40,7	<b>0,017</b> <sup>m</sup>
Valsalva Oran	1,7 ± 0,4	1,7	1,6 ± 0,4	1,5	<b>0,020</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test

## SCOPA-AUT ölçeği sonuçları

SCOPA-AUT toplam ortalama puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). SCOPA-AUT alt parametrelere bakıldığında ise pupillomotor, termoregülasyon, cinsel puanları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda SCOPA-AUT üriner, gastrointestinal, kardiyovasküler, toplam puanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p < 0.05$ )(Tablo 12 ).

**Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda SCOPA-AUT ölçek puanlarının karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<b>SCOPA-AUT</b>					
Pupillomotor	1,0 ± 0,9	1,0	1,3 ± 1,0	1,0	0,169 <sup>m</sup>
Üriner	3,5 ± 2,2	3,0	6,0 ± 3,5	5,0	<b>0,001</b> <sup>m</sup>
Gastrointestinal	3,1 ± 2,6	2,0	5,0 ± 3,8	4,0	<b>0,007</b> <sup>m</sup>
Termoregülasyon	4,1 ± 2,7	4,5	5,0 ± 2,6	4,0	0,138 <sup>m</sup>
Cinsel	1,4 ± 2,0	1,0	1,8 ± 1,7	2,0	0,111 <sup>m</sup>
Kardiyovasküler	1,3 ± 1,3	1,0	2,0 ± 1,9	2,0	<b>0,049</b> <sup>m</sup>
Toplam Puan	14,2 ± 8,8	14,5	20,7 ± 10,2	20,0	<b>0,003</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test

## Klinik ve elektrofizyolojik parametrelerin korelasyon sonuçları

Yaş ile SDY amplitüd ve latans değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Yaş ile RRAD istirahat skoru arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlenirken diğer RRAD parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ile SDY ve RRAD değerleri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi.

HBS şiddeti ile her iki üst ekstremitte SDY amplitüd ve latans değerleri ile sağ alt SDY amplitüd değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi. HBS şiddeti ile her iki alt SDY latans değerleri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif ilişki gözlenirken, sağ alt SDY amplitüd değerinde anlamlı negatif ilişki saptandı. HBS şiddeti ile RRAD istirahat

skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı pozitif yönde ilişki gözlenirken ( $p < 0.05$ ), diğer RRAD parametreleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Klinik ve elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırılması**

		Yaş	Hastalık Süresi (yıl)	İlaç Kullanım Süresi (yıl)	HBS Şiddet Skalası
<b><i>SDY latans</i></b>					
Sağ Üst	r	-0,236	0,141	0,016	0,078
	p	0,092	0,318	0,909	0,581
Sol Üst	r	0,038	0,069	0,020	-0,126
	p	0,790	0,625	0,890	0,374
Sağ Alt	r	-0,143	0,123	-0,018	0,278
	p	0,313	0,386	0,898	<b>0,046</b>
Sol Alt	r	0,128	0,202	0,107	0,309
	p	0,366	0,151	0,450	<b>0,026</b>
<b><i>SDY amplütüd</i></b>					
Sağ Üst	r	-0,004	0,025	-0,030	-0,038
	p	0,979	0,858	0,833	0,789
Sol Üst	r	-0,093	-0,032	-0,167	-0,022
	p	0,511	0,822	0,237	0,875
Sağ Alt	r	-0,129	0,082	0,028	-0,249
	p	0,360	0,564	0,842	0,075
Sol Alt	r	-0,266	0,006	-0,102	-0,321
	p	0,057	0,968	0,471	<b>0,021</b>
<b><i>RRAD</i></b>					
İstirahat	r	-0,296	0,092	-0,050	0,311
	p	<b>0,033</b>	0,515	0,726	<b>0,025</b>
Hiperventilasyon	r	-0,263	0,043	-0,144	0,036
	p	0,060	0,762	0,309	0,800
Valsalva	r	-0,221	-0,010	-0,157	0,196
	p	0,116	0,944	0,267	0,163
Valsalva Oranı	r	-0,231	0,122	-0,123	0,188
	p	0,100	0,388	0,383	0,181

sperman korelasyon

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada HBS hastalarında kardiyovasküler ve sudomotor fonksiyonların kantitatif olarak değerlendirildiği R-R aralık değişkenliği ve sempatik deri yanıtı testleri ile sistemleri otonomik açıdan sorgulayan SCOPA-AUT ölçeği kullanıldı. HBS uyku bozukluğu ile ilişkili bir hastalık olmasına ve uykunun otonom sinir sistemi ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konmasına rağmen HBS'de otonomik fonksiyonları değerlendiren çok az veri vardır (82,83). HBS ile benzer etyopatogenezin sorumlu tutulduğu, dopamin disfonksiyonu ile giden parkinsoniyel hastalıklarda otonomik bozukluğun net bir şekilde ortaya konması (84), ayrıca uyku ile otonom sinir sisteminin yakın ilişkisi göz önüne alındığında, HBS'unda bir uyku-hareket bozukluğu olması bizi bu çalışmaya yönlendiren ana nedenlerdendir. Çalışmamızda HBS hastalarında bazı otonomik fonksiyonların bozukluğu hem SOPA-AUT ölçeği ile hem de kantitatif elektrofizyolojik incelemeler ile saptanmış, daha önce farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalara bir ölçüde ışık tutacak veriler ortaya koymuştur.

