

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

HUZURSUZ BACAK SENDROMU VE SİGARA

Dr. Fidan DÜNDAR

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şaban Onur KARAN**

**ANKARA
2016**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Fidan Dündar	Sınav tarihi: 30.10.2015
Anabilim/Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Onur Karan	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Huzursuz Bacak Sendromu ve Sigara (Retrospektif çalışma)	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istemesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nursef AYDIN
Nöroloji Anabilim Dalı

Nursef Aydın

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Saban Onur KARAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Saban Onur Karan

Jüri Üyesi
Prof.Dr.M.Cenk AKKOŞANCI
Nöroloji Anabilim Dalı

M.Cenk Akkoşancı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Uzmanlık eğitimim süresince ilminden faydalandığım, pek çok bakımdan örnek edindiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nursel AYDIN'a, bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Şaban Onur KARAN'a, bu tez çalışması süresince bilimsel fikir üretmesi konusundaki önderliği ve tüm desteği için, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya, yanlarında çalışarak bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli öğretim üyelerine, asistanlığım süresince birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım asistan doktor arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik hemşire ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni her zaman desteklemiş olan, tüm sıkıntılarında yanımda olan sevgili eşime ve biricik kızım Helin'ime teşekkür ederim.

Dr. Fidan DÜNDAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Huzursuz Bacak Sendromunun epidemiyolojisi.....	3
2.2. Huzursuz Bacak Sendromunun klinik özellikleri ve ayırıcı tanıları.....	4
2.3. Huzursuz Bacak Sendromunun genetiği.....	6
2.4. Huzursuz Bacak Sendromunun Patofizyolojisi	7
2.5. Huzursuz Bacak Sendromunun Tedavisi.....	8
2.5.1. Non Farmakolojik Yaklaşım.....	8
2.5.2. Farmakolojik Seçenekler	8
2.6. Augmentasyon	11
2.7. Esansiyel Tremor	12
2.7.1. Esansiyel Tremorun Tedavisi	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1. Araştırma tipi: Retrospektif çalışma.....	15
3.2. İstatistiksel Analiz	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	23
5.1. HBS ve sigara	23
5.2. HBS hastalarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumu	27
5.3. Serum ferritin ve B12 vitamini düzeyleri.....	28

5.4. Esansiyel tremor ve sigara.....	29
6. SONUÇLAR.....	31
7. ÖZET.....	32
8. SUMMARY.....	33
9. KAYNAKLAR.....	34



KISALTMALAR

HBS : Huzursuz Bacak Sendromu

PH : Parkinson Hastalığı

IRLSSG : İnternational Restless Legs Syndrome Study Group

GABA : Gama-Aminobütirik Asit

ET : Esansiyel tremor



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: HBS tanısını destekleyen klinik özellikler.....	2
Tablo 2: IRLSSG tanı kriterleri.....	3
Tablo 3: Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar.....	5
Tablo 4: Deneklerin sayısı	16
Tablo 5: Deneklerin cinsiyet dağılımı	16
Tablo 6: Deneklerin yaş dağılımı	16
Tablo 7: Deneklerin tamamladığı eğitim yılı	17
Tablo 8: HBS ve ET hastalarının hastalık süreleri.....	17
Tablo 9: Paket yıl sayısı	17
Tablo 10: Aktif sigara içiciliği	18
Tablo 11: Deneklerin sigara içmiş olma durumları.....	18
Tablo 12: Erkek cinsiyetler arasında sigara içmiş olma <i>durumları</i>	19
Tablo 13: Kadın cinsiyetler arasında sigara içmiş olma <i>durumları</i>	20
Tablo 14: Sigarayı kaç yıl önce bırakmış.....	20
Tablo 15: Cinsiyet ve sigara arasındaki ilişki	21
Tablo 16: Tamamladığı eğitim yılı ve sigara içme durumu	22
Tablo 17: B12 vitamin değerleri	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Erkek cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları.....	19
Şekil 2. Kadın cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları.....	20



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS), ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu sendrom, semptomların gece ortaya çıkması ya da şiddetlenmesi ve büyük ölçüde dinlenme sırasında görülmesi, aktivite ile kısmen yada geçici olarak kaybolması, motor huzursuzluk, periyodik ekstremitte hareketleri ve uyku düzensizliği ile karakterize bir durumdur.

HBS ile sigara içme arasındaki ilişki belirsizdir. Bilindiği gibi benzer bir şekilde dopaminerjik ilaçlarla çok iyi düzelen Parkinson hastalığı (PH) sigara içenlerde %40 daha az görülmektedir, ayrıca nikotin levodopa diskinezisini azaltmaktadır. Lavigne ve ark Kanada'da 2019 hastanın değerlendirildiği bir ulusal tarama çalışmasında sigara içenler ile içmeyenler arasında HBS prevalansını benzer bulmuştur. Başka bir epidemiyolojik çalışmada da halihazırda ya da eskiden sigara içmiş olanlarla hiç içmeyenler arasında HBS sıklığı benzer bulunmuştur. Diğer taraftan bir İtalyan çalışmasında gece sigara içme HBS hastalarında daha sık saptanmıştır. HBS-kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisini araştıran iki yeni çalışmada ise HBS grubunda sigara içen sayısı anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada amaç; Huzursuz bacak sendromu olan hastalarda sigara içme oranının belirlenmesi ve paket yıl, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ile hastalık arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Huzursuz bacak sendromu; akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşen, istirahat halinde ortaya çıkan veya dinlenmekle artan, hareketle rahatlayan genellikle bacaklarda görülmekle birlikte vücudun herhangi bir yerinde, huzursuzluk veya hareket ettirme dürtüsü ile karakterize sensori-motor bir bozukluktur. Semptomların sirkadiyen özelliği, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması HBS için karakteristiktir (1).

HBS ile ilgili ilk tanımlama Sir Thomas Willis tarafından yapılmış olup 1685 yılında ölümünden (1621–1675) sonra yayınlanmıştır. 1945 yılında ise Karl-Axel Ekblom tarafından sendromun tüm kardinal klinik özellikleri belirtilmiş ve adına ‘Huzursuz bacak sendromu’denilmiştir (2). 1982 yılında Şevket Akpınar hastalığın patofizyolojisinden yola çıkarak levodopa ve benserazid ile HBS’nin tedavi edilebilirliğini ortaya koymuştur (3).

Bugün ki tanımına göre, bacakların etkilenmesine ek olarak kolların ve aksial segmentlerinde etkilendiği belirtilmiştir. Tanı klinik ile konulur, bunun için hiçbir spesifik biyolojik markır yoktur (4). Ancak HBS’yi taklit eden veya HBS’ye neden olabilecek tedavi edilebilir sebepler düşünüldüğünde (sekonder HBS) bazı biyokimyasal ve nörofizyolojik testlerden faydalanılabilir. İdiyopatik HBS hastalarında nörolojik muayene normaldir, ancak sekonder HBS’de altta yatan etyolojiye göre farklı muayene bulguları saptanabilir. Anamnezde hastalığı destekleyen bazı ip uçları vardır (Tablo 1). Aşağıda belirtilen özellikler tanı için gerekli olmamasına rağmen, HBS ile yakın ilişkilidir ve olduğu zaman dikkat edilmelidir.

Tablo 1: HBS tanısını destekleyen klinik özellikler

- Periyodik bacak hareketleri; uykuda, uyanık iken istirahat halinde veya yaşa ve tıbbi duruma/ ilaca bağlı olması gerekenden daha yoğun periyodik bacak hareketlerinin olması
- Dopaminerjik tedavi yanıtı; hastalık belirtilerinde en azından tedavi başlangıcında azalma olması
- 1. derece akrabalarında aile hikayesinin olması
- Derin gündüz uyuklamasının olmaması

HBS tanısı 2012 yılında revize edilen International Restless Legs Syndrome study group (IRLSSG) tanı kriterlerine dayanır. 2003 kriterleri ile karşılaştırıldığında 2012 versiyonu HBS taklitlerini dışlamıştır ve ek olarak tüm gerekli tanı kriterlerini karşılamıştır (7).

Bunlar;

Tablo 2: IRLSSG tanı kriterleri

1) Genellikle bacaklardaki rahatsız edici ve nahoş hislerle birlikte veya bunun sonucu ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması
2) Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve nahoş hisler ile başlayan ve uzanma yada otururma gibi dinlenme veya inaktivite sırasında kötüleşme
3) Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve nahoş hislerin yürüme yada germe gibi hareketler ile en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen yada tamamen geçmesi
4) Hareket ettirme dürtüsü ve nahoş hislerin sadece dinlenme yada inaktivite ile ortaya çıkması veya akşam veya geceleri gündüzdekinden daha kötü olma.
5) Yukarıdaki özellikler, sadece başka bir tıbbi veya davranışsal duruma primer belirtiler olarak ortaya çıkmamalıdır, myalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, ayak sallama alışkanlığı gibi.

HBS etyolojik olarak primer (idyopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer olan form sıklıkla ailevidir, başlangıç yaşı daha erken ve tedaviye daha dirençlidir. Sekonder sebepler ise; demir eksikliği anemisi, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, periferik nöropatiler, multiple skleroz, romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, sjögren sendromu, nörobeçet hastalığı), spinoserebellar hastalıklar ve tiroid hastalıkları sayılabilir. Hemodiyaliz tedavisi gören üremik hastalarda düşük hemoglobulin düzeyleri, yüksek serum fosfor düzeyleri, anksiyete seviyesinin fazla olması ve bu sorunlardan duygusal olarak etkilenme HBS ile ilişkili olabilir. Gebelerin %10-20'sinde bacaklarda, bazende kollarda rahatsız edici bir huzursuzluk hissi bulunabilir (8).

2.1. Huzursuz Bacak Sendromunun epidemiyolojisi

Litaratürde HBS'nin görülme sıklığı genel olarak %3- 15 olup kullanılan tanı kriterlerine göre oldukça değişkenlik göstermektedir (10,11). Prevelansı coğrafi yerleşim ve toplum özelliklerine göre değişmektedir. Primer HBS için (sekonder

nedenlerin dışlandığı) prevelansın USA'da %2.4 ve %1.5 olduğu tahmin edilmektedir (Subhashie ve ark.2015). Avrupa ve ABD'de HBS prevelansı %2,4-10,8 arasındadır. Doğu Asya ve Güney Amerika'da daha düşük oranlardadır; Japonya'da %1,8, Tayvan %1,57, Kore'de %1,1 ve Güney Amerika toplumlarında %2 olduğu bildirilmiştir (12).

Türkiye de yapılan çeşitli çalışmalarında HBS sıklığı %3,19 ila %9,7 arasında değişmekte ve kadınlarda ve 45- 64 yaş aralığında daha sık görülmektedir. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada 40 yaş ve üzeri popülasyonda HBS prevelansı %9,7 ve erkek/kadın oranı ise 1:2,6 olarak bulunmuştur (5). Tüm popülasyonlarda ve yaşlarda kadınların erkeklerden 2 kat daha sık etkilendiği belirtilmiştir.

Kayseride yapılan ve yaşlılarla ilişkili tek çalışma olan kesitsel bir çalışmada Türklerde HBS oranı Fransız yaşlılarından düşük (%24.2), Alman (%9.8) ve Japon (%0.96) yaşlılarından yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HBS prevelansı kadınlarda üç kat fazla bulunmuş. Bu yüksek prevelansın nedeninin kadınların huzursuzluğu daha çok algılamaları, semptomlara daha çabuk tepki vermeleri, cinsiyetler arası hormonal farklılıklar ve kadınlarda görece düşük demir rezervinden kaynaklı olabileceğini düşünmüşler (51).

HBS yaş ilişkili bir hastalık olmasına rağmen çocukluk çağında da görülebilir ve %38 hastada semptomların 20 yaşından önce başladığı ve %10 hastada da 10 yaşından önce başladığı görülmüştür (4).

2.2. Huzursuz Bacak Sendromunun klinik özellikleri ve ayırıcı tanıları

Huzursuz bacak sendromunda rahatsızlık hissinin tanımlanmaları şunları içermektedir; (azalan sıklık sırasına göre) hareket ettirme isteği, emekleme, huzursuzluk, karıncalanma, kramp, ürpertici, ağrılı, elektrik hissi, gerginlik, kaşıntı, yanıcı, batıcı, kültürel tabirlere göre kurtçukların kıvrınması ve diğerleri. Tipik olarak HBS duyuları kasların ve kemiklerin derinlerinde hissedilir fakat bazı hastalar deri yüzeyinde hissettiklerini söylerler (4). Bir çalışmada 44 hastanın 28 inde (%64) bilateral ve 44 hastanın 15 inde ise (%34) unilateral bacak semptomları varmış, en

sık etkilenen bölge üst baldırmiş (%73). HBS ilerledikçe semptomlar bacaklar ile sınırlı kalmayıp kollara yayılabilir (6).

Tanı belirsiz olduğunda levodopa testi kullanılabilir (25/100 mg karbidopa/levodopa sonrası %50 iyileşme olması), fakat %15-40 hastada dopaminerjik ilaçlara yanıt alınamayacağı unutulmamalıdır (13).

Bazı hastalıklar HBS ile karışabilir, örneğin nöropati HBS benzeri semptomlarla başvurabilir, fakat genellikle diurnal varyasyon olmaması, tipik olarak eşlik eden diğer nörolojik semptomların olması ve sensoriyel, motor ve reflekslerde defisit olması ayırt etmemizi sağlar. Akatizi de hareket isteği ve dürtüsünün olduğu huzursuzluk durumudur, fakat daha çok jeneralizedir ve diurnal varyasyon göstermez (4).

Tablo 3: Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar

Yaygın sebepler
- bacak krampları
- konumsal rahatsızlık
- lokal bacak yaralanması
- artrit
- bacak ödemi
- venöz staz
- periferik nöropati
- radikülopati
- habitüel ayak vurma / bacak sallama
- anksiyete
- myalji
- İlaça bağlı akatizi
Daha nadir sebepler
- myelopati
- miyopati
- vasküler veya nörojenik kladikasyo
- hipotansif akatizi
- ortostatik tremor
- bacak ağrısı ve hareketli ayak

Uykuda Periyodik hareket bozukluğu HBS hastalarının %80-90 nında görülür, son derece stereotipik hareketlerin olduğu, tipik olarak diz, ayak bileği ve bazen kalçanın kısmi fleksiyonu ile birlikte ayak baş parmağının ekstansiyonunu içeren ve ara sıra üst ekstremiteye yayılan bir hastalıktır (4). Hareketler genellikle bilateraldir fakat simetrik ve senkronize olması şart değildir. Uykuda Periyodik hareket bozukluğu üst ekstremitede tekrarlayan el bilek fleksiyonu şeklinde olabilir. Hareket süresi tipik olarak 1.5 ila 2.5 saniyedir, periyodlar arası süre ise 20 ila 40 saniye arasındadır. Tedavide dopaminerjik ajanlar, benzodiazepinler, opiatlar ve antikonvülzan ilaçlar kullanılabilir.

Periyodik bacak hareketleri uyanıklık sırasında da olabilir ve ‘periodic limb movements while awake’ olarak isimlendirilir, bunlar tipik olarak jerk benzeri hareketlerdir, uykuda periyodik hareket bozukluğuna görünüm ve dağılım olarak benzer fakat daha yoğun ve hızlıdır (14).

HBS'nin uyku üzerine ve yaşam kalitesi üzerine ciddi psikososyal bozukluklara kadar varabilen olumsuz etkisi bulunmaktadır. Uyku kalitesindeki bozukluk hastaların tıbbi destek almalarının başlıca sebebinin oluşturmaktadır. Hastalık şiddetinin artması ve uyku bozukluğunun belirginleşmesi ile sirkadiyen patern bozulup hastalık semptomları tüm güne yayılabilir (4).

2.3. Huzursuz Bacak Sendromunun genetiği

HBS'nin ailevi formları bilinmektedir, yaklaşık %50 oranında kalıtsaldır ve genellikle otozomal dominant geçişlidir. HBS 'li hastalarda aile hikayesinin olması tanıyı destekler (16). Yaklaşık olarak %63 hastada en az bir, birinci derece yakınında hastalığın olduğu görülmüştür (15). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde %53,7 çift yumurta ikizlerinde %19 oranında uyum görülmüştür. HBS genetiği komplekstir. Genom düzeyinde yapılan çalışmalarda 6 farklı gen (BTBD9, MEIS1, MAP2K5/ LBXCOR1, PTPRD, TOX3) ile alelik varyantlarının HBS gelişmesi riskini taşıdığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu genlerden 6. kromozom üzerinde BTBD9, 2. kromozom üzerinde MEIS1, 15. Kromozom üzerinde Mitojen Aktive Protein Kinaz 5 (MAP2K5)/Ladybird Homeobox Korepresör 1 (LBXCOR1) ve 9. kromozom üzerinde bir reseptör türü protein tirozin fosfataz D (PTPRD) üzerinde

toplam dört nukleotid polimorfizmi rapor edilmiştir (16,25). Bu genlerin esas işlevi embriyonik nöronal gelişim ile ilgili olmakla birlikte HBS patolojisini fonksiyonel olarak nasıl etkilediği henüz açıklanamamıştır.

2.4. Huzursuz Bacak Sendromunun Patofizyolojisi

Huzursuz bacak sendromu altı dekattan fazla zamandır tanımlanmasına rağmen, patofizyolojisi hala net değildir. Bu konuda iki major teori bulunmaktadır; demir eksikliği ve santral sinir sistemi dopamin imbalansı (17). Uzun süreli demir eksikliğinin HBS'yi şiddetlendirdiği, demir replasmanı ile semptomların iyileştiği ve beyin demir disregülasyonunun HBS patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Serebrospinal sıvı analizlerine, beyin MR ve otopsi incelemelerine dayanan çeşitli çalışmalarda HBS hastalarının beyinlerinde demir düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Sebep olarak kan beyin bariyeri düzeyinde demir transportunda bozukluk olduğu ön planda düşünülmektedir (18). Beyin için demir rezervuarının kan beyin bariyeri endotelial hücreleri olduğu ve fizyolojik ihtiyaçları karşılamak için endotelial hücrelerdeki demir rezervinin yeterli olmaması altta yatan sebep olarak ileri sürülmüştür. Bos ferritin düzeyi beyin demir düzeyinin başlıca belirleyicisidir ve HBS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (19). Aynı çalışmada gece bos ferritin düzeyi HBS'li hastalarda düşük olarak bulunmuş. Bu bulgular bos demir düzenlenmesinde farklı diurnal varyasyonun olduğunu ileri sürmektedir. Hastalık başlangıcı genç yaş olan hastalar geç başlangıçlı grup ile karşılaştırıldığında bos ferritin düzeyi daha düşük bulunmuş (19). Dopamin sentezinde hız sınırlayıcı olan tirozin hidroksilaz kofaktörü olan demire büyük oranda bağlıdır ve HBS'li hastalarda anormal dopamin metabolizmasında düşük beyin demir düzeyinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik gözlemler HBS hastalarında dopaminin santral bir rolü olduğunu göstermiştir, dopamin agonistleri ile semptomlar dramatik olarak düzelmesine rağmen dopamin antagonistleri ile kötüleşiyormuş (17).

2.5. Huzursuz Bacak Sendromunun Tedavisi

2.5.1. Non Farmakolojik Yaklaşım

Egzersiz ve iyi uyku hijeni (örneğin gündüz şekerlemelerinden kaçınmak ve düzenli uyku alışkanlığı) gibi nonfarmakolojik tedavinin etkinliğine çok az çalışmada bakılmış. Aerobik ve dirençli egzersiz antrenmanlarının HBS semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada alt ekstremitte ağırlıklı egzersiz ve haftada 3 kere 30 dakikalık koşu bandı ile yürümenin HBS semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (20). HBS semptomlarını şiddetlendirebileceği düşünülen kafein, alkol, nikotin den kaçınmaları söylenebilir. Ayrıca bazı çalışmalarda pnömotik kompresyon cihazları, akupunktur ve kızıl ötesi ışıkların faydalı olduğu düşünülüyor (4).

2.5.2. Farmakolojik Seçenekler

Dopamin Agonistleri

HBS'de kullanılan farklı farmakolojik ajanlar arasında en yaygın kullanılan dopamin agonistleridir (21). Bir Cochrane meta-analysis çalışmasında non ergo dopamin agonistlerinin, örneğin pramipeksol, ropirinol ve rotigotinin etkin olduğu gösterilmiştir. Dopamin agonistleri ilk seçenek tedavi olarak kullanılmasına rağmen, augmentasyon denilen HBS semptomlarını kötüleştirme gibi bir potansiyeli de vardır (22). Bir çalışmada sadece %25 hastanın augmentasyon göstermeden tedavi olduğu görülmüş. Bu veriler uzun süre dopamin agonistleri ile tedavi edildiklerinde hastaların yarısından azında faydalı olduğu görülmüş (22). Uzun dönem yapılan değerlendirmeler sonucunda augmentasyon gelişiminin ve tedavi etkinliğinde zamanla belirgin azalma olmasının tedavinin sınırlayıcı yanları olduğu gösterilmiştir. dopamin agonistleri alan hastaların %6-17 sinde patolojik kumarbazlık, hiperseksüalite ve aşırı alışveriş yapma isteği gibi dürtü kontrol bozuklukları olabiliyor, fakat tedavi değişimi yada doz azatılımı ile bu yan etkiler geçebiliyor (4).

HBS tedavisinde ABD ve Avrupada ilk onaylanan ilaç ropirinoldür. 0.25 mg dozda başlanıp doz iki günde bir 0.5 mg olarak arttırılabilir, 1 hafta sonunda 1 miligramı çıkarılır. İlaç yatmadan 1-3 saat önce alınmalıdır. Maximum 4 mg verilir ama önerilen doz günlük 2 miligramdır. Augmentasyon riski nedeni ile minimum efektif doz seçilmelidir. Yan etkileri; bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, diziness. Uzun salınımlı formlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (23).

Pramipeksol; bazı çalışmalarda HBS hastalarının %67 hastada, bir başka uzun dönem takip çalışmasında ise %40 hastada etkin olduğu görülmüş (24). Başlangıç dozu 0.125 mg ve önerilen saat yatmadan 2-3 saat öncedir. 0.5 mg üstü dozlarda etkinliği azalsada doz aralığı 0.125 mg ila 1 mg / gün dür (23). Sık görülen yan etkiler uyku hali (%5-56), bulantı (%12-25), insomnia (%7-16). Yan etki olarak %56 hastada gündüz uyuklama ki bunun %10 nu araba kullanırken dayanılmaz uyuku atağı şeklinde, ve %10 hastada da dürtü kontrol bozukluğu gözlenmiş. Pramipeksol böbrekler tarafından atılır ve doz ayarlaması için kreatinin klirensinin hesaplanması gerekir. Ortalama 16.5 ay sonra %42 hastada augmentasyon geliştiği rapor edilmiş (24).

Parkinson Hastalığında kullanımına ek olarak rotigotine, orta ve şiddetli derecede olan HBS hastalarında da kullanılabilir. Başlangıç dozu 1mg/gün ve haftalık 1mg/gün dozlarla artış yapılabilir. Önerilen maximum dozu 3mg/gündür (4). En sık görülen yan etkiler; patch formu ile deri reaksiyonu (22–58%), bulantı (7–19%), baş ağrısı (4.1–10.8%) ve yorgunluk (0.5–11%). Rotigotine adlı ilacın patch formu 24 saat boyunca teropatik plazma seviyesini sağlamaktadır, bu nedenle şiddetli,tüm gün semptomları olan HBS hastalarında kullanılabilir, ayrıca oral alamayan hastalarda da alternatif bir tedavidir. 185 HBS hastasının alındığı bir çalışmada 52 hafta boyunca rotigotine tedavisi ile sadece 5 hastada (%2.7) augmentasyon geliştiği görülmüş (4).

Kabergolin ve pergolide HBS tedavisinde etkinliği gösterilmiş ergo türevi DA leridir (4). Pergolidin esas olarak periyodik bacak hareketlerini ve HBS ile ilişkili uyku bozukluklarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu iki ajanın kalp kapak fibrosisi ve diğer fibrotik yan etkiler nedeni ile uzun süre kullanılmaması gerekir.

Levodopa

Levodopa bir dekarboksilaz inhibitör kompleksidir. Primer ve sekonder HBS semptomlarında çok hızlı bir rahatlama sağlayabilir (27). 30 HBS hastasını içeren bir çalışmada, levodopa ile tedavi edilirken 15 hastada (%50) öğleden sonra ve akşam ilaç çekilmesine bağlı augmentasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir. Augmentasyon ile semptomların şiddeti artıyor, başlangıç zamanı daha erken saatlere kayıyor ve anatomik olarak daha da yayılıyordu. Her ne kadar bazı çalışmalarda levodopa tedavisi ile augmentasyon %10 olarak bildirilsede, çoğu çalışmanın sonucuna göre levodopa augmentasyon açısından yüksek riskli ve gece geç verildiğinde ve sabah saatlerinde rebound semptomlara neden olmaktadır (26). Çoğu prospektif çalışmada erken kesilmesinin sebepleri; etkinlik kaybı, yan etkileri ve augmentasyondur. Sonuç olarak levodopa kullanırken HBS hastalarında tedbirli olmak gerekir ve kronik tedavi kullanımından kaçınmak gerekir (4).

Kalsiyum kanalı alfa 2- delta liğandları

Huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan üç tane alfa 2-delta liğandları bulunmaktadır; gabapentin, gabapentin enacarbil ve pregabalindir. Bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogu olmasına rağmen ve yapısal olarak GABA'ya benzemesine rağmen GABA reseptörleri ile etkileşime girmez. Voltaj etkinliktir. Kalsiyum kanallarının alfa 2 subünitine yüksek affinite ile bağlanarak nörotransmitter salınımının azalmasına öncülük eder ve postsinaptik uyarılabilirliği hafifletir. Dopamin agonistlerinin tersine dürtü kontrol bozukluğuna ve augmentasyona sebep olmaz, bu nedenle bu ilaçlar HBS tedavisinde 1.basamak tedavi olarak tercih edilebilirler. Gabapentin ağrılı ve polinöropati ilişkili HBS hastalarında özellikle faydalıdır. Yan etkiler doz bağımlıdır; orta derecede diziness, periferik ödem ve uyku hali yapabilir. Gabapentin 300 mg dozla yatmadan 2-3 saat önce yada semptomların başlangıcında alınır, haftalık olarak iyilik hali sağlanana kadar maximum 900-2000 mg /güne kadar çıkılabilir (4). Gabapentin-enacarbil bir gabapentin ön ilacıdır.

Pregabalin bir gabapentin analogudur. 8-12 haftalık bir kontrollü, randomize çift körlü bir çalışmada HBS'de etkili olduğu gösterilmiştir. Pramipeksol ve

pregabalini karşılaştıran bir çalışmada 52 hafta boyunca pramipeksol ile augmentasyon yüzdesi %6,6-9.0 iken pregabalin kullananlarda %1.7 olarak bulunmuştur. Pregabalin bu olumlu etkisine karşın baş dönmesi, intihar düşüncesi ve kilo aldırma gibi yan etkileri vardır. Buna rağmen HBS tedavisinde 1. basamak tedavi olarak yer almaktadır (4).

Opioidler

Huzursuz bacak sendromu tedavisinde uzun süreler opioidler kullanılmıştır. Her ne kadar kronik narkotik kullanımları ile ilgili kaygılar olsada diğer tedavilere yanıt alınmayan hastalarda tercih edilebilirler. Kodein, pentazosin ve meperidinin gibi düşük potens opiyatların ve orta potens opiyatlardan hidrokodon ve tramadolün orta şiddette HBS hastalarında aralıklı olarak kullanılabilir (4). Bir randomize çift kör çalışmada oksikodonun HBS hastalarında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (28). Opiyatlar 1. basamak tedavi olarak kullanılmasalarda dopamin agonistleri, alfa 2 delta ligandları ve diğer tedavilerle kombine edilerek kullanılabilirler. Bir çift kör randomize çalışmada diğer tedavilere yanıt alınmayan ciddi derecede HBS olan hastalarda kısa süreli olarak uzun salınımlı oxycodon-naloksan kullanılmış ve etkin olduğu bulunmuş (29).

Demir tedavisi

Oral demir tedavisinin düşük-normal ferritin düzeyine sahip (15-75ng/ml) HBS hastalarında faydalı olduğu istatistiksel olarak çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Bir çok araştırmacıya göre HBS hastalarında serum ferritin konsantrasyonu <75 ng/ml ise oral demir tedavisine başlanmalıdır (30).

2.6. Augmentasyon

Augmentasyon; HBS semptomlarının kademeli olarak daha erken saatlerde başlaması (erken akşam saatleri, öğleden sonra ve hatta sabah saatleri), daha şiddetli görülmesi ve semptomların üst ekstremitelere ve gövdeye yayılması durumudur. İlk olarak 1196 yılında Allen ve Early tarafından tanımlanan augmentasyon, bazen 24

saat boyunca semptomların devam etmesine neden olan HBS tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir komplikasyonudur (31). Augmentasyon dopamin agonistleri, carbidopa/levodopa gibi dopaminerjik ilaçların kronik kullanımı ile görülebilir, opioidler ve antiepileptik ilaçların kullanımı ile görülmemiştir. HBS hastaları tedavi, başlangıcına göre daha kötü olduklarını ifade ederler. Augmentasyon en sık olarak tedavi başlangıcından sonraki 6 ayda ortaya çıkar fakat tedavinin herhangi bir döneminde de görülebilir.

2.7. Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor (ET) yetişkinlerde görülen en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir ve en sık görülen tremor çeşididir (39). En önemli özelliği kollar ve elleri tutan boyun, ses ve çeneye yayılabilen kinetik ve postural tremor karakterinde ve 4-12 hrz lik bir termordur. ET hastalarında, her iki üst ekstremitede (%95), daha az sıklıkla baş (%34), yüz (%5), dil (%7), ses (%12), gövde (%5) ve alt ekstremitede (%30) tremor görülür. Tremor sıklıkla kollarda başlar, genellikle simetriktir. Hafif asimetric olabilir ancak hastaların yaklaşık %15'inde ilk olarak dominant elde ortaya çıkabilir. Tremor amplitüdü zamanla artar ve yazı yazma, su içme, yemek yeme, giyinme, vücut bakımı, araba kullanma ve konuşmada güçlük ortaya çıkar (40). Duygusal stres, heyecan, fiziksel yorgunluk, vücut sıcaklığındaki artma veya azalma, ekstremitelerdeki ağrılı durumlarda tremorda artma görülebilir. Bazı hastalarda kahve ve çay içilmesi, sigara kullanımı ve açlık tremoru kötüleştirir (41).

Bir popülasyon çalışmasında ET prevalansı direkt nörolojik muayene dayanarak 40 yaşın üzerine %4, 65 yaşın üzerinde %6 olduğu tahmin edilmiştir. Erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenmektedir. Yaşlı ve genç popülasyonda prevalans %1 ile %22 arasında değişebilmektedir. Semptomlar herhangi bir yaşta başlayabilir ve vakaların yaklaşık %5'inde çocukluk döneminde başlar. İnsidans yaşla birlikte belirgin şekilde yükselir ve en yüksek prevalans 60 yaşından sonra ortaya çıkar (37).

Etyolojik faktörler tam olarak bilinmesede çevresel ve genetik faktörlerin rol oynayacağı çalışmalarda gösterilmiştir. Genetik ve çevresel faktörler birbirinden

bağımsız olmayabilir, örneğin çevresel faktörler altta yatan hassas genotipleri tetikleyebilir (39). Hastalık kısmen genetikdir. Birçok aile otozomal dominant patern gösterir ve birkaçında kromozom 2p,3q ve 6p üzerinde bağıntı gösterilmiştir. Şuana kadar ET genleri tespit edilememiştir. Bu muhtemelen fenokopiler, tam olmayan penetrans, bileneal kalıtım ve diğer kalıtım modları nedeniyledir (42).

Yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına oranla ET hastalarında aile öyküsü daha sık görülmüştür ve aile öyküsünün olması ET'de en büyük risk faktörüdür, bu risk çeşitli çalışmalarda oldukça değişken olmasına rağmen aile öyküsü olma riski %17.4 - %100 arası bulunmuştur (38). Ancak tamamen kalımsal değildir, pek çok hastada sporadik ET'de görülür. Louis ve arkadaşları bazı çevresel faktörlerin katkısından bahsetmiş ve birkaç olası risk faktörünü öne sürmüştür. Özellikle pestisit, merkur, beta- karbelin alkaloid gibi insanda ET'ye benzer aksiyon tremorunu indükleyen toksinler. Ayrıca manganez ve solentler gibi diğer toksinlerde tremoru indükleyebilir (38).

Çeşitli ilaçlar ET'ye benzer simetrik aksiyon tremoru yapabilir; bunlar arasında lityum, valproik asit, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, beta adrenerjik agonistler, efedrin, teofilin, kortikosteroidler, siklosporin ve nöroleptikler yer alır. Hipertiroidizm ET'yi taklit eden simetrik tremora neden olabilir (45).

ET'nin patofizyolojisi bilinmemektedir. Bir çok çalışmada ET'nin Guillain-Mollaret üçgeninde (rubral nükleus, olivar nükleus ve serebellum)oluşan anormallikler nedeniyle ortaya çıktığına dair destekleyici veriler elde edilmiş ve tremorun inferior oliveden köken alıp olivoserebellar ağ ile yayılan intrinsik osilasyonlardan kaynaklandığını öne sürülmüştür (44). PET ve MR spektroskopi çalışmaları da serebellumda metabolik anormalliklerin varlığına işaret etmektedir. Postmortem incelemeler iki ET tipi ile patolojik heterojenite gösterir: torpedolar (purkinje hücre aksonunun nörofilament ile dolu şişkinliği) ve purkinje hücre kaybı dahil serebellumda dejeneratif değişiklikler gösterenler. Lokus seruleustaki noradrenerjik nöronlar serebelluma projeksiyon yapar ve purkinje hücreleri ile sinaps oluşturur. Bu da serebellum ve bunun çıkış traktuslarının bu hastalık için ortak nihai yollar olabileceğini düşünmektedir (42). Klinik, nörogörüntüleme ve hayvan

çalışmalarından elde edilen çeşitli veriler ET'nin oluşumu ve yayılımında serebellumun yer aldığını göstermektedir (43).

ET'ye sıklıkla özellikle yaşlı hastalarda, dinlenme sırasında da tremor varsa parkinsonizm olarak yanlış tanı konulur. Ama rijidite ve bradikinezinin olmaması ve parkinsonizmde görülen mikrografi şeklinde el yazısının tersine büyük, düzensiz ve titrek el yazısının bulunması ile ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir. Ekstremiteleri veya boynu etkileyebilen distonik tremor esansiyel tremordan distonik, kas hipertrofisi ve ağrı sayesinde ayırt edilebilir. Serebeller konuşma ve nistagmus olmaması ET'yi spinoserebeller ataksiden ayırt eder. Klinik hikayede hipertiroidizm, lityum veya valproat gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. En zor ayırt edici tanı hafif ET ile artmış fizyolojik tremor arasındadır (42).

2.7.1. Esansiyel Tremorun Tedavisi

Esansiyel tremor tedavisinde tek başına veya kombine olarak kullanılan beta blokörler ve pirimidon en etkili farmakolojik terapilerdir. Propranolol 360 mg /gün ve pirimidon 1500 mg/gün kadar yüksek dozlarda kullanılabilir, ancak etkinliği genellikle düşük dozlarda çıkar. Bu ilaçlar tremor amplitüdünü %30-70 oranında azaltır ancak tremor hafif değilse tremoru tamamen geçirmeleri zordur. Kullanılan diğer ajanlar arasında topiramet, gabapentin ve benzodiyazepinler (alprazolam ve klonazepam) vardır. Yüksek frekanslı talamik sitümlasyon tremorun şiddetini belirgin ölçüde azaltır ve ağır farmakolojik olarak dirençli tremorda tercih edilen tedavi olarak sterotaktik talamatominin yerini almıştır (42).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma tipi: Retrospektif çalışma

Etik kurul onayı alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğinde 2005 ile 2014 yılları arasında HBS tanısı konulan hastaların dosyaları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalığın kaç yıldır var olduğu, aktif sigara içiciliği, sigara paket yıl sayısı, hayatının bir döneminde sigara içip içmedikleri, bırakanların ise kaç yıl önce bıraktıklarına dair bilgiler detaylı şekilde bakıldı. Dosyalarında eksik bilgi olan hastalara telefon ile ulaşılarak gerekli bilgiler tamamlanmaya çalışıldı. Kontrol grubu ise istatistik verilere uygun yaş ve cinsiyet uyumlu, sigara içme ile ilişkisi olmadığı araştırmalar sonucunda saptanmış olan esansiyel tremor hastaları ve hareket bozukluğu hastalığı olmayan hastalardan seçildi. Toplamda 60 HBS hastası, kontrol grubu olarakta; 60 ET ve 60 kontrol hasta dosyası tarandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında dağılım normal olduğunda ortalamalar yönünden farkın önemliliği varyans (ANOVA) analizi testi ile dağılım normal olmadığında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğinde 2005 ile 2014 yılları arasında muayene olan hasta dosyalarından 60 tane HBS hastası rastgele seçildi. Bu hastaların cinsiyet ve yaş ortalamasına uygun olarak aynı sayıda esansiyel tremor hastaları ve kontrol grubu hastaları seçildi.

Tablo 4: Deneklerin sayısı

	sayı	yüzde
HBS	60	33,3
ET	60	33,3
kontrol	60	33,3
Total	180	100,0

Tablo 5: Deneklerin cinsiyet dağılımı

HBS, ET ve kontrol	sayı	yüzde
Erkek	25	41,7
Kadın	35	58,3
Total	60	100,0

Yukardaki tablolarda görüldüğü üzere denekler içinde 25'er erkek hasta (%41.7), 35'er kadın hasta (%58.3) bulunuyordu (Tablo 4,5).

Çalışmamıza alınan tüm katılımcıların yaşları incelendiğinde; yaşları minimum 30, maximum 85 olarak saptandı. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere HBS hastaların ortalama yaşı 54.75, ET hastalarının yaş ortalaması 58.97, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 56.76 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak yaşlar arasında anlamlı fark bulunmadı (p değeri; 0,210) (Tablo 6).

Tablo 6: Deneklerin yaş dağılımı

	sayı	ortalama yaş	standart sapma	minimum	maximum	p değeri
HBS	60	54,75	12,549	30	84	0,210
ET	60	58,97	13,137	30	84	
Kontrol	60	56,57	13,485	32	85	
Total	180	56,76	13,104	30	85	

Tüm katılımcıların eğitim yıllarına baktığımızda HBS hastalarının median eğitim yılı 11, ET hastalarının median eğitim yılı 11 ve kontrol grubunun ise 10 yıl olarak hesaplandı. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere gruplar arasında tamamladığı eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri; 0,214) (Tablo 7).

Tablo 7: Deneklerin tamamladığı eğitim yılı

	sayı	standart sapma	median eğitim yılı	p değeri
HBS	60	4,221	11,00	
ET	60	5,663	11,00	
Kontrol	60	5,033	10,00	0,214
Total	180	5,030	11,00	

Tablo 8’de görüldüğü üzere HBS ve ET grubu hastalarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri; 0,578) (Tablo 8).

Tablo 8: HBS ve ET hastalarının hastalık süreleri

Hasta Kontrol	ortalama	Standart sapma	P değeri
HBS	13,62	11,735	0,578
ET	17,06	15,726	
Total	15,32	13,905	

Katılımcıların günlük kullanmış olduğu sigara sayısı, sigara içmiş olduğu yıl ile çarpılarak paket yıl hesaplaması yapıldı. İstatistiksel analiz yapıldığında HBS hastalarında ortalama paket yıl sayısı 11.77, ET hastalarında 10.55, kontrol grubunda ise 10.71 olarak hesaplandı. Paket yıl hesaplamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değeri; 0,147) (Tablo 9).

Tablo 9: Paket yıl sayısı

	ortalama paket yıl	standart sapma	p değeri
HBS	11,77	14,357	0,147
ET	10,55	18,691	
kontrol	10,71	23,383	
Total	11,00	19,092	

Çalışmaya alınan tüm deneklerin aktif sigara içiciliğine bakıldığında HBS hastalarının 23'ü (%38,3), ET hastalarının 13'ü (%21,7), kontrol grubunun ise 16'sı (%26,7) aktif olarak sigara içiyordu. İstatistik olarak hesaplandığında aktif sigara içiciliği açısından denekler arasında anlamlı fark bulunmadı (p değeri 0,118) (Tablo 10).

Tablo 10: Aktif sigara içiciliği

AKTİF İÇİCİLİK		HBS	ET	kontrol	total	p değeri
EVET	Sayı	23	13	16	52	0,118
	Yüzde	%38,3	%21,7	%26,7	%28,9	
HAYIR	Sayı	37	47	44	128	
	Yüzde	61,7%	78,3%	73,3%	71,1%	

Önceden sigara içip bırakmış olanlar ve halihazırda sigara içenler çalışmamızda sigara içmiş olarak değerlendirildi ve bu şekilde istatistik analiz yapıldığında HBS hastalarının 36'sı (%60), ET hastalarının 22'si (%36,7) ve kontrol grubunun 24'ü (%40) sigara içmiş olduğu görüldü. Pearson Chi-square testi ile istatistik analiz yapıldığında p değeri 0,021 bulundu ve bu değer anlamlı idi. HBS hastaları anlamlı olarak ET ve kontrol grubuna göre daha fazla sigara içmiş olarak bulundu (Tablo 11).

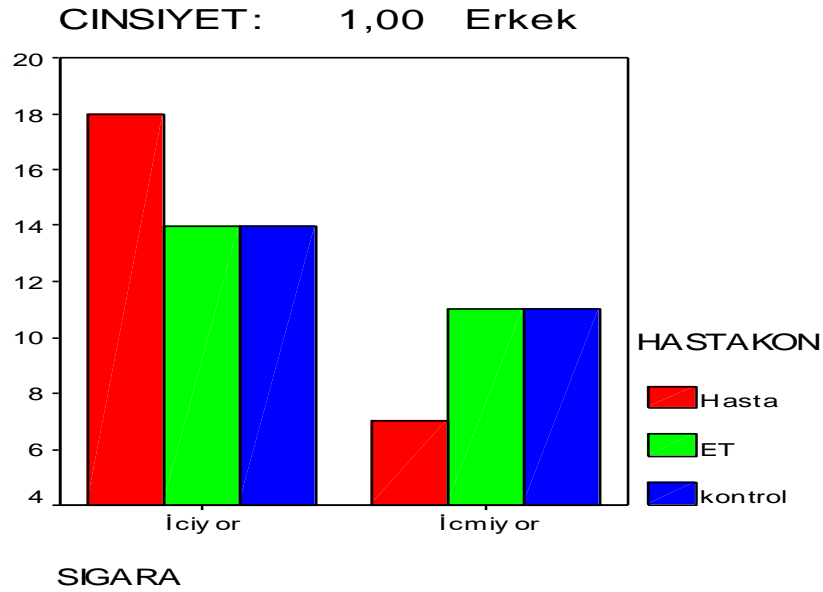
Tablo 11: Deneklerin sigara içmiş olma durumları

SİGARA		HBS	ET	kontrol	Total	p değeri
İÇMİŞ	Sayı	36	22	24	82	0,021
	Yüzde	%60,0	36,7	40,0	45,6	
İÇMEMİŞ	Sayı	24	38	36	98	
	Yüzde	%40,0	%63,3	%60,0	%54,4	

Bu istatistiksel farkın cinsiyetler arasında bir anlamı varmı diye baktığımızda; HBS'li erkeklerin %24'ü, ET'li erkeklerin %18,7'si ve kontrol grubu erkeklerin ise %18,7'si hayatının belli bir döneminde sigara içmiş olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değeri; 0,407) (Tablo 12, Şekil 1).

Tablo 12: Erkek cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları

SİGARA		Hasta Kontrol			Total	P değeri
		Hasta	ET	kontrol		
İÇMİŞ	Sayı	18	14	14	46	0,407
	yüzde	%24,0	%18,7	%18,7	%61,3	
İÇMEMİŞ	Sayı	7	11	11	29	
	Yüzde	%9,3	%14,7	%14,7	%38,7	

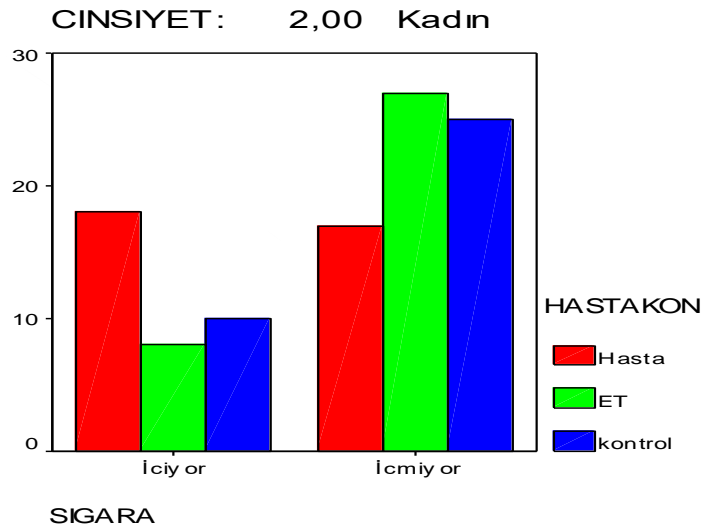


Şekil 1. Erkek cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları

Kadın cinsiyette sigara içmiş olma durumu HBS'li kadınlarda %51,4, ET'li kadınlarda %22,9 ve kontrol grubu kadınlarında %28,6 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak bu değerler anlamlı bulundu (p değeri; 0,029). HBS'li kadınlar ET ve kontrol grubu kadınlarına göre önceden daha fazla sigara içmişlerdi (Tablo 13, Şekil 2).

Tablo 13: Kadın cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları

SİGARA		HastaKontrol			Total	P değeri
		Hasta	ET	kontrol		
İÇMİŞ	Sayı	18	8	10	36	0,029
	yüzde	%51,4	%22,9	%28,6	%34,3	
İÇMEMİŞ	Sayı	17	27	25	69	
	Yüzde	%48,6	%77,1	%71,4	%65,7	



Şekil 2. Kadın cinsiyetler arasında sigara içmiş olma durumları

Önceden sigara içenlerin sigarayı kaç yıl önce bıraktıklarına bakıldığında ise aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü (p; 0,852) (Tablo 14).

Tablo 14: Sigarayı kaç yıl önce bırakmış

	ortalama yıl	standart sapma	p değeri
HBS	13,81	10,242	0,852
ET	17,85	13,242	
kontrol	16,00	12,506	
Total	15,80	11,651	

Sigara içmiş ve içiyor olmak ile cinsiyetler arasında anlamlı fark olup olmadığı da incelendi ve aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere grular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değeri; 0,109). Fakat ET hastalarında ve kontrol grubu erkeklerde önceden ve halihazırda sigara içme durumu istatistiksel olarak kadınlara göre daha fazlaydı ve bu fark anlamlıydı (esansiyel tremor hastalarında; p değeri 0,009 - kontrol grubunda p değeri 0,033) (Tablo 15).

Tablo 15: Cinsiyet ve sigara arasındaki ilişki

				SİGARA		Total	P değeri
				İÇMİŞ	İÇMEMİŞ		
HBS	Cinsiyet	Erkek	Sayı	18	7	25	0,109
			Cinsiyet içindeki yüzdesi	72,0%	28,0%	100 %	
			Sigara içindeki yüzdesi	50,0%	29,2%	41,7%	
	Kadın	Sayı	18	17	35		
		Cinsiyet içindeki yüzdesi	51,4%	48,6%	100%		
		Sigara içindeki yüzdesi	50,0%	70,8%	58,3%		
Total	Sayı	36	24	60			
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	60,0%	40,0%	100,0%			
	Sigara içindeki yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%			
ET	Cinsiyet	Erkek	Sayı	14	11	25	0,009
			Cinsiyet içindeki yüzdesi	56,0%	44,0%	100,0%	
			Sigara içindeki yüzdesi	63,6%	28,9%	41,7%	
	Kadın	Sayı	8	27	35		
		Cinsiyet içindeki yüzdesi	22,9%	77,1%	100,0%		
		Sigara içindeki yüzdesi	36,4%	71,1%	58,3%		
Total	Sayı	22	38	60			
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	36,7%	63,3%	100,0%			
	Sigara içindeki yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%			
KONTROL	Cinsiyet	Erkek	Sayı	14	11	25	0,033
			Cinsiyet içindeki yüzdesi	56,0%	44,0%	100,0%	
			Sigara içindeki yüzdesi	58,3%	30,6%	41,7%	
	Kadın	Sayı	10	25	35		
		Cinsiyet içindeki yüzdesi	28,6%	71,4%	100,0%		
		Sigara içindeki yüzdesi	41,7%	69,4%	58,3%		
Total	Sayı	24	36	60			
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	40,0%	60,0%	100,0%			
	Sigara içindeki yüzdesi	100%	100,0%	100,0%			
Total	Cinsiyet	Erkek	Sayı	46	29	75	
			Cinsiyet içindeki yüzdesi	61,3%	38,7%	100,0%	
			Sigara içindeki yüzdesi	56,1%	29,6%	41,7%	
	Kadın	Sayı	36	69	105		
		Cinsiyet içindeki yüzdesi	34,3%	65,7%	100,0%		
		Sigara içindeki yüzdesi	43,9%	70,4%	58,3%		
Total	Sayı	82	98	180			
	Cinsiyet içindeki yüzdesi	45,6%	54,4%	100,0%			
	Sigara içindeki yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%			

Eğitim yılı ile siğara içiciliği arasında istatistiksel analiz yapıldı, siğara içenlerde tamamladığı eğitim yılı ortalama değeri 10,77, siğara içmeyenlerde tamamladığı eğitim yılı ortalama değeri 9,39 olarak bulundu. Bu değerler arasında anlamlı olarak fark saptanmadı, p değeri 0,085 (Tablo 16).

Tablo 16: Tamamladığı eğitim yılı ve siğara içme durumu

Sigara	Tamamladığı eğitim yılı ortalama değeri	Sayı	standart sapma	P değeri
İçiyor	10,77	82	4,492	0,085
İmiyor	9,39	98	5,382	
Total	10,02	180	5,030	

Kanda ferritin düzeyi HBS hastalarının 39'unda, ET hastalarının sadece 1'inde ve kontrol grubunda 3 kişide bakılmıştı, bu sebeple istatistiksel analiz yapılamadı fakat HBS hastalarında kanda ferritin ortalama değeri 63,97 olarak saptandı.

Tüm deneklerin kanda B12 düzeylerine bakıldı, B12 değeri 200 pg/ml altındaki değerler düşük olarak kabul edildi. HBS hastalarının %33,9'unda, ET hastalarının %62,5 2'inde, kontrol grubunun ise %22,2'sinde B12 düzeyi 200 pg/ml den düşük olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, p değeri 0,003. Bu anlamlı farkın esansiyel tremor hastalarında B12 düzeyinin düşük olmasından kaynaklandığı görüldü (Tablo 17).

Tablo 17: B12 vitamin değerleri

B12 VİTAMİN		Hasta	ET	kontrol	Total	P
>200 pg/ml	sayı	39	15	14	68	0,003
	yüzdesi	66,1%	37,5%	77,8%	58,1%	
<=200 pg/ml	sayı	20	25	4	49	
	yüzdesi	33,9%	62,5%	22,2%	41,9%	

5. TARTIŞMA

5.1. HBS ve sigara

Huzursuz Bacak Sendromu ve Parkinson hastalığı patogeneziinde nigrostriatal dopamin disfonksiyonunun rol oynadığı ve tedavi olarak her iki hastalıktada dopamin agonistlerinin kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca PH'nda sigara içmenin daha az sıklıkta olduğu biliniyor, bizim bu çalışmamızda asıl amacımız aynı patogenezi ve tedaviyi paylaşan bu hastalıklardan HBS'de de sigara içme sıklığı azalmış mı diye bakmaktı. Biz bu sebeple HBS olan hastaların yaşına, cinsiyetine, tamamladığı eğitim yılına, hastalık süresine, önceden sigara içip içmediğine, sigarayı kaç yıl önce bıraktığına, aktif sigara içiciliğine ve paket yıl sayısına dosyalarından retrospektif olarak baktık. Ayrıca HBS ile ilişkili olduğu düşünülen kanda ferritin ve B12 vitamin düzeylerinede baktık. Kontrol grubu olarak aynı sayıda esansiyel tremor hastaları ve nöroloji polikliniğine gelen hareket bozukluğu olmayan hastalar alındı. Esansiyel tremor hastalarının alınma sebebi daha önceden yapılan çalışmalarda esansiyel tremor ile sigara arasında bir bağlantı bildirilmemiş olmasıydı.

Birkaç çalışmada sigaranın nörodejeneratif hastalıklar üzerine koruyucu etkisi belirlenmiştir, örneğin PH ve multi sistem atrofi gibi. Tütünde nöron koruyucu birçok faktör olarak çoğu çalışma nikotinin farklı deneysel sistemlerde toksinlerin dejeneratif etkilerine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Nikotin ön tedavisi istikrarlı bir şekilde kültür hücrelerinde (nörotoksinle indüklenen, nigral dopamin içeren nöronların dejenerasyonu dahil) eksitoksin maruziyetinin kötü etkilerini azaltıyor. Sıçanlar ve farelerde nikotin 1-methyl- 4-phenyl-1,2,3,6 – tetrahydropyridin (MPTP) ve methamphetamine gibi parkinsonizmi indükleyen nörotoksinlere karşı muhtemelen nörotropik faktör seviyesini arttırarak koruyucu olabilir (39).

Ishikawa ve Miyatake'nin çalışmasında erken başlangıçlı altı PH'da sigara içmenin tremoru, rijiditeyi, bradikineziyi, yürüme bozukluğunu azalttığı görülmüş. Bu etkiler 10-30 dakika sürüyor ve off döneminde parkinsonizm semptomlarını rahatlatıyor denmiş. Striatumdaki nikotinik ach reseptörlerinin nikotin aracılığı ile

stimülasyonunun PH'da semptomatik tedavi ve nöron koruyucu stratejisi olabilir diye söylenmiş (46).

İtalyada yapılan bir olgu sunumunda 74 yaşında, 6 yıldır HBS'si olan ve 40 yıldır günlük 25-30 tane sigara içen bir hastaya varenicline adında bir ilaç 12 haftalık bir tedavi olarak uygulanmış. Alfa 4 beta 2 nikotinik asetilkolin reseptörünün (nAChR) parsiyel agonisti olan varenicline adlı ilacın nikotinik çekilme semptomlarını ve sigara içme arzusunu azalttığı biliniyormuş. Bu tedavi ile HBS semptomlarında parsiyel ama belirgin iyileşme sağlanmış, semptomlar ılımlı ve seyrek olmaya başlamış. Ayrıca varenicline tedavisi ile gece semptomlarında da belirgin iyileşme olmuş. Bu çalışmada nikotinik parsiyel ağıonistin dopamin salınımını stimüle ettiği ve böylece HBS üzerinde pozitif bir etkiyi indüklediği düşünülmüş. Sonuç olarak sigara içme ile nikotik stimülasyonun HBS'yi azalttığını görmüşler (47).

Tam aksine ABD'de yapılan bir başka anket çalışmasında; ortalama yaşı 49 olan toplam 1506 kişi ile telefonla görüşülerek HBS semptomları sorgulanmış. HBS kriterlerini sağlayan hastaların yüzdesi %9.7 olarak bulunmuş ve bu hastaların %15'i bir haftada birkaç gece rahatsız edici semptomlara sahipmiş. %8'i ise bu hissiyatın neredeyse her gece olduğunu söylemiş. Sigara içen hastalarda ise HBS semptomu bildirme oranı daha fazla bulunmuş (48).

Huzursuz Bacak Sendromuna ait bir prevelans çalışmasında HBS'nin anlamlı ve pozitif olarak obezite, komorbidite, sedanter hayat tarzı ile ve o anda sigara içme ile ilişkili olduğu söylenmiş. Ama diğer faktörlere göre analiz düzelttiğinde HBS ile sigara içme ve sedanter hayat tarzı ilişkisi zayıflamış. Ayrıca HBS yi kötüleştiren ya da başlatan faktör olarak bahsedilen kafein tüketimine ait kanıtın az oluşu ve şu ana kadar hiçbir çalışmanın anlamlı pozitif bir ilişki bulmadığını ve bu prevelans çalışmasında da herhangi bir ilişki bulunmadığı söylenmiş. Sonuç olarak bu çalışmada diğer faktörlere göre analiz düzelttiğinde HBS anlamlı olarak sigara ile ilişkili bulunmamış, ancak univariate analizde pozitif bir ilişki olduğu görülmüş (49).

1985 yılında Mountfield JA 50 yıl boyunca günde 25 tane sigara içen 75 yaşındaki bir kadında sigaranın aniden kesilmesi ile HBS semptomlarında gerileme olduğunu görmüş (46). Yine 1997 yılında Lavigne ve ark. tarafından 2019 Kanadalı yetişkinde yapılan bir çalışmada genel olarak sigara içme oran %36 olarak

bulunmuş ve sigara içenler ve içmeyenler arasında HBS prevalansı açısından anlamlı fark saptanmamış (50).

Bir başka epidemiyolojik, uyku kalp sağlığı çalışmasında ise 3254 yetişkinde HBS ve kardiyovasküler hastalık ilişkisine bakılmış. Buradaki hastalardan HBS olan ya da olmayanlar arasında sigara içen yada daha önceden içmiş olanların yüzdesi farklı değilmiş (46).

Litaratürlerden görüldüğü üzere HBS ile sigara arasındaki ilişki net değil, bu sebeple bizde bu konuyu merak ederek bu çalışmayı planlanlamıştık.

Bizim çalışmamızda aktif olarak sigara içenlerin sayısı, paket yıl sayıları, önceden sigara içmiş ve hali hazırda sigara içenlerin sayısı (sigara içmişler olarak adlandırıldı) HBS hastalarında diğer iki grup katılımcılarına göre yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak analiz edildiğinde sadece sigara içmiş olanların (önceden ve halihazırda içenler) sayısı anlamlı olarak HBS hastalarında yüksek olduğu saptandı. Paket yıl sayıları ve aktif içicilik arasında ise anlamlı fark bulunmadı. HBS hastalarının 36'sı (%60), ET hastalarının 22'si (%36,7) ve kontrol grubunun 24'ü (%40) önceden sigara içmiş olarak bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri; 0,021). Önceden sigara içip bırakanların ise sigarayı kaç yıl önce bıraktıkları yıl açısından anlamlı fark bulunamadık.

Bizim buduğumuz bu ilişki bazı çalışmalar ile uyumlu idi, örneğin Almanya'nın Pomeranya merkezinde yapılan genel popülasyon çalışmasında hastaları 20-59 yaş ve 60-79 yaş olarak ayırmışlar. HBS için önceden sigara içmiş olmak ve hala sigara içiyor olmak 20-59 yaş arasında anlamlı bir risk faktörü iken 60-79 yaş arasında bu riski anlamlı bulmamışlar (57). Tam aksine Kayseride prevalans üzerine yaşlılarda yapılan kesitsel bir çalışmada HBS; metabolik hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, depresyon, kronik böbrek yetmezliği, sigara, fiziksel hareketsizlik, yüksek serum kolesterolünün hepsi ile ilişkili bulunmuş (51).

Kendi çalışmamızda bulduğumuz ve istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olan sigara içmiş olmanın HBS'li hastalarda kadın ve erkek ayırımına baktığımızda ise; kadın HBS'lilerde sigara içmiş olmanın diğer grup kadın içicilere göre oranı anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük. (p değeri; 0,029).

Sudii Arabistan'da yapılan bir prevelans çalışmasında tam tersi olarak HBS'li erkekler daha çok sigara içiyor olarak bulunmuş, ancak multivaryant analiz kullanıldığında bu analizleri çürümüş. HBS nin erkeklerde sık olmasının sebebi erkeklerin daha sık sigara içiyor olmaları olabilir denmiş. Aynı çalışmada halen ve daha önce sigara içme ile HBS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Bu çalışmada sigara içme ile HBS arasında anlamlı fark olduğunu göstermişlerse de bu multivariyant analiz yaptıklarında bu ilişkinin anlamsız olduğunu görmüşler. ile anlamsız olarak bulunmuş (52).

Çalışmamızda HBS hastalarında ortalama paket yıl sayısı 11.77, ET hastalarında 10.55, kontrol grubunda ise 10.71 olarak hesaplandı ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yetişkinlerde yapılan bir prevelans çalışmasında HBS hastalarının sigara içip içmediklerine de bakılmış. Bu çalışmada HBS kliniğine göre hastaları 2 gruba ayırmışlar. 1.grupta hiç veya nadiren semptomu olanlar, 2.grupta ise arada-sırada semptomu olan HBS hastaları varmış. 1.grupta sigara içme yüzdesi %24 iken, 2.grupta %35 olarak bulunmuş ve hiç veya nadiren semptomu olanlarda sigara içme açısından anlamlı fark bulunmamış ama arada-sırada sigara içen grupta sigara içme anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Odds ratio hesaplarına göre şu an sigara içenlerde HBS 1,71 kat daha sık, her hangibir zaman sigara içmiş olanlarda HBS 2,25 kat daha sıkılmış. Erkekler için bu oranlar 1,20 ve 2,02; kadınlar için 2,25 ve 2,65 bulunmuş. Sonuç olarak günde en az bir paket sigara içen bireylerde HBS semptomları açısından anlamlı bir ilişki bulmalarına rağmen, az sigara içenlerde bu ilişkiyi bulamamışlar (53).

Biz çalışmamızda aktif sigara içiciliğine de baktık ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p değeri 0,118).

Mersin'de ortalama yaşı 40.48 olan 3234 hasta ile popülasyona dayalı bir çalışma yapılmış. Bu hastalarla yüzyüze, kapıdan kapıya görüşme yapmışlar. HBS tanısı alan hastaların 46'sı (%44.7) sigara içiyormuş, bunlardan 34'ü (%73.94) günde ondan fazla sigara içiyormuş. Kontrol grubunda ise sigara içme oranı %30.1 bulunmuş. Aktif sigara içenlerin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve günde ondan fazla sigara içenlerin HBS olma ihtimalinin daha fazla olduğunu görmüşler (54).

İzlanda ve İsveçte yapılan bir prevelans çalışmasında polikliniğe gelen 40 yaş üstü, HBS IRLSS kriterlerini karşılayan hastalardan yapılan bir çalışmada daha önceden ve halen sigara içenlerde hiç sigara içmemişlere göre HBS daha yaygın bulunmuş. Ama sigara sayısı ile HBS prevelansı arasında ilişki bulunmamış. HBS'li kişiler aynı zamanda çevresel sigara dumanına daha fazla maruz kalmışlar. Sonuç olarak HBS ile sigara arasında güçlü bir ilişki bulunmuş (55). Biz ise HBS ile aktif sigara içiciliği arasında değil, önceden sigara içmiş olmak ile HBS arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

HBS hastalarında gece sigara içme oranına bakan bir çalışmada; 100 HBS hastası ve 100 kontrol grubu alınmış. Hastalardan 12 si, kontrol grubunun ise 2 si gece sigara içiyormuş. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Fakat gündüz sigara içme açısından aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamış (56). Biz çalışmamızda gündüz ve gece sigara içme durumuna bakmadık.

5.2. HBS hastalarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumu

Çalışmaya aldığımız hastaların yaş ortalaması 54,75'ti. Kadınların sayısı 35 (%58.3), erkeklerin sayısı 25'ti (%51.7). Hastalarımızın yaş ortalaması ve kadın ağırlıklı olması literatür ile uyumlu idi. Mersinde yapılan bir prevelans çalışmasında da hastaların yaş ortalaması 43.28, kadınlarda HBS prevelansının yüzde 3.9, erkeklerde ise yüzde 2.45 olduğunu ve aradaki oranın 1.6/1 olduğu yazılmıştır (54). Bir başka prevelans çalışmasında HBS prevelansı 6. dekatta pik yapacak şekilde yaşlılarda ve kadınlarda daha yüksek bulunmuş (49).

Bizim çalışmamızda tamamladığı eğitim yılı açısından HBS'li hastalar ile çalışmamıza alınan diğer katılımcılar arasında anlamlı fark yoktu.

Huzursuz bacak sendromu ile eğitim yılı arasındaki ilişki net değil, literatürde genellikle düşük eğitim yılı ile ilişkili bulunmuş. Örneğin Mersin'de 3234 hasta ile populasyona dayalı bir çalışma da, hastalarla yüzyüze, kapıdan kapıya görüşme yapmışlar. HBS hastaların eğitim yılı ortalamasını ise 5.57 olarak bulmuşlar (54). Trabzonda yapılan bir çalışmada yine kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek ve hastalarda eğitim yılı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuş (58). Bir başka çalışmada da düşük eğitim durumu ile HBS arasında anlamlı ilişki bulunmuş (57).

5.3. Serum ferritin ve B12 vitamini düzeyleri

Bizim çalışmamızda esansiyel tremor ve kontrol grubunda kanda ferritin düzeyi ölçümünün az sayıda hastada yapılmasından dolayı ferritin düzeyi açısından istatistiksel analiz yapılamadı. Çalışmamızda 60 HBS hastasının 39'unda (%65) ferritin ortalama değeri 63.97 olarak bulundu. Demir eksikliği anemisinin HBS için risk faktörü olduğu, periferik ve serebral demir eksikliğinin HBS patogeneğinde olası bir nedensel faktör olduğu düşünülürse bizim HBS hastalarındaki bu değer oldukça iyiydi.

Litaratüre baktığımızda İzlanda ve İsveç'te yapılan çok merkezli bir prevelans çalışmasında serum ferritin değerleri HBS semptomları ve şiddeti ile güçlü olarak negatif korelasyona sahip ve düşük serum ferritin değerlerinin HBS semptomlarının artışı öngörmekte kullanılabilir olduğu söylenmiş. Bu çalışmada ferritin değerleri HBS hastalarında, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Fakat merkeze, cinsiyete, yaşa ve sigara içme oranına göre düzeltilince HBS deki ferritin değerindeki anlamlılık sınırda olmuş (55).

Trabzon da yapılan bir çalışmada da ferritin ile HBS arasında anlamlı ilişki bulunmuş, fakat erkeklerde bu ilişki anlamlı değilmiş. Bu çalışmada 50 yaş altındaki HBS'li kadınlarda yaşlı kadınlara göre ferritin anormallikleri daha fazla bulunmuş. Ferritin ileri yaşta artsa da, HBS prevelansında değişiklik olmuyor çünkü ferritindeki artış her zaman normal veya artmış demir yükünü göstermez, yaşlanma ve inflamatuvar hastalıklarda da serumda ferritin düzeyi değişebilir denilmiş (58).

ABD'de çocuk ve yetişkinlerde yapılan bir HBS çalışmasında demir eksiliği HBS'li çocuklarda sıklıkla bildirilmiş. Hayvan çalışmaları göstermiş ki gelişimsel demir eksikliğinin etkileri yetişkinlikte düzeltilse bile risk artışı devam ediyor. Bu nedene çocuklukta demir eksikliği anemisi olmasının yetişkinlikte HBS riskini arttırdığı vurgulanmış (59).

Çalışmamızda kanda B12 vitamin düzeyinde baktık, 200 pg/ml altındaki değerler düşük olarak kabul edildi. HBS hastalarımızın %33,9'unda, ET hastalarının %62,5'inde, kontrol grubunun ise %22,2'sinde B12 düzeyi 200 den düşük olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri 0,003). Bu

anlamli farkin ET hastalarında B12 vitamin düzeyinin daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü.

Litaratüre baktığımızda, Mersin’de yapılan bir çalışmada HBS ve B12 vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış. Fransa’dan yazılan bir olgu sunumunda 77 yaşındaki kadın hastanın üst ve alt ekstremitesinde subakut başlangıçlı postural ve kinetik tremoru varmış. Bu hastada tremorun B12 vitamin eksikliğine bağlı olduğu anlaşılmış, replasman tedavisi ile de tremoru düzelmiş (60).

5.4. Esansiyel tremor ve sigara

Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı arasında muhtemel bir bağlantı ortaya atılmış, bazı ET hastalarında sonradan PH’lığında gelişebileceği bazende iki hastalığında aynı anda olabileceği biliniyor. Ayrıca yeni patolojik çalışmalar bazı ET hastalarında Lewy cisimciklerinin olduğunu göstermiştir. Birçok çalışmada da bilindiği üzere PH ile sigara arasında ters ilişki vardır, ET ve PH’lığı arasında klinik, patolojik bağlantıya rağmen ET ve sigara üzerine çok az çalışma vardır.

ET ve sigara arasındaki ilişkide çok değişken. Dört vaka-kontrol çalışması ET ve sigara içme arasında anlamlı bir ilişki bulamamışken bir kohort çalışmasında ağır düzeyde sigara içenlerde ET riskinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiş ve bunda da nikotinin nöron koruyucu etkisinin olduğu düşünülmüş (61).

Bizim çalışmamızda da ET’li hastalarda hayatının belli bir döneminde (yani önceden ve aktif sigara içenler dahil) sigara içmiş olma oranı düşük bulundu ve bu da istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri: 0,021). Fakat ET hastalarında paket yıl sayısı ve aktif olarak sigara içiciliği açısından bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

İspanyada yapılan toplum tabanlı bir çalışmada 800 maddelik bir anket ile ortalama tremor süresi 9.1 yıl olan 1221 ET hastasında sigara içme durumlarına bakılmış. ET vakalarının daha çok etanol tükettiği ve ağırlıklı olarak erkek cinsiyetinde olduğu görülmüş. Bu çalışmada sigara içenlerin ET olma olasılığını %22, içmeyenlerin %27 olarak bulmuşlar. Bu veriler alkol alma yılı ve depresif semptomlara göre istatistiksel analiz olarak düzeltilince sigara içmiş olanlar hiç

içmeyenlere göre neredeyse %50 daha az ET oluyor olarak yorum yapılmış. Paket yıl ve ET arasındada da güçlü bir ters ilişki bulmuşlar. Paket yılı derecelendirmişler (az,orta, yüksek). Paket yıl sayısı arttıkça ET olma oranı orantılı olarak azalmış. Her 10 yıl paket yıl artışı ET oranının %10 azaltıyormuş. Aktif içicilerin ET olma olasılığı ise sigara içmeyenler ile aynı bulunmuş (39).

Avusturyada yapılan bir başka ET çalışmasında ise; kontrol grubu ile arasında sigara içme süresi, günlük içtiği sigara sayısı ve paket yıl miktarı ile arasında anlamlı fark bulunmamış (61). Benzer şekilde İtalyada yapılan 6 merkezli bir çalışmada 83 ET hastası ve üç katı sayıda kontrol grubu ile alkol ve sigara içme durumlarına bakılmış. Sonuç olarak univaryant ve multivaryanta analizlerde sigara içme ET ile ilişkili bulunmamış.

6. SONUÇLAR

- 1) Sonuç olarak yaptığımız çalışmada çoğu litaretür bilgisiyle uyumlu olarak HBS hastalarında aktif sigara içiciliği, paket yıl sayısı ve sigara içmiş olanların sayısını kontrol gruplarına göre yüksek bulduk. Fakat aktif sigara içiciliği ve paket yıl sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken sigara içmiş olma durumu HBS hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulundu. HBS hastalarındaki fazla sigara içmenin uykusuzluk, huzursuzluk ve semptomlar sırasında yaşadıkları anksiyeteye bağlı olabileceğini düşünüyoruz.
- 2) HBS'li kadınlarda diğer gruptaki kadınlara göre sigara içme oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu.
- 3) ET hastalarında sigara içmiş olanların oranı HBS ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu gördük. Literatürde bu konuda değişik bilgiler olması nedeni ile araştırmaya açık bir alan olduğunu düşünüyoruz.
- 4) Bizim çalışmamızda B12 vitamini düzeyi ET'li hastalarda kontrol grubu ve HBS'li hastalara göre düşük bulunmuştur. Bu ilk kez saptanan bir bulgu olduğundan önemi hakkında yorum yapamıyoruz.

7. ÖZET

AMAÇ: Huzursuz bacak sendromu (HBS) olan hastalarda sigara içme oranının belirlenmesi ve paket yıl, aktif sigara içiciliği, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ile hastalık arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğinde 2005 ile 2014 yılları arasında HBS tanısı konulan hastaların dosyaları incelendi. Kontrol grubu ise istatistik verilere uygun yaş ve cinsiyet ile uyumlu, sigara içme ile ilişkisi olmadığı araştırmalar sonucunda saptanmış olan esansiyel tremor (ET) hastaları ve HBS ve ET olmayan poliklinik hastalarından seçildi. Tüm grupların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık süresi, aktif sigara içiciliği, paket yıl sayısı, önceden eskiden sigara içip içmedikleri ve sigarayı ne zaman bıraktıklarına bakıldı. Sonuçta çalışmamıza HBS, ET ve kontrol gruplarında 60'ar hasta olmak üzere toplam 180 denek katılmıştır.

Bulgular: HBS, ET ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık süresi, paket yıl sayısı ve aktif sigara içiciliği arasında anlamlı fark bulunmadı. Ama daha önceden sigara içmiş olanlar ve aktif sigara içenler birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde HBS hastalarının, ET ve kontrol grubuna göre daha fazla sigara içmiş ve içmekte olduğunu gördük (p değeri 0,021). Yani HBS hastalarının 36'sı (%60), ET hastalarının 22'si (%36,7) ve kontrol grubunun 24'ü (%40) hayatının belli bir döneminde sigara kullanmışlardı. HBS'li hastalarda ortaya çıkan bu anlamlı değer cinsiyetler açısından ayırımına baktığımızda; HBS'li kadınların diğer gruptaki kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla sigara içicisi olduğunu saptadık (p değeri; 0,029). Sigarayı kaç yıl önce bıraktıkları süre açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Yaptığımız bu çalışmada çoğu literatür bilgisiyle uyumlu olarak HBS hastalarında aktif sigara içiciliği, paket yıl sayısı, önceden sigara içmiş olma durumunu kontrol gruplarına göre yüksek bulduk. Fakat aktif sigara içiciliği ve paket yıl sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken daha önceden sigara içmiş olanlar ile aktif sigara içenler birlikte değerlendirildiğinde HBS hastalarının anlamlı olarak daha fazla sigara içmiş olduğunu gördük.

8. SUMMARY

Purpose of the study: To designate smoking rate in patients with restless leg syndrome (RLS) and to investigate the relationship between package year, active smoking, age, gender, years of education and the syndrome.

Methods: Files of the patients diagnosed with RSL in Neurology Outpatient Clinic of İbni Sina Hospital, Ankara University Faculty of Medicine in between 2005 and 2014 were analyzed. Control group consisted of age and gender matched essential tremor (ET), in which smoking was shown to be unrelated with the disease by studies, and outpatient clinic patients with no RLS and ET. Age, gender, years of education, disease duration, active smoking, package year count, having smoked before and time of quitting smoking were investigated. In sum 180 participants, 60 in RLS, ET and control group were included.

Results: There was no significant difference regarding age, gender, years of education, disease duration, package year count and active smoking in between study groups. When participants having smoked before and actively smoking were evaluated together, RLS patients were seen to be smoking and have smoked significantly more than ET and control group ($p=0,021$). 36 of RLS (60%), 22 of ET patients (36,7%) and 24 of the controls (40%) had smoked before. When we investigated this significant difference in RLS patients regarding gender differences; we detected that female RLS patients had smoked significantly more than female participants in other groups ($p=0,029$). There was no difference in time of quitting smoking in between groups.

Conclusion: Our study revealed that active smoking, package year count and having smoked before was significantly higher in RLS patients compared to the control groups, as in accordance with the literature. Whereas active smoking and package year count were not different in between groups, when participants having smoked before and smoking actively were evaluated together we found that RLS patients had smoked significantly more.

9. KAYNAKLAR

- 1) Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs (Willis-Ekborn disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2014 Aug; 27 (4):493- 501.
- 2) Restless legs syndrome: an historical note
- 3) Akpınar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69 –79.
- 4) Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment; Tasdemir M,*, Erdogan H, Börü UT, Dilaver E, Kumas A Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area *Sleep Medicine* 11 (2010) 82–86.
- 5) Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2012;320:26–31.
- 6) International Restless Legs Syndrome Study Group. 2012 revised diagnostic criteria. 2012 [accessed 01.01.12].
- 7) Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/ Willis-Ekborn disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73.
- 8) Nöroloji Temel Kitabı, 2013, Huzursuz bacak sendromu, 1490.
- 9) Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al. 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.

- 10) Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a communitybased study. *Mov Disord* 2010.
- 11) Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, Arnardóttir ES, Olafsson I, Cook E, Thorarinsdottir EH, Gislason T. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med*. 2010 Dec;11 (10):1043-8.
- 12) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 2008; 23:2363–2369.
- 13) Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Moller JC, et al. Validation of the “L-DOPA test” for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1333–9.
- 14) Stiasny K, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med Rev* 2002;6:253–65.
- 15) Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.
- 16) Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, et al. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. *PLoS Genet* 2011;7:e1002171.
- 17) Restless Leg Syndrome: A Neglected Diagnosis Neda Izadianmehr, Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran. Accepted: July 23, 2014
- 18) Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134:959–68.

- 19) Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 2005;28:1069–75.
- 20) Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, et al. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487–93.
- 21) Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep. *Sleep Med* 2011;12:47–55.
- 22) Allen RP, Ondo WG, Ball E, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011;12:431–9.
- 23) Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267–302.
- 24) Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:1280–5.
- 25) Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 6: 1562-9.
- 26) Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696– 703.
- 27) Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681–8.

- 28) Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327–32.
- 29) Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141–50.
- 30) Garcia-Borreguero D, Kohlen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013;14:675–84.
- 31) Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–13.
- 32) Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompre PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997 Apr;20 (4):290-3.
- 33) Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2008;70:35–42.
- 34) Provini F, Antelmi E, Vignatelli L, Zaniboni A, Naldi G, Calandra-Buonaura G, Vetrugno R, Plazzi G, Pizza F, Montagna P. Increased prevalence of nocturnal smoking in RLS. *Sleep Med*. 2010 Feb;11 (2):218-20.
- 35) Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24 (11):1587-92.
- 36) Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, Kurth T. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in women. *Am J Med*. 2013 Mar;126 (3):220-7.).

- 37) Nicoletti A, Mostile G, Cappellani R, Contrafatto D, Arabia G, Lamberti P, Marconi R, Morgante L, Barone P, Quattrone A, Zappia M, Wine drinking and essential tremor: a possible protective role, 2011 Jun;26 (7):1310-5. doi: 10.1002/mds.23603. Epub 2011 Apr 19.
- 38) Jiménez-Jiménez FJ, de Toledo-Heras M, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Arévalo-Serrano J, Ballesteros-Barranco A, Puertas I, Jabbour-Wadiah T, Barcenilla B. Environmental risk factors for essential tremor. *Eur Neurol*. 2007;58 (2):106-13. Epub 2007 Jun 12.
- 39) Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group, Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23 (2):246-52.
- 40) Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100-110.
- 41) Murray TJ. Essential tremor. *Can Med Assoc J*. 1981; 124: 1559-1565,1570.
- 42) Lewis P, Rowland, Timothy A, Pedley, Merritt's neurology, 2012.
- 43) Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord*. 2007; 23: 174-182.
- 44) Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Current Opinions in Neurology*. 2007; 20: 447-452.
- 45) Brust JCM. Güncel Nörolojik Tanı ve Tedavi (Lange). Editör: Emre M, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2008.
- 46) Oksenberg A, Alleviation of severe restless legs syndrome (RLS) symptoms by cigarette smoking. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6 (5):489-90.
- 47) Romigi A¹, Vitrani G, Improvement of restless legs syndrome by varenicline as antismoking treatment. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9 (10):1089-90. doi: 10.5664/jcsm.3092.

- 48) Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP; Wayne Hening, MD; Pat Britz, MEd, MPM; and David Mannino, MD, FCCP, Prevalence and Correlates of Restless Legs Syndrome* Results From the 2005 National Sleep Foundation Poll.
- 49) Innes KE, Flack KL, Selfe TK, Kandati S, Agarwal P., Restless legs syndrome in an appalachian primary care population: prevalence, demographic and lifestyle correlates, and burden., *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9 (10):1065-75. doi: 10.5664/jcsm.3084.
- 50) Gilles J. Lavigne, Frank Lobbezoo, Pierre H. Rompre, Tore A. Nielsen, cigarette smoking as a risk factor for RLS and sleep bruxism, *sleep*, 20 (4):290-293, 1997.
- 51) Safak ED, Gocer S, Mucuk S, Ozturk A, Akin S, Arguvanli S, Mazicioglu MM., The prevalence and related factors of restless leg syndrome in the community dwelling elderly; in Kayseri, Turkey: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul-Aug;65:29-35.
- 52) Siraj Omar Wali and Bahaa Abaalkhail, Prevalence of restless legs syndrome and associated risk factors among Middleaged Saudi population, *Ann Thorac Med*. 2015 Jul-Sep;10 (3): 193–198.
- 53) Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP, Terry Young, PhD, Epidemiology of RLS in Adults, *Arch intern med*, 2000; 160: 2137-2141.
- 54) S Sevim, O Dogu, H Kalegasi, M Aral, O Metin, H C. Amdeviren, Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:226–230.
- 55) Bryndis Benediktsdottir a,c, Christer Janson b, Eva Lindberg b, Erna Sif Arnardóttir a,c, Isleifur Olafsson, Elizabeth Cook d, Elin Helga Thorarinsdottir a, Thorarinn Gislason Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life, *Sleep Medicine* 11 (2010) 1043–1048.

- 56) F. Provini *, E. Antelmi, L. Vignatelli, A. Zaniboni, G. Naldi, G. Calandra-Buonaura, R. Vetrugno, G. Plazzi, F. Pizza, P. Montagna, Increased prevalence of nocturnal smoking in restless legs syndrome (RLS), Department of Neurological Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy, *Sleep Medicine* 11 (2010) 218–220.
- 57) Klaus Berger, MD, MPH; Jan Luedemann, PHd; Claudia Trenkwalder, MD, Sex and risk of RLS in the general population, *Arch intern med*, 2004; 164: 196-202.
- 58) Vildan Altunayoglu Cakmak, Bahattin Koc, Irfan Nuhoglu, Murat Topbas, Sehbil Yesilbas Ucuncu, Orhan Deger, Sabiha Kamburoglu, Sibel Velioglu, Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters, *Neurological Research* 2015 VOL. 37 NO. 9 763.
- 59) Charlene E. Gamaldo *, Amy R. Benbrook, Richard P. Allen, Jeremiah A. Scott Wayne A. Henning, Christopher J. Earley, Childhood and adult factors associated with restless legs syndrome (RLS) diagnosis *Sleep Medicine* 8 (2007) 716–722
- 60) Koussa S¹, Taher A, Sayegh R, [Article in French], Postural and kinetic tremor associated with vitamin B12 deficiency, *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Dec;159 (12):1173-4.
- 61) Félix Javier Jiménez-Jiménez María de Toledo-Heras Hortensia Alonso-Navarro, Lucía Ayuso-Peralta, Juan Arévalo-Serrano, Angel Ballesteros-Barranco, Inmaculada Puerta, Therese Jabbour-Wadih, Beatriz Barcenilla Environmental Risk Factors for Essential Tremor, *Eur Neurol* 2007;58:106–113.