

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMLU HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ VE RİTİM ANALİZLERİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Nuray CAN USTA

Trabzon-2012

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMLU HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ VE RİTİM ANALİZLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuray CAN USTA

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Vildan A.ÇAKMAK

Trabzon-2012

ÖNSÖZ

Asistanlığım sırasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU ve Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU'na, tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a kardiyoloji Ana Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. İsmet DURMUŞ'a, tezim ve asistanlığım boyunca yardımlarını hiçbir konuda esirgemeyen tüm diğer hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Nuray CAN USTA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Klinik Formlar	4
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.1.6. Tanı Yöntemleri	10
2.1.7. Tedavi	12
2.2. Otonomik Sinir Sistemi ve Kalp Hızı Değişkenlik Analizleri	16
2.2.1. Otonomik Sinir Sistemi	16
2.2.2. Kalp Hızı Değişkenlik Analizleri	19
2.3. Huzursuz Bacaklar Sedromu ve Kalp Hızı Değişkenliği	22
3. MATERYAL ve METOD	25
3.1. Çalışmaya Hasta ve Kontrol Grubunun Alınması	25
3.2. Çalışmada Kullanılan Form	26
3.3. Çalışmanın Maliyetini Hesaplama ve Karşılama	26
3.4. Verilerin Sınıflandırılması	26
3.5. Etik Kurul	27
3.6. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36

	iv
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. ÖZET	45
8. SUMMARY	47
9. KAYNAKLAR	49
10. EKLER	56

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
HBS	: Huzursuz bacaklar sendromu
HF	: Yüksek sıklık
IRLS	: Uluslararası Huzursuz bacak sendromu şiddet skalası
IRLSSG	: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu
KHDA	: Kalp hızı değişkenlik analizleri
LF	: Düşük sıklık
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OSS	: Otonom sinir sistemi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PLM	: Periyodik kol bacak hareketleri (Periodic limb movements)
pNN50	: 50 milisaniyeden daha uzun NN interval sayısının yüzdesi
POSS	: Parasempatik otonom sinir sistemi
RMMSD	: Normalden farklı olarak ortaya çıkan NN interval sayısının karekökü
SDANN	: Standart NN interval ortalaması
SDNN	: Standart NN interval sayısı
SDNNi	: Standart NN interval sayısının indeksi
SOSS	: Sempatik otonom sinir sistemi
SPECT	: Single foton emisyonel bilgisayarlı tomografi
SSRI	: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü

1. GİRİŞ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bu duyuma karşı konulması mümkün olmayan hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize bir uyku ile ilişkili hareket bozukluğudur. Semptomların istirahatte ortaya çıkması ya da artması, buna karşılık hareket ile rahatlaması hastalık için tipik ve tanı koydurucudur. Ayrıca hastalığın akşam saatleri ve geceleri kötüleşme göstermesi sirkadien ritmin de hastalıkta önem kazandığını ortaya koymaktadır.

HBS, prevalansı %1-18 olarak bildirilen sık görülen bir rahatsızlıktır. Toplumlar arasındaki prevalans farkının; genetik, etnik, coğrafi faktörler, beslenme gibi nedenlerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Sık görülmesine rağmen hastalar tarafından yeterince ifade edilmemesi, ayırıcı tanısının yapılamaması ve hekimler tarafından az bilinmesi nedenleri ile teşhis edilememektedir. Bu durum toplumda tanısı konulamamış pek çok HBS hastası oluşmasına yol açmaktadır.

HBS hastalarında uykusuzluğun sık gözükmesi, psikiyatrik hastalık, gündüz aşırı uykululuk, yorgunluk gibi negatif sonuçlar doğurmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda HBS hastalarının başka hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırladığı gözlenmiştir. Bu hastalıklar arasında ön plana çıkanlardan biri; kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda HBS hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığının HBS olmayan kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların sıklığında ki artışın altında yatan neden tam olarak belirlenememekle birlikte otonom sinir sistemindeki aktivasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu birliktelik neticesiyle hastalığın ülke ekonomisine yapmış olduğu artı götürülerin yanı sıra hastalığa bağlı ortaya çıkan ek sorunlarla kişilerin hayatları daha da olumsuz yönde etkilenmektedir.

Bizim çalışmamızdaki amaç; HBS hastalarında otonom sinir sistemi aktivasyonunun olup olmadığını ortaya koyarak sık görülen bu hastalığın kardiyovasküler bir risk faktörü olup olmadığı konusunda literatürdeki eksikliği doldurmaya yardımcı olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum ve bu durumun ortadan kalması için bacakları hareket ettirmeye zorlayan nörolojik bir hareket bozukluğudur. HBS ilk kez 1685 yılında İngiliz hekim ve anatomist olan Sir Thomas Willis tarafından uykusuzluk ve bacaklarda huzursuzluk şikayeti “anxietas tibiae” olan hastalarda tanımlanmıştır. Daha sonra İsveç’li bir nörolog olan *Karl-Axel Ekbom* tarafından detaylı olarak tanımlanıp 1945 yılında bu konuda doktora tezini yayınladığında “irritable legs” ve “restless legs” tanımlarını kullanmıştır (1).