Hipotalamus ve üst beyin sapındaki otonom hücre grupları, uyku ve uyarılma regülasyonuna katkıda bulunan hücre popülasyonlarına çok yakındır (85). Diğer taraftan uyanma durumu, hem kolinerjik hem de monoaminerjik yollar tarafından düzenlenir. Kolinerjik uyarılma yolu, ponsun pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental çekirdeklerindeki nöronlardan, talamusun relay çekirdeğine uzanır. Bu nöronlar ayrıca REM uyku döneminin oluşmasında yer alır (82). Tüm bu yolaklar, uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğu olan HBS'da otonomik etkilenmenin olabileceğini düşündürmektedir.

Disotonomi, sempatik ve/veya parasempatik sinir sisteminin fonksiyon bozukluğunu tanımlayan bir terimdir. (86). Dopamin eksikliğinin sempatik hiperaktiviteye neden olarak; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık ile HBS ve PBH arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (87). PBH'leri, HBS'li hastaların yaklaşık% 80'inde mevcuttur, ancak PBH'li hastaların tümü HBS semptomlarına sahip değildir (88). PBH'leri otonom bozuklukta rol oynayabilmesine rağmen, bu bozukluğun kapsamı ve HBS ile ilişkisi henüz belirlenememiştir. Ayrıca, HBS'nin önemli derecede uykusuzluğa yol açarak kendi başına artan sempatik sürece neden olabileceği de unutulmamalıdır (83,89).

Yapılan çalışmalarda HBS'li erkeklerde kontrol grubuna göre erektil disfonksiyon daha fazla saptanmıştır (90). Shneyder ve ark.'ları ise HBS'li hastalarda en sık siyalore, kabızlık, erken doyma, sıcaklık intoleransı ve ortostatik hipotansiyon bildirmişlerdir (86).

Klinik pratikte otonom sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmak, semptomatik olmayan hastalarda subklinik otonom disfonksiyonu ortaya çıkarmak için çeşitli testler yapılabilmektedir. Bu testler arasında sempatik deri yanıtı testi, eğik masa testi, infüzyon testleri, R-R aralık değişkenlik ölçümü, soğuk presör testleri sıralanabilir(62). Ancak bu testlerin birçoğu uygulama zorlukları nedeni ile günlük pratikte sık kullanılamamaktadır. Çalışmamızda, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması nedeni ile elektrofizyolojik testlerden en yaygın olarak kullanılan SDY ve RRAD testleri kullanılmıştır.

SDY, basit, hızlı ve kolayca elde edilebilir bir elektrofizyolojik ölçüm yöntemidir (65). Sempatik deri yanıtının nasıl değerlendirileceği konusunda literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı yazarlar kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece SDY'nin varlığı veya yokluğunu göz önüne alırken, bazı yazarlar kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi önerenlerin de bir kısmı sadece latans değişkenliğinin, bazıları sadece amplitüd değişkenliğinin incelenmesi gerektiğini belirtmektedir (77).

Anderson ve ark.'ları HBS'li hastalarda kontrollere kıyasla bozulmuş mikrovasküler dolaşım nedeni ile bu hastalarda sempatik disfonksiyonun daha sık gelişebileceğini bildirişlerdir (91). Shukla ve ark. HBS hastalarında yaptıkları elektrofizyolojik incelemede anormal kantitatif termal duysal yanıtı olan 50 hastanın 15 inde (30%) sempatik deri yanıtı kayıt edememişlerdir (17). Isak ve ark ise yaptıkları çalışmada HBS hasta ve kontrol grubu arasında otonomik testler arasında elektrofizyolojik değerler bakımından anlamlı fark bulmamışlardır (14).

Primer HBS hastalarında bazı yazarlar tarafından küçük lif tutulumu olduğu öne sürülmüştür. Polydefkis ve ark. HBS'de küçük liflerin izole bir tutulumu olan üç hasta bildirmişlerdir(92). Iannaccone ve ark. sural sinirin morfometrik analizi ile, primer HBS hastalarında ince miyelinli küçük sinir liflerinde hasarı göstermişlerdir (93). Tyvaert ve ark. ise 10 HBS hastasında ince lif nöropatisi araştırmak için yaptıkları SDY incelemesinde kontrol grubuna göre latans ve amplitüd farkı izlenmemiştir (16). Çalışmamızda üst ekstremitelerde SDY latans ve amplitüd değerlerinde kontrollere göre latans ve amplitüd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Alt ekstremitelere bakıldığında sol alt

ekstremitelerde kontrole göre latans ve amplütüd değerlerinde anlamlı fark izlenmezken, sağ alt ekstremitelerde latans değeri kontrole göre anlamlı uzamıştı. Sağ alt ekstremitelerde amplütüd değerinin anlamlı olmaması ve HBS'nin genellikle iki yanlı hatta bazen üst ekstremiteleri etkilediği göz önünde alındığında tek başına bu latans değerindeki uzama sempatik disfonksiyonu göstermek için yeterli olmayabilir.

Uyku ve otonomik fonksiyonu düzenleyen nöral mekanizmaları anlamak, HBS ve PBH gibi uyku hareket bozuklukları ile kardiyovasküler morbidite arasındaki ilişkiyi tanımlamak açısından önemlidir (82). HBS'nin bilinen üç özelliği, kardiyovasküler riskin artmasıyla ilgili bu spesifik mekanizmalara katkıda bulunabilir: ilk ana sebep kalp hızı ve kan basıncında büyük artışlar ile ilişkili olan PBH'nin, HBS hastalarında çok yüksek oranda görülmesi, diğer başlıca neden nöral, metabolik, oksidatif, inflamatuvar ve vasküler sistemler için olumsuz sonuçlar ürettiği bilinen uyku fragmentasyonu ve uyku yoksunluğudur ve üçüncü sebep kardiyovasküler hastalık için ortaya çıkan bir risk olan demir eksikliğinin HBS'nin etyopatogenezinde suçlanmasıdır (94).

Kesitsel ve uzun süreli çalışmalar, HBS ve kardiyovasküler hastalıkların anlamlı bir ilişkisinin olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar bildirmiştir. Bazı çalışmalar yüksek oranda anlamlı ilişki saptarken bazılarında fark olmadığı görülmüştür (94,95). Izzi ve ark yaptıkları çalışmada HBS hastalarının, head up tilt testinde, hem sempatik hem de parasempatik yanıtta amplütüd düşüklüğü, hipertansiyona eğilim ve zamanda kan basıncı değişikliklerine karşı azalmış parasempatik yanıt bulmuşlardır. Kalp hızı değişkenliğinde kontrole göre anlamlı fark bulamamışlardır (15).

Çalışmamızda huzursuz bacaklar sendromu hastalarında kalp hızı değişkenliğinde istirahat, hiperventilasyon ve valsava manevrası sırasında kontrol grubuna göre anlamlı azalma görülmüştür. Bu bulgu HBS hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonlarda değişiklik olabileceğini akla getirmektedir.

Rocchi ve ark. dopamin agonisti olan pramipeksol tedavisi öncesi ve 3 ay sonrası için yaptıkları çalışmada anlamlı bir kalp hızı değişkenliği saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda HBS'de görülen otonomik disfonksiyonun dopaminerjik olmayan yollar üzerinden meydana geldiğini savunmuşlardır (12). Çalışmamızda ilaç kullanım süresi ile R-R aralık değişkenliği ve SDY değerleri arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bu durum ilaç kullanan hasta gruplarının sayısı ile ilişkili olabilir.



SCOPA-AUT ölçeği Parkinson hastalığında otonomik semptomların varlığını ve sıklığını değerlendirmek için tasarlanmış bir skaladır (80). Hareket Bozuklukları Derneği tarafından yapılan bir sistematik derlemede, SCOPA-AUT ölçeğinin, bazı sınırlamalarla, PH'da otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi için önerilen kriterleri yerine getirdiği sonucuna varılmıştır (96). Damon-Perrière ve ark. SCOPA aut ölçeği ile yaptıkları çalışmada, otonomik disfonksiyonun multisistem atrofi (MSA) hastalarında belirgin ve erken olduğunu doğrulamışlardır (97). Houyam Tibar ve ark, Parkinson hastalarında yaşam kalitesini değerlendirdikleri bir çalışmada SCOPA-AUT ölçek sonucuna göre hastalarda çok yüksek oranda gastrointestinal ve üriner semptomlar saptanmıştır (98). REM uyku davranış bozukluğu olgularında otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla SCOPA-AUT ölçeğinin kullanıldığı çok merkezli çalışmada kontrol grubuna göre gastrointestinal, üriner ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. En fazla otonomik disfonksiyon gastrointestinal sistemde görülmüştür (99). İlginç bir şekilde dopamin disfonksiyonu ve alfa sinükleotid ile ilişkili olduğu bilinen bu durumlara benzer şekilde HBS hasta grubumuzda da gastrointestinal, üriner ve kardiyak otonomik disfonksiyon anlamlı şekilde ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, parkinsoniyel hastalıklar (PH, MSA) ve REM uyku davranış bozukluğu gibi ilişkili durumlar ile HBS'nin benzer patogeneze sahip olduğu düşüncesini doğrular niteliktedir.

Shneyder ve ark. 49 HBS ve 291 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada ortalama SCOPA-AUT skorunu kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Hasta grubunun ortalama skoru 20 iken kontrol grubunda 16 saptamışlardır. Gastrointestinal, kardiyovasküler ve pupillomotor alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar saptamışlardır (86). Çalışmamızda da benzer şekilde toplam SCOPA-AUT skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek saptanmıştır. Hasta grubu toplam ortalama skoru 20,7 iken bu oran kontrol grubunda 14,2 saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde etkilenimin yanı sıra üriner fonksiyonlarda da kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Termoregülasyon, seksüel fonksiyonlarda ve pupillomotor alanda etkilenim açısından anlamlı fark yoktu.

Papapetropoulos ve ark. Parkinson hastalarında SCOPA-AUT ölçeğini, otonom fonksiyonları değerlendiren sempatik deri yanıtı ve RRAD analizi testlerini kullanarak karşılaştırma yapmışlardır. SCOPA-AUT ile ölçülen otonomik semptomların klinik şiddeti

ile ileri Parkinson hastalarında otonom fonksiyonları değerlendiren elektrofizyolojik testlerinin sonuçları arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır (100). Çalışmamızda HBS hastalarında SCOPA-AUT ölçeği ile kardiyovasküler disfonksiyon anlamlı ölçüde saptanmış ve kantitatif bir elektrofizyolojik test olan RRAD analizi ile de anlamlı ilişki güçlendirilmiştir. Bu bulgu HBS olgularında otonom fonksiyonları değerlendirmede SCOPA-AUT ölçeğinin de kullanışlı bir ölçek olabileceğini göstermektedir.

Bir hipoteze göre hipotalamusta bulunan A11 dopaminerjik diensefalospinal yollar, preganglionik sempatik nöronları innerve eder. A11 nöronal disfonksiyonu otonomik çıktıda değişikliklere neden olabilir, sempatik fonksiyonlarda bir artışa ve R-R aralıklarının kısalmasına neden olabilir (101). Çalışmamızda kardiyovasküler açıdan bu hipotezi destekler niteliktedir. Hem SCOPA-AUT ölçeğinde hem de objektif bir değerlendirme yöntemi olan R-R aralık değişkenlik testinde kardiyak fonksiyonlarda bozukluk saptanması, parasempatik sistemdeki etkilenmeyi göstermiştir

HBS semptomları genellikle iki yanlı olmakla birlikte bazen tek taraflı olabilir. Bassetti ve ark. HBS'li 55 hastadan birinde tek taraflı semptom bulmuştur (102). Bununla birlikte, Shukla ve ark. yaptığı daha geniş bir popülasyon çalışmasında tek taraflı tanı alan hastalar, tüm hastaların yaklaşık % 17'sini oluşturmuştur (17). Çalışmamızda hastaların şikayetlerinin fazla olduğu taraf sorgulandığında, %36,6'sında tek taraflı şikayetleri fazla idi, ancak diğer ekstremitede göreceli olarak etkilenmişti. %21,2'sinde sağ alt ekstremitede şikayetler fazla iken, %15,4'ünde sol alt ekstremitede şikayetler fazla idi

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol sayısının az olması belirtilebilir. Bu durum kliniğimize başvuran hasta sayısı ve dışlama kriterlerinin geniş tutulması ile açıklanabilir. Ancak dışlama kriterlerinin geniş tutulması çalışmanın sağlıklı sonuçlarının elde edilmesi için gereklidir. Çok merkezli çalışmalarla fazla sayıda gönüllü popülasyonlarında çalışmanın yapılmasının yararlı olacağı aşikardır.

Sonuç olarak çalışmamızda, bir uyku-hareket bozukluğu olan HBS hastalarında otonomik fonksiyonlarda bozulma ortaya konmuştur. Çalışmamızda özellikle kardiyak otonomik disfonksiyonu hem SCOPA-AUT ölçeği, hem de RRAD analizi ile saptanmıştır. Bu nedenle HBS'de hastalığın motor ve duyuşal semptomlarının yanı sıra otonomik fonksiyonlar ayrıntılı sorgulanmalı, özellikle kardiyak fonksiyonlar ayrıca

değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde SCOPA-AUT ölçeğinin poliklinik şartlarında pratik, kullanışlı bir yöntem olabileceğide akılda bulundurulmalıdır.



## 6. SONUÇ

- 1- Hasta ve kontrol grubunda sağ üst, sol üst ve sol alt SDY latans değerleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermezken sağ alt ekstremitte SDY latansı farkı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).
- 2- Hasta grubunda üst ve alt ekstremitte SDY amplitüd değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.
- 3- R-R aralık değişkenliği hasta grubunda istirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevrası sırasında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış ve fark tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu HBS'de kardiyak otonomik disfonksiyon varlığına işaret etmektedir.
- 4- Hasta grubunda valsalva oranı, kontrol grubuna göre daha düşük olup, fark yine anlamlı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu kardiyak otonomik disfonksiyonu göstermektedir.
- 5- SCOPA-AUT toplam ortalama puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). SCOPA-AUT ölçeğine göre HBS'de otonomik fonksiyonlarda etkilenme mevcuttur.
- 6- SCOPA-AUT ölçeğine göre hasta grubunda üriner, gastrointestinal, kardiyovasküler sistemlerde otonomik fonksiyon bozukluğu ortaya konmuştur ( $p < 0.05$ ).
- 7-SCOPA-AUT ölçeğine göre pupillomotor, termoregülasyon, cinsel fonksiyonlarda kontrol grubuna göre otonomik fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).
- 8- Yaş ile SDY amplitüd ve latans değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).
- 9- Yaş ile RRAD istirahat skoru arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlemlendi, yaş artmakta iken RRAD istirahat skoru düşmekteydi, diğer RRAD parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).
- 10- Hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ile SDY ve RRAD değerleri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir.
- 11- HBS şiddeti arttıkça her iki alt ekstremitte SDY latans değerlerinde anlamlı uzama gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ), sağ alt SDY amplitüd değerinde düşme gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. *Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. J Intern Med. 2009;266:419–431.*
2. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
3. Wijemanne S, Ondo W. Restless legs syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol* 2017;17:444–452.
4. Benes H, Walters AS, Allen RP, Hening WA, Kohnen R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Move Dis* 2007;22:401–408
5. Trenkwalder C, and Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 337–346.
6. Chokroverty S. Editor's corner: restless leg syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. *Sleep Med* 2003;4:91-93.
7. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment . *Curr Opin Neurol* 2014; 27:493 -501
8. Comella CL. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics.* 2014;11:177–87.
9. Altındağ E, Ertuş M. Bölüm 36.5: Otonom sinir sistemi ve hastalıkları. Öge E, Baykan B. *Nöroloji* 2.baskı;2011:725-729
10. McCorry LK, "Physiology of the autonomic nervous system," *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 71, no. 4, article 78, 2007.
11. Mathias, C. , Ingle, G. and Iodice, V. (2016). Autonomic Aspects of Neurology. In *Neurology* (eds C. Clarke, R. Howard, M. Rossor and S. Shorvon).
12. Rocchi C, Albanese M, Placidi F, et al. Chronic dopaminergic treatment in restless legs syndrome: does it affect the autonomic nervous system? *Sleep Med* 2015; 16:1071-6.
13. Ulvi H, Yoldas R, Yigiter R, Mungen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand* 2003;107:42-49.
14. Isak B, Uluc K, Salcini C, Agan K, Tanridag T, Us O. A neurophysiological approach to the complex organisation of the spine: f-wave duration and the cutaneous silent period in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:383–390.
15. Izzi F, Placidi F, Romigi A, et al. Is autonomic nervous system involved in restless legs syndrome during wakefulness? *Sleep Med.* 2014;15: 1392–1397
16. Tyvaert L, Laureau E, Hurtevent JP, Hurtevent JF, Derambure P, Monaca C. A-delta and C-fibres function in primary restless legs syndrome. *Neurophysiol Clin.* 2009;39:267–274.
17. Shukla G, Goyal V, Srivastava A, Behari M. Quantitative thermal sensory testing and sympathetic skin response in primary Restless legs syndrome - A prospective study on 57 Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15:260–2.

18. Willis T. The London practice of physick. London: Basset & Crook; 1685.
19. Wittmaack T. Pathologie und Therapie der Sensibilitätsneurosen. Leipzig: E. Schäfer; 1861. p. 459
20. Ekbom KA. Restless legs. Acta Med Scand 1945;Suppl 158:1–123.
21. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101–19.
22. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Arthur S and Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: rest general population study. Archives Intern Medicine, 2005;165 (11),1286-1292.
23. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurol Sci 2007;28:37-46.
24. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I: Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003;61:1562–1569
25. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. Sleep Med Rev. 2012;16:283–95
26. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, Kurokawa Y, Taira K, Suzuki S, et al. Prevalence of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults. Psychiatry Clin Neurosci 2000;54:296e8.
27. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. Neurology 2008;70:35e42.
28. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggelakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. Eur J Neurol 2007;14:1275e80.
29. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. Br Med J 1988;297:1101e2.
30. Şahin, F., Köken, G., Coşar, E., Solak, E., Saylan, F., Fidan, F., and Ünlü, M. Gebelerde huzursuz bacak sendromu sıklığı. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi Derneği, 2007;4:246-249.
31. Yüksel, B., Seven, A., Yıldız, Y., K. Kucur, S., Gözükar, İ., Polat, M., Şencan, H. ve Keskin, N. Gebelikte huzursuz bacak sendromu, Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 2015;12:144-146.
32. Nagandla K, De S Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management Postgraduate Medical Journal 2013;89:402-410
33. Earley CJ. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. Sleep Med 2009;10:945–946.
34. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. Sleep Med. 2009;10:1155–7.

35. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:440–8.
36. Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol* 2009;256:539–53.
37. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263–5.
38. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2001;5:277- 286
39. Bucher, S. F., Seelos, K. C., Oertel, W. H., Reiser, M. & Trenkwalder, C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. 1997;41:639–645.
40. Jimenez-Jimenez, F, Alonso-Navarro H, Garcí'a-Martín E, Agu'ndez J. Genetics of restless legs syndrome: an update. *Sleep Med. Rev.* 2018;39:108–121.
41. Stefansson, H. et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:639–647.
42. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond).* 2016;16(4):379–382.
43. Yeh P, Ondo WG, Picchietti DL, et al. Depth and distribution of symptoms in restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease. *J Clin Sleep Med* 2016;12:1669–80.
44. Michaud, M., Paquet, J., Lavigne, G., Desautels, A. & Montplaisir, J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur. Neurol.* 2002;48:108–113.
45. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320(1-2):26–31.
46. Bilgilişoy Filiz M, Çakır T. Güncel tanı kriterleri ile huzursuz bacak sendromu. *Turk J Osteoporos* 2015;21:87-95
47. Walters AS. et al. validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121–132.
48. Daubian-Nose P, Frank MK, Esteves AM. Sleep disorders: a review of the interface between restless legs syndrome and iron metabolism. *Sleep Sci* 2014 ;7: 234 –7
49. Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease: mimics and comorbidities. *Sleep Med Clin* 2015;10:249-62,
50. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:763–771.
51. Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept. *Neurology.*2016;86:1336–1343.
52. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267–302
53. Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Moller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the “L-DOPA test” for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1333–9.

54. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, et al. State of the art in restless legs syndrome: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:466–75.
55. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
56. Ferini-Strambi L, Manconi M Treatment of restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:65–70
57. Rios Romenets S, Postuma RB. Treatment of restless legs syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15:396–409.
58. Waxman S. Otonom Sinir Sistemi. In:Yıldırım M. Editor.Korrelatif nöroanatomi. 24th ed. İstanbul:Nobet Tıp Kitabevi, 2002:248-264.
59. Akyüz G, Leblebiciler MA. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58(1):1-5.
60. Napadow V, Dhond R, Conti G, Makris N, Brown EN, Barbieri R. Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI. *Neuroimage* 2008;42:169–177.
61. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987;21:419-30.
62. Hilz MJ & Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve.* 2006;33: 6–20.
63. Low PA, Tomalia VA, Park K. Autonomic function tests: Some clinical applications . *J Clin Neurol* 2013; 9 : 1 – 8
64. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response—a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(5):536
65. Vetrugno, R., Liguori, R., Cortelli, P., & Montagna, P. Sympathetic skin response. Basic mechanisms and clinical applications. *Clinical Autonomic Research*, 2003;**13**:256–270.
66. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci* 1995;129: 81–89
67. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM, Siepmann T.Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res.* 2018;63:530–6.
68. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47:659- 664.
69. Drake ME, Andrews JM, Castleberry CM. Electrophysiological assesment of autonomic function in epilepsy. *Seizure* 1998;7:91-96.
70. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim Choo Min and Jasjit Suri S, Heart Rate Variability, *Advances in Cardiac Signal Processing*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007,pp.121-165.
71. Wheeler T, Watkins PJ (1973) Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 4:584–586



72. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo clin proc.* 1986;61:211-217.
73. Evlice AT. Obstruktif uyku apne sendromunda otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi. *Arşiv kaynak tarama dergisi* 2012;21(2):109-121.
74. On A, Karapolat H, Zoghi M, Nalbantgil S, Yagdi T, Ozbaran M. Analysis of heart rate variability with electromyography in heart transplant recipients. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1635-1638.
75. Stalberg E, Nogues MA. Autonomic analysis of heart rate variation. Method and reference values in healthy controls. *Muscle&Nerve* 1989;12:993-1000.
76. Ravits JM. Autonomic Nervous System Testing. *Muscle & Nerve* 1997;48:919-937.
77. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(3):108-116.
78. Ha SY, Park KM, Park J, Kim SE, Lee BI, Shin KJ. Autonomic function test in progressive lacunar infarction. *Acta Neurol Scand.* 2018;138:32-40.
79. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S: Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis: Correlation with Disease-Related Parameters. *Eur Neurol* 2002;48:1-5.
80. Visser M, Marinus J, Stiggelbout A, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-12.
81. Yasar H, Senol MG, Tasdemir S, Ulas UH, Alay S. Validity and reliability of the Turkish version of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic questionnaire (SCOPA-AUT). *Mov Disord.* 2016; 31 (suppl 2).
82. Fink AM, Bronas UG, Calik MW. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. *Clin Auton Res.* 2018;28;509-518.
83. Miglis, MG., 2017. Sleep and the autonomic nervous system. In: *Sleep and Neurologic Disease* pp;227-241
84. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17: 77-83.
85. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:186-192
86. Shneyder N, Adler CH, Hentz JG, Shill H, Caviness JN, Sabbagh MN, Beach TG, Driver-Dunckley. Autonomic complaints in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2013;14: 1413-1416.
87. Walters A, Rye D. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep Med* 2009;32:589-97.
88. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67: 1034-1039.
89. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213-18.
90. Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless legs syndrome and erectile dysfunction. *Sleep* 2010;33:75-9.

91. Anderson KN, Di Maria C, Allen J. Novel assessment of microvascular changes in idiopathic restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease). *J. Sleep Res.* 2013; **22**: 315–321.
92. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115–21.
93. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferrini-Strambi L, Nemni R, Quatrini A, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:2–9.
94. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med.* 2016; S1389-9457(16)30147-2.
95. Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, Kinas BE, Sztajzel J, Cakirca M, et al. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 734–742.
96. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, et al. The Movement Disorders Task Force review of dysautonomia rating scales in Parkinson’s disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011;26:1985-1992
97. Damon-Perrière N, Foubert-Samier A, De Cock VC, Gerdelat-Mas A, Debs R, Pavy-Le Traon A, Senard JM, Rascol O, Tison F, Meissner WG. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:612–615.
98. Tibar H, El Bayad K, Bouhouche A, et al. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Their Impact on Quality of Life in a Cohort of Moroccan Patients. *Front Neurol.* 2018;9:170.
99. L Ferrini-Strambi, W Oertel, Y Dauvilliers, et al. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*, 2014;261: 1112-1118.
100. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Chroni E. No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA-AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:430–431.
101. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 67: 125–130, 2006.
102. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67–74.

# EKLER

## EK 1: SCOPA-AUT ÖLÇEĞİ

### SCOPA-AUT Türkçe Versiyonu

Bu anket ile son bir ay içerisinde idrar yapmada zorlanma veya aşırı terleme gibi çeşitli bedensel işlevlerle ilgili, ne ölçüde sorun yaşadığınızı anlamak istiyoruz. Soruları cevaplamak için durumunuza en uygun cevabın yanındaki kutucuğa çarpı işareti (X) koyun. Eğer cevabınızı değiştirmek istiyorsanız yanlış kutucuğu karalayın ve doğru olana çarpı işareti koyun. Belirtmiş olduğunuz problemlerin bir veya daha fazlası ile ilgili olarak son bir ay içerisinde ilaç tedavisi aldıysanız, ilacı kullandığınız dönemdeki durumunuzu değerlendirerek cevapları tercih ediniz. Son sayfada ilaç kullanımınızı belirtebilirsiniz.

1. Son bir ay içerisinde yutma güçlüğüünüz veya boğulma hissiniz oldu mu?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

2. Son bir ay içerisinde tükürdüğünüz ağzınızdan damladı mı?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

3. Son bir ay içerisinde yiyecekler hiç boğazınıza takıldı mı?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

4. Son bir ay içerisinde bir yemek sırasında çabucak doyduğunuz hissine kapıldınız mı?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

5. Kabızlık barsaklarda bir tıkanıklık halindedir; kişinin haftada iki veya daha az sayıda dışkılayabildiği bir durumdur.

Son bir ay içerisinde kabızlık sorununuz oldu mu?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

6. Son bir ay içerisinde dışkıyı yapmak için zorlanarak ıkmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

7. Son bir ay içerisinde istemsiz olarak dışkı kaçırdığınız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

---

8-13 sorular arası idrar yapma problemleri ile ilgilidir. Eğer kateter (idrar sondası) kullanıyorsanız 'kateter kullanıyorum' kutucuğuna çarpı koyunuz.

---

8. Son bir ay içerisinde idrarınızı tutmada zorlandığınız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

9. Son bir ay içerisinde istemsiz idrar kaçırdığınız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

10. Son bir ay içerisinde idrar yaptıktan sonra idrar kesenizin tamamen boşalmadığı hissine kapıldığınız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

11. Son bir ay içerisinde idrar akışınızın cılız olduğu oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

12. Son bir ay içerisinde idrara çıktıktan sonraki 2 saat içerisinde tekrar idrara çıkmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

13. Son bir ay içerisinde gece idrara çıkmak zorunda kaldınız mı?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla  Katater kullanıyorum

14. Son bir ay içerisinde ayağa kalktığımızda sersemlik hissi, düzgün görememe veya doğru düşünememe hissine kapıldığımız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

15. Son bir ay içerisinde ayakta bir süre durduktan sonra sersemlik hissi yaşadığımız oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

16. Son 6 ay içerisinde hiç bayıldınız mı?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

17. Son bir ay içerisinde gündüz aşırı terlemeniz oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

18. Son bir ay içerisinde gece aşırı terlemeniz oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

19. Son bir ay içerisinde gözlerinizde parlak ışığa karşı aşırı hassasiyet oldu mu?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

20. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta soğuğa tahammül etmekte zorluk çektiniz?

Hiçbir zaman  Bazen  Düzenli olarak  Sıklıkla

21. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta sıcağa tahammül etmekte zorluk çektiniz?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla

Aşağıdaki sorular cinsellikle ilgilidir. Cinselliğin oldukça mahrem bir konu olduğunun farkındayız ancak, sizden bu soruların cevabını almak isteriz. Cinsel aktivite soruları için partnerinizle (cinsel ilişki arkadaşınız) kurduğunuz her türlü cinsel teması veya masturbasyonu (kendi kendini tatmin) göz önüne alınız. İlave bir yanıt seçeneği bu sorulara eklenmiştir. Belirtilen durumun geçen ay içerisinde, örneğin cinsel olarak aktif olmama nedeniyle, sizin için uygulanamaz olduğunu belirtebilirsiniz. 22. ve 23. sorular erkeklerle ilgiliyken, 24. ve 25. sorular kadınlarla ilgilidir.

Aşağıdaki 3 soru yalnızca erkekler içindir.

22. Son bir ay içerisinde iktidarsızlık (sertleşme veya sertleşmeyi sürdürmemeye) oldu mu?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla       Uygulanamaz

23. Son bir ay içerisinde ne kadar sıklıkta ejakülasyon (boşalma) yapamadınız?

Hiçbir zaman       Bazen       Düzenli olarak       Sıklıkla       Uygulanamaz

23a. Son bir ay içerisinde ereksiyon (sertleşme) sorunları için ilaç aldınız mı? (Eğer aldıysanız, hangi ilacı aldınız?)

Hayır

Evet .....( aldığımız ilacı yazınız )

Soru 26 ile devam edin

## EK-2: IRLSSG HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU ŞİDDET SKALASI

<i>Geçen hafta...</i>	
<b>1) Bacaklar veya kollardaki huzursuzluğunuz ne orandıydı?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>2) Huzursuz bacak semptomları nedeniyle etrafta dolaşma ihtiyacınız ne orandıydı?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>3) Etrafta dolaşmayla kollar veya bacaklardaki huzursuzluğunuzda ne kadar rahatlama oldu?</b>	
<input type="checkbox"/> Hiç rahatlama yok (4) <input type="checkbox"/> Hafif rahatlama (3) <input type="checkbox"/> Orta düzeyde rahatlama (2) <input type="checkbox"/> Tam veya tama yakın rahatlama (1) <input type="checkbox"/> Huzursuz bacak semptomunun olmaması (0)	
<b>4) Huzursuz bacak semptomlarına bağlı olarak uyku kalitesinin etkilenmesi ne düzeydeydi?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>5) HBS semptomlarına bağlı olarak gün içindeki uykusuzluk ve yorgunluğunuz ne orandıydı?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>6) Genel olarak huzursuz bacaklar sendromu oranınız sizce ne kadar?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>7) HBS semptomları hangi sıklıkta ortaya çıkıyor?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok sık (Haftada 6-7 gün) (4) <input type="checkbox"/> Sık (Haftada 4-5 gün) (3) <input type="checkbox"/> Bazen (Haftada 2-3 gün) (2) <input type="checkbox"/> Nadiren (Haftada 1 gün) (1) <input type="checkbox"/> Hiçbir zaman (0)	
<b>8) HBS semptomları olduğunda ortalama olarak sizce ne şiddetteydi?</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (24 saat içinde 8 saat veya daha uzun süre) (4) <input type="checkbox"/> Ciddi(3-8 saat)(3) <input type="checkbox"/> Orta düzeyde (1-3 saat) (2) <input type="checkbox"/> Hafif(24 saat içinde 1 saatten daha kısa süre) (1)	
<b>9) HBS semptomlarının günlük aktiviteler üzerine etkisi sizce ne oranda?(Örnek olarak ev, aile yaşantısı, sosyal yaşam, okul veya iş)</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
<b>10) HBS semptomları duygu durumunuzu ne oranda etkileniyor? (sinirli, deprese, üzgün, tedirgin veya alıngan)</b>	
<input type="checkbox"/> Çok ciddi (4) <input type="checkbox"/> Ciddi (3) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Hafif (1) <input type="checkbox"/> Yok (0)	
Sınıflama: 1-10 Hafif; 11-20 Orta; 21-30 Ciddi; 31-40 Çok ciddi	

### EK-3: ETİK KURUL KARARI

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>“Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi”</b>
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr.Özlem AKDOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz:Prospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU  
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>“Huzursuz Bacak Sendromu Hastalarında Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi”</b>
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1266	Tarih:18/05/2018	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet				Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.