Willis ve Ekbom arasındaki üç asır boyunca hastalıkla ilgili çalışmalarda belirgin azalma olmuştur. Ancak ara dönemde Huss 1849 yılında kronik alkolizm üzerine geniş çalışmasında HBS semptomlarına benzer tanımlamalar yapmış olduğunu bildirmiştir (1). *Huss*’tan sonra önemli bir tanımlama da 1861 yılında Alman nörolog *Theodor Wittmaack* tarafından “anxietas tibiae” adı altında yapılmış ve etiyolojisi histeriye bağlanmıştır.

Profesör *Ekbom* yukarıda değinilen ilk HBS tanımı ve vaka yayınları sonrası 1950 yılında 70 yeni vaka serisi ile tipik klinik prezentasyonu vurgulamış, tedavi sonuçlarını sunmuştur. *Ekbom* 1960 yılında şimdi kullanılan “*Restless legs syndrome*” isimlendirmesini kullandığı derleme makalesini yayınlamıştır. *Ekbom* 1970 yılında yayınladığı bir başka derlemede 20 yıllık periyotta değerlendirdiği 237 hastanın verilerini gözden geçirmiştir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

HBS prevalansı ile ilgili yapılan pek çok çalışmada farklı oranlar ortaya çıkmakla birlikte ortalama olarak %1-18 arasındadır (4,5,6). Toplumlar arası farklılıklarda özellikle batı toplumlarında bu oranın %5 ile 18 arasında değiştiği, doğu ülkelerinde Asya'da, Singapur'da Hindistanda, Japonya'da %1'in altında düştüğünü saptayan çalışmalar vardır (7). Ayrıca Amerika'da yapılan bir çalışmada beyazlarda hastalığın Afrika kökenli siyahlara göre daha sık olduğu tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar etnik varyasyonlara işaret etmektedir. Ancak bu bölgesel farklılıkların genetik duyarlılık ya da çevresel den kaynaklandığını göstermek şuan için zor görünmektedir.(7)

Yaşlanmayla görülme sıklığı arttığı bilinmekle birlikte son yıllarda özellikle çocukluk çağında da görülüyor olması hastalığın şimdiye kadar az tanınıyor olması veya tanı konmanın gecikmesi şeklinde açıklanmaktadır. Ve hastalık ortaya çıktıktan sonra çoğu zaman kronik ilerleme göstererek ömür boyu sürmektedir. HBS prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır (4). Ancak bu artış 80 yaşından sonra azalmaya başlar. Yaş gruplarına göre hastalığın sıklığına bakıldığında; 18-29 yaş arasında %3, 30-79 yaş arasında %10, ve 79 yaş üzerinde %19 olarak bulunmuş çalışmalar mevcuttur (8). Çocuk yaş gruplarında yapılan prevalans çalışması olan United Kingdom ve United States' te toplum bazlı internet üzerinde yapılan 8-17 yaş arasındaki katılımcılarda %2 oranında bulunmuştur (9). Bu yaş grubunda HBS semptomlarını tarif eden çocukların biyolojik ebeveynlerinde %70'den fazla olacak şekilde HBS semptomları olduğu belirlenmiştir. HBS hastaları ile yapılan görüşmelerde ilk semptomlarının başlangıç yaşı %25 hastada 11 ile 20 arasında olduğu belirlenmiştir (10). Bu dönemde ki HBS şikayetlerinin büyümeye bağlı ağrı ya da hiperaktiviteye bağlı ağrı gibi yanlış tanı aldığı ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilmiştir.

Montplaisir ve arkadaşları ise semptomların ortalama başlangıç yaşını 27 olarak bildirmekle birlikte hastaların %13'ünde semptomların 10 yaşından önce başladığına dikkat çekilmiştir (11).

Prevalans çalışmalarının çoğunda kadın hasta oranlarında belirgin üstünlük söz konusudur (7, 14). HBS görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki katı oranlarda bildirilmektedir (1, 13). Kadınlar her yaş grubunda daha fazla etkilenmekte iken ≥ 80 yaşta HBS' unun erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (7).

Famlyal HBS bircok arastirici tarafindan rapor edilmektedir ve hastalarin en az %50'si pozitif aile oykusu bildirmektedir (11). Gotbout ve arkadaslarini yaptigi bir calismada HBS' de otozomal dominant gecis net olarak gosterilmis ve bu grubun tedaviye daha direncili oldugu bildirilmistir. HBS sikayeti olan kisilerin birinci derece yakinalari arasinda HBS gorulme riski 3-5 kat daha fazladir. Monozigot ikizlerde de HBS acısından uyum oranlarının yüksek oldugu bildirilmektedir (1).

2.1.3. Klinik formları

HBS'nun primer ve sekonder olarak formu bulunmaktadır (14). HBS primer (idyopatik) formunda genetik veya bilinmeyen etkenler rol oynamaktadır. Sekonder (semptomatik) form ise bircok nedenle iliskili olarak ortaya cikmaktadır (14).

HBS hastalığında ailesel kümelenme olduğu bilinmektedir (15). Yapılan çalışmalarda hastaların %50 ile 60 oranında aile öyküsünün pozitif olduğu saptanmıştır (11, 16). Aile öyküsü olan HBS hastalarında semptomlar daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (17). Buna paralel olarak bir başka çalışmada 45 yaşından önce HBS semptomları başlayan hastaların aile öyküsünün daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca bu hastaların yaşlanma ile birlikte daha kademeli progresif kötüleşme gösterdiği ve kadınların erkeklere göre daha fazla etkilendiği sonucuna varılmıştır. 45 yaşından sonra başlangıç gösteren hastalarda ise kadın ve erkek oranının benzer oranlarda olduğu ancak kliniğin hızlı bir progresyonu takiben stabil döneme geçtiği dikkati çekmiştir. Benzer sonuçlar sınır yaşın 40 olarak alındığı başka bir çalışma ile de desteklenmiştir. Ailesinde HBS hastası olmayanlara göre ailede 45 yaşından önce başlangıç gösteren HBS hastası varsa 6,7 kat; daha ileri yaşlarda başlangıçlı bir aile bireyi varsa risk 2,9 kat artmaktadır.

HBS genetik geçiş paterni karmaşık görünmektedir. Moleküler genetik çalışmalarda bu güne kadar altı HBS lokusu tanımlanmıştır. Bu nedenle HBS'nin tek bir genetik defektten kaynaklanmadığı kompleks bir kalıtımın rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalıkla ilişkili olarak öne sürülen ilk lokus 12q kromozomu üzerinde olup otozomal resesif geçiş ile ilişkilidir, büyük bir Fransız Kanadalı aile çalışması sonucunda elde edilmiş verilerdir. Ancak bu bulgu daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır (18,19). İkinci HBS lokus haritalanmasında İtalyan bir ailede 14q13-21 kromozom bölgesi belirlenmiş ardından aynı gen bölgesinin Fransız Kanadalı ailede de olduğu bulunmuştur (20). Üçüncü gen bölgesi, otozomal dominant geçiş ile ilişkili olduğu düşünülen bir lokus

da 9p24-22 bölgesinde yer almaktadır (21,22). Dördüncü kromozom 20p kromozomu üzerinde haritalandırılmıştır (23). Beşincisi 2p, altıncı lokus ise 16p kromozomunda lokalize edilip haritalandırılmıştır (24).

Bu kromozomlardaki lokuslar haricinde MEIS1, BTBD9, MAP2K5 genlerinin de HBS ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ancak netlik kazanmamıştır (25). Bu tanımlanan genler içinde 6. kromozom üzerindeki BTBP9 geninin periyodik bacak hareketleri ile ilişkisi olduğuna dair bazı veriler elde edilmiştir.

Sekonder HBS nedenleri arasında; gebelik, demir eksikliği anemisi, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, polinöropatiler, spinal hastalıklar, romatoid artrit, fibromiyalji ve tartışmalı olmakla birlikte Parkinson hastalığı sıralanabilir.

Sekonder HBS' na yol açan başlıca hastalıklar aşağıda özetlenmiştir.

Demir eksikliği: HBS ile en fazla ilişkisi olan medikal durum demir eksikliği (hemoglobin değeri normal olabilmekle birlikte özellikle kan ferritin düzeyi 50 microgram/L altında olduğunda) olup HBS hastalarının %20'sinden fazlasında bu durum saptanmıştır (26). Bu veriler; HBS' nin beyindeki demir miktarının azalması bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşüncesinin öne atılmasına yol açmıştır. BOS çalışmalarında beyin demir miktarının azaldığının indirek bir göstergesi olan ferritin düzeyinde düşüklük, transferin düzeyinde yükseklik tespit edilmiştir (27). Az sayıda HBS hastasına yapılan beyin MRG görüntülemelerinde substantia nigradaki demir konsantrasyonunun düşük olduğu tespit edilmiştir (28). Nöropatolojik çalışmalarda demir metabolizmasının incelenmesi sonucunda HBS hastalarında substantia nigradaki nöromelanin hücrelerinde demir metabolizmasında yetersizlikler tespit edilmiştir (29). Kantitatif analizlerde; kontrollerle karşılaştırıldığında ferritin, metal transporter 1, ferroportin, transferin reseptörü, demir regülatuar protein 1 de azalma olduğu gösterilmiştir (30).

Takip eden birçok çalışmada elde edilen bulgular kesin bir sonuca ulaşmasa da HBS olan kişilerde serum ferritin düzeylerine bakılması ve ferritini düşük bulunanlarda oral demir tedavisi uygulanması ile ferritin düzeyinin artırılması amaçlanır. Bu verilerle paralel olarak yapılan replasman tedavileri ile ferritin düzeyinin 80 microgram/L üzerine çıkartıldığında HBS semptomlarında belirgin düzelme olduğu dikkati çekmiştir

Son dönem böbrek yetmezliği: HBS diyaliz hastalarında sık görülmektedir, %6-60 insidans ile rapor edilmektedir (31). Bu durumda anemi bir rol oynuyor olabilir. Düşük doz eritropoietin tedavisinin HBS belirtilerini belirgin olarak azalttığına dair bir çalışma

mevcuttur (32). Ayrıca başka bir çalışmada kesin olmamakla birlikte dialize giren HBS hastalarında demir tedavisine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada dialize giren 136 HBS hastasında ferritin düzeyi normal iken serum paratiroid hormon düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (33).

Diabetes mellitus: HBS diabetik nöropatinin bir özelliği olabilir ve Tip 2 diyabet HBS gelişimi için bir risk faktörü olabilir (34). Başarılı bir pankreatik-böbrek transplantasyonu sonrası HBS ve nöropatinin diğer duyuşal semptomları sıklıkla düzelir.

Multipl sklerozis: HBS ile multipl sklerozisin ilişkine yönelik giderek artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Ancak veriler çelişkilidir. Prospektif çok merkezli epidemiyolojik surveylerden oluşan geniş bir çalışmada 861 multipl sklerozis hastası ve 649 kontrol karşılaştırıldığında HBS prevalansının multipl skleroz hastalarında kontrollere göre anlamlı oranda yüksek (%19'a karşı %4 oranında) olduğu saptanmıştır (35).

Parkinson hastalığı: Hem Parkinson hastalığı hem de HBS dopaminerjik nörotransmitter sistemde bozuklukla ilişkilidir ve ortak mekanizmalar söz konusu gibi görünmektedir. Bununla birlikte iki hastalığın ilişkisini araştırmaya yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca patofizyoloji konusundaki bilgilerin azlığı bu konudaki çalışmalar için bir engel oluşturmaktadır. Öncü çalışmaların sonuçları Parkinson hastalığının aksine, HBS patogeneğinde nigrostriatal yolların nöronal dejenerasyonunun yer almadığını düşündürmektedir. Parkinson hastalarında genel popülasyona göre HBS prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuş ancak sonuçlar %0 ile 20.8 gibi çok değişken bir aralığa yayılmıştır (36). Ayrıca Parkinson hastalarında %26-48 gibi oldukça yüksek oranda gözlenen akatizinin varlığı Parkinson hastalarında HBS tanısı konmasında güçlük yaşanması yol açmaktadır (37).

Gebelik: HBS oluşumunda ve kötüleşmesinde gebelik bir risk faktörü olarak görünmektedir. 626 gebenin alındığı tek merkezli bir çalışmada gebelik öncesinde %10 olan HBS sıklığının hamilelik boyunca %26'ya kadar çıktığı saptanmıştır (38). Gebelikte en yüksek HBS görülme oranları üçüncü trimesterde olmakta ve doğumdan sonra oran düşmektedir. Gebelikte HBS sıklığının neden arttığı açık değildir. Muhtemel nedenler arasında demir eksikliği, folat eksikliği ve hormonal değişiklikler yer almaktadır.

Romatizmal hastalıklar: Romatizmal hastalıklar ile HBS arasındaki ilişki açık değildir. Romatoid artrit, Sjögren sendromu, fibromyalji hastalarında HBS'nun daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (39).

Venöz yetmezlik: Variköz venleri olanlar ile HBS arasında bir ilişkinin olduğu ve variköz venler ve kronik venöz yetmezliğin tedavi edilmesinin bazı HBS hastalarda yararlı olabilir. Örnek olarak yapılan görüşmeler sonucunda 1397 variköz veni olan hastaların 312'sinde HBS semptomları tarif ettiği bulunmuştur. Saptanan HBS olgularında skleroterapi uygulanan 113 hastanın %98 'inde HBS semptomlarında düzelme saptanmıştır (40).

Diğer nedenler: Diğer uyku hastalıkları (narkolepsi, obstruktif uyku apne sendromu), periferik nöropatiler, lumbosakral radikülopati, amyotrofik lateral skleroz, poliomiyelit, Isaac senromu, spinoserebellar ataksi tip 3 gibi nörolojik hastaların yanı sıra medikal ilaçlar ve kafein, alkol alımında HBS'ye yol açabilmektedir. Medikal ilaçlardan; bazı antiemetikler, antihistaminikler, antidepresanlar (trisiklik antidepresan ve SSRI grupları), antipsikotikler sayılabilir, bu ilaçlar hem hastalığa yol açabilmekte hem de mevcut semptomları kötüleştirebilmektedir.

2.1.4. Patofizyoloji

HBS patofizyolojisine ilişkin çalışmalar birçok sistemin rol oynadığını ve patofizyolojinin karmaşık ve multifaktöryel olduğunu düşündürmekte ile birlikte henüz tam olarak açıklanamamıştır. Önceleri periferik sinir sistemi hastalığı olarak görülen HBS; son yıllarda yapılan elektrofizyolojik, nöroradyolojik, farmakolojik çalışmalar hastalığın subkortikal beyin yapılarındaki bir patolojiden kaynaklandığını ve semptomların bu subkortikal inhibisyon ile ortaya çıktığını ortaya koymuştur.

Dopaminerjik yollardaki olası anomaliliklere bağlı subkortikal santral sinir sistemi disfonksiyonu bağlı olabileceği en çok üzerinde durulan neden olarak gösterilmektedir (41). Bunun yanı sıra; motor kortikal inhibisyonda azalma, spinal fleksör refleks hiperaktivitesi, beyin sapı refleks anomalileri de tanımlanmış ancak ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülen PLM olduğu gibi HBS' nin de altında yatan nedeni netliğe kavuşamamıştır.

Son yıllarda dopaminerjik hipofonksiyonda demirin rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır. Çünkü demir dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörüdür. Tirozinin levadopaya dönüşebilmesi için demire ihtiyaç vardır. Levadopa ise dekarboksile olarak dopamine dönüşür. Ayrıca dopamin gibi demir düzeyleri de gece saatlerinde en düşük seviyeye inmesi hastalığın bu saatlerde

kötüleşmesinin bir nedeni olabileceğini de düşündürmektedir. Norlander'in 1953-1954 yılında intravenöz demir tedavisinin HBS semptomlarında 22 hastanın 21'inde belirgin düzelme göstermesi de tedaviden hastalık patolojisini anlamaya yardımcı olmuştur (42). Bunun yanı sıra depo demir düzeyinde düşmenin gözlemlendiği gebelik, üremi gibi hastalıkların HBS için predispozisyon oluşturması da bu görüşleri desteklemektedir.

Yapılan fonksiyonel MRG bulgularında; serebellum, red nükleus, beyin sapı ve talamusta HBS hastalarının aktivitesinde artış olduğu saptanmış (43). Ancak bulunan sonuçları esansiyel tremor ile benzer sonuçlar göstermesi bulguların nonspesifik olabileceğini de göstermiştir. Pozitron emisyon tomografisinde (PET); putaminal dopamin alımı ve dopamin reseptör bağlanmasında kontrollere göre HBS ve PLM hastaları karşılaştırıldığında hafifte olsa bir azalmanın olduğu bulunmuş ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (44). Çalışmanın küçük sayılı bir grup ile yapıyor olması anlamlı farklılığın ortaya çıkmamasına yol açmış olabileceği düşünülmüş. Dopamin reseptör bağlanmasındaki azalma, multipl sistem atrofisindeki benzer olarak büyük olasılıkla striatal dejenerasyona ilişkili bulunmuştur. Buna karşın HBS hastalarında striatal atrofi ile ilişkili herhangi bir veri elde edilmemiştir. Reseptör disfonksiyonu, down-regülasyon, endojen dopaminerjik artışa bağlı yanıt olarak D2 reseptör bağlanmasındaki azalmanın sonucu olabileceği hipotezine yol açmıştır. Azalan D2 reseptör bağlanımı single foton emisyonel bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanılarak elde edilmiştir (44). HBS semptomlarının geceleri kötüleşme göstermesi dopamin seviyesinin en alt düzeye indiği zamanlarda olması ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Trenkwalder ve arkadaşları %35 hastada gece yarısı ile 01.00 en yüksek, 09.00-11.00 arasında en düşük oranda olduğunu göstermesi de sirkadien ritme dikkat çekmiştir (45). 1982 yılında Şevket Akpınar'ın levodopanın ve ardından dopamin agonislerinin HBS tedavisinde kullanımı ile bu hipotezler de desteklenmiş olmaktadır (46).

Yapılan fare deneylerinde diensefalik A11 dopaminerjik hücreler ile 6-hidroksidopamin deki lezyonların HBS benzeri motor ve davranışsal değişikliklere yol açtığı gösterildikten sonrada HBS' nin diensefalik-spinal dopaminerjik sistem ile ilişkili olabileceğinin öne sürülmesine yol açmıştır (47).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

HBS bacaklarda, özellikle ayak bileği ile diz arası bölgede, rahatsız edici, karıncalanma, yanma, uyuşma ya da adlandıramadığı garip bir his tanımlanmaktadır. Hastalık tek taraflı başlayabilmekteyse de zamanla her iki ekstremiteye yayılır. Genellikle bacakların etkilendiği hastalıkta ya ilerleyen dönemde bacaklardan sonra kollar ya da daha da nadiren sadece kollarda da şikayetlere ortaya çıkabilir.

Sendromun ana özelliği bacakları hareket etme dürtüsüdür. Sıklıkla buna geniş bir duyuşal semptom aralığı eşlik eder. HBS' de tanımlanan motor hareketler; istemli hareketler, uyanıklığın istemsiz hareketleri ve PLM olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. İstemli motor hareketler genellikle kalkıp yürümeyi, bacağı bükme, germeyi, zemine sürtme, yatak içinde hareket ettirmeyi içerir. Bu hareketler genellikle simetrik olmakla birlikte bazen de asimetrik ve eş zamanlı olamayacak şekilde de ortaya çıkabilir. Uyanıklığın istemsiz hareketler ise; uyanıklığın periyodik bacak hareketleri, jerk benzeri bacak hareketleri, miyokimi benzeri durumlardan oluşur. Uyanıklığın periyodik bacak hareketleri uykudakine benzer özellikte olup daha uzun sürelidir. Uyanıklığın istemsiz hareketleri uyanıklığın periyodik bacak hareketlerine göre daha nadiren gözlenir.

PLM; HBS hastalarının %80' ninde gözlenir, tanısı polisomnografi ile konulur. PLM uykunun NREM fazında oluşan 5-90 saniye aralıklarla yani periyodik olarak ortaya çıkan 0.5-5 saniye süreli çoğunlukla ayak baş parmağı ve ayak bileğinde tanımlanan kasılmalardır. Tipik görünüm ayak baş parmağında ekstansiyon, ayak bileğinde dorsifleksiyon, dizde ve kalçada fleksiyon ile karakterize olup bazen kollarda da görülebilir. PLM; HBS hastalarında sık görülmekle birlikte diğer uyku bozukluklarında da fazlaca gözlenir. Tersten bakılacak olursa PLM olan hastaların %30' unda HBS semptomları gözlenir (48). Bu veri de PLM varlığının HBS tanısı konması için yeterli ve gerekli olmadığını ortaya çıkarır.

Semptomların istirahate geçmekle ortaya çıkması, harekete başlanmakla ve hareketin devamı boyunca şikayetlerin ortadan kalkması ya da azalması hastalığın tanısında en önemli nokta olup diğer pek çok hastalıktan ayırt edilmesine yardımcı olur. Sirkadien özellik gösteren hastalıkta şikayetler gecenin erken evrelerinde en belirgin düzeye ulaşır ilerleyen saatlerle azalma gösterip sabah erken saatlerde en alt düzeye iner. Hastalığın ilerleyen dönemlerde sadece gece ya da akşam saatlerin de değil gündüz istirahatte de ortaya çıkıyor olması hastaların günlük yaşamların da etkilenmesine yol açar.

Uyku öncesinde hastanın dinlenmeye ve de uykuya geçememesinin yaratacağı sıkıntı ve gerginlik hissini yanı sıra gündüz hareketsiz kalınan saatlerinde hastaya artık ızdırap vermeye başlaması hastanın günlük performansının daha da düşmesine yol açar. Girilen sosyal ortamlarda oturamamanın verdiği rahatsızlık artık kısır bir döngüye yol açabilir

Uykusuzluk hastalık tanı kriteri olmasa da uykusuzluğun nedenleri arasında sıkça gözlenen bir sorundur. Uykuya dalamada yaşanan sorunlar, uyku sırasında istemsiz ortaya çıkıp uykuda bölünmelere yola açan PLM' ler sağlıklı kişilere göre toplam uyku süresinde azalmaya yol açmaktadır. Hastalığın şiddetinde artış bu uykusuzluk ve gündüz şikayetlerinde artmaya yol açarak hastaları son derecede zorlayabilmektedir.

REST çalışmasında HBS semptomlarının dağılımına bakıldığında; %88 duyuşal semptom, uyku ile ilişkili semptomların %75, günlük aktiviteler sırasında sıkıntı %55, hareketi etkileyen semptomlar için %37, duyuş durum sıkıntısı için %26, HBS ile ilişkili ağrı şikayetlerinin %59 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada HBS hastalarının %75' inde en aza bir uyku ile ilişkili yakınması olduğu gözlenmiştir.

Hastalığın şiddetini belirlemek için değişik testler kullanılmıştır. İlk kullanılan test Johns Hophins Şiddet Skalası' dır. Bu skala daha çok hastalığın gün içinde dağılım zamanını gösterir. Semptomların olmaması 0, şikayetlerin yatağa girince ya da gece başlaması 1, yatmadan önce ancak 18.00'dan sonra başlarsa 2, yatmadan ve ya 18.00'den önce başlarsa 3 olarak skorlanır. IRLSSG tarafından geliştirilen Uluslararası Huzursuz Bacak Skalası (IRLS) daha sonra kullanımı girmiştir. Her biri 0 ile 4 puan üzerinden 10 soruya verilen yanıtlar ile maksimum 40 puan üzerinden hesaplanır. Hastanın son bir hafta içindeki yakınmalarının şiddetini verir; 0-9 puan hafif, 10-19 puan orta, 20-29 puan şiddetli, 30 ve üstü puan çok şiddetli olarak sınıflandırılır.

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Hastalığın tanısı klinik belirtilere ilişkin ayrıntılı öykü, detaylı fiziksel ve nörolojik muayene ile konur. Tanıyı doğrulayacak bir laboratuvar testi henüz mevcut değildir. Fizik muayene genellikle normaldir. Nörolojik muayene, elektromiyografi ve sinir ileti çalışmaları da karakteristik olarak normaldir.

Hastada sekonder HBS' na yol açan eşlik eden durumlar mevcut ise muayenede bunlara ilişkin bulgular saptanabilir. Sekonder HBS olgularının ya da kolaylaştırıcı

nedenlerin saptanmasında biyokimyasal incelemeler; nadiren de ayırıcı tanı açısından görüntüleme yöntemleri ve elektromiyografi kullanılabilir (49).

HBS tanı kriterleri; ilk kez 1995 yılında yayımlanan Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma grubu (*International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG*) tarafından belirlenmiştir (50). 2002'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (*National Institute of Health*) Konferansı'nda IRLSSG üyelerinden oluşan ve epidemiyoloji konusunda uzman kişiler tarafından kriterler açık bir şekilde belirtilmiştir. Daha sonra kriterler IRLSSG tarafından gözden geçirme metni haline getirilmiş ve 2003'de yayınlanmıştır (51).

IRLSSG tarafından tanımlanan ve gözden geçirilerek belirlenen dört esas kriter mevcuttur. Kesin tanı için bu dört kriterin saptanmış olması gerekir. Ayrıca üç destekleyici klinik özellik bulunmaktadır. Bu özelliklerin bulunması şart değildir ancak tanıda ve ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Ana kriterler ve destekleyici klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. HBS esas tanı kriterleri ve destekleyici klinik özellikler

HBS için esas tanı kriterleri	
1	Bacakları hareket ettirme ihtiyacı, genellikle bacaklarda rahatsızlık ve huzursuzluk duygusu eşlik eder veya neden olur
2	Huzursuzluk hissi veya hareket etme ihtiyacı oturma veya uzanma durumunda hareketsizlik veya istirahat sırasında başlar veya kötüleşir
3	Huzursuzluk hissi veya hareket etme ihtiyacı yürüme, gerinme gibi hareketlerle, en azından aktivite süresince, kısmen veya tamamen düzelir.
4	Huzursuzluk hissi veya hareket etme ihtiyacı akşam veya gece gün içine göre daha fazladır ya da sadece akşam veya gece ortaya çıkar.
Destekleyici klinik özellikler	
1	Aile öyküsü
2	Dopaminerjik tedaviye cevap
3	Periyodik kol bacak hareketleri

Ayrıcı tanıda HBS benzeri belirtiler gösterebilen ancak dört tanı kriterini taşımayan bazı hastalıklar söz konusudur. Bunlar arasında akatizi, nokturnal bacak krampları, periferik nöropati, lumbosakral radikülopati, ağrılı bacaklar ve hareketli başparmaklar sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sayılabilir (1).

Akatizi; dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik kullanımına bağlı nöroleptiklerin oluşturduğu motor huzursuzluk olup hastalar bacaklarındaki garip histen ziyade içlerinden gelen huzursuzluk ile harekete zorlandıklarını, simetrik asimetric olarak

ortaya çıkan daha çok gündüzleri gözlenmesi, nörolojik muayenede ekstrapramidal bulguların olması ve antikolinergik tedaviye iyi yanıt vermesi ile ayrılır.

Periferik nöropati ve radikülopatilerde bacaklardaki rahatsızlığı gidermek için bacaklarını hareket ettirme ihtiyacı duymazlar, semptomların istirahat ve gece kötüleşmesi gözlenmez.

Kullanılan ilaçların HBS semptomlarını kötüleştirebileceği gibi neden olabileceği de unutulmamalı. Bu ilaçlar arasında; bazı antiemetikler, antihistaminikler, bazı antidepressanlar (trisiklik antidepressanlar ve SSRI'lar), antipsikotikler, bazı antikonvulsanlar sayılabilir. Bazen de benzodiazepin kesilme sendromunda olduğu gibi ilaç bırakılınca da ortaya çıkabilir.

2.1.7. Tedavi

HBS toplumda yaygın görülen bir durum olup tedavinin her hastaya uygulanması gerekmez. Klinik olarak önemli düzeyde belirtileri olan, uyku ve yaşam kalitesi etkilenen hastalara tedavi uygulamak gerekir (52). Almanya'da yapılan bir tarama çalışmasında önceden HBS tanısı bilinen hastaların %33,3'ünde, HBS tanısı tarama sırasında konan hastaların %14,1'inde tedavi edilme isteği olduğu görülmüştür (53). Hastaların bir kısmında hiç tedavi uygulanmasa da remisyona girebildiği bildirilmektedir (54). Hastalığın doğal seyirinde remisyona ve fluktasyonların olduğu unutulmamalı. 2004 yılında hastalığın üç farklı tipi tanımlanmıştır. İntermittant HBS (günlük ilaç tedavisi gerekmeyen grup), günlük HBS (günlük tedavinin gerekli olduğu non-farmakolojik tedavilerle başlangıç ve hafif ilaçların seçildiği grup), refrakter HBS (günlük ilaç tedavisine zayıf yanıt veren grup) isimlendirilmiştir.

HBS'nin non-farmakolojik tedavisi intermitant veya günlük HBS olgularında önerilmektedir (55). Egzersiz programları, hastanın çalışma takviminin düzenlenmesi, akşamüstü saatlerde alkol, kafein almaktan ve ağır yemekten kaçınma, soğuk veya sıcak uygulama gibi yöntemler denenmektedir (52).

HBS'nun farmakolojik tedavisinde ise ilk seçenek L-dopa (levodopa) olup, dopamin agonistleri ve nondopaminergik tedavi ile varsa sekonder HBS'na yol açan nedenlerin tedavisine yönelik ilaçlar uygulanmaktadır (52).

HBS tedavisinde sistematik olarak değerlendirilmiş olan dört grup ilaç mevcuttur; dopaminergik ajanlar, levodopa benzodiazepinler ve opioidlerdir (56).

İntermitant (aralıklı) HBS olgularında tedavi gerektiren şikayetler mevcuttur ancak hergün düzenli ilaç kullanmayı gerektirecek sıklıkta değildir. Tedavi seçenekleri şunları içermektedir (52):

- Nonfarmakolojik tedavi
- Levodopa
- Dopamin agonistleri
- Düşük potens opioidler veya opioid agonistleri
- Benzodiazepinler ve benzodiazepin agonistleri

Günlük HBS olgularında şikayetler sık olarak görülür ve günlük tedavi gerektirir.

Tedavi seçenekleri şunları içermektedir (52):

- Nonfarmakolojik tedavi
- Dopamin agonistleri
- Gabapentin
- Düşük potens opioidler veya opioid agonistleri

Refraktör (dirençli) HBS olgularında dopamin agonistleri ile günlük tedaviye rağmen iyi cevap alınamaması söz konusudur. Tedaviye cevap şu durumlarda zayıf olarak kabul edilmektedir: Yeterli doz ilaç verilmesine rağmen yetersiz başlangıç cevabı olması ya da zaman içinde dozun artırılmasına rağmen cevabın yetersiz kalması. Bu olgularda başlangıçtaki semptomların yeniden ortaya çıkması ya da semptomların kollara veya gövdeye yayılması başlanmış olan tedavinin dozunu artırmakla kontrol altına alınamaz. Tolere edilemeyen yan etkilerin görüldüğü olgular da refraktör HBS olarak değerlendirilmektedir. Bu olgular HBS tedavisi için bir uzmana yönlendirilmelidirler. Refraktör HBS için dört farklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir (52):

- Gabapentine değişim
- Farklı bir dopamin agonistine değişim
- İkinci bir ajanın ilave edilmesi (gabapentin, benzodiazepin veya opioid)
- Yüksek potens opioid veya tramadole değişim

Tedavide kullanılan ilaçlar hakkında bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

Levodopa (L-Dopa): Levodopa'nın periferik dekarboksilaz inhibitörü ile 10:4 oranda verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir (56). İyi absorpsiyon için levodopa yüksek proteinli gıdalarla birlikte alınmamalıdır (52).

Levodopa uygulamasının gece yatıldığında ortaya çıkan HBS belirtilerinde belirgin düzelme sağladığı çift-kör, kontrollü çalışmalarda polisomnografik kayıtlarla gösterilmiştir. Levodopa tedavisi alan hastalarda augmentasyon, rekkürrens ve rebound şeklinde üç farklı sorun ortaya çıkabilmektedir (52, 56).

- Levodopa ile uzun süreli tedavilerde veya bazen tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra belirtilerde artma görülebilmektedir (augmentasyon). Belirtilerin gündüz görülmesi, şiddetinin artması veya vücudun diğer bölgelerinde (kollar vb.) belirtilerin ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. Günlük levodopa tedavisi uygulanan hastalarda %70'e kadar varan oranlarda bu durum ortaya çıkabilmektedir.
- Yatma zamanı verilen tek doz Levodopa gecenin ilk yarısında PLM' yi azaltır. Levodopa'nın kısa yarılanma ömrü nedeniyle gecenin ikinci yarısında etkinlik bazen azalır ve semptomlar tekrar ortaya çıkar (rekürrens).
- Sabah erken saatlerde rebound olabilir. Levodopa kullanan hastaların %20-35'inde bu sorun görülebilmektedir.

Levodopa yalnızca intermitant HBS olgularında önerilmektedir. Augmentasyon riski dopaminerjik ilaçların aralıklı kullanımı ile azaltılabilir. Augmentasyon ortaya çıktığında ilacın kesilmesi önerilmektedir. Rekürrens sorunu olan hastalarda standart levodopanin kontrollü salınımlı bir levodopa ile kombine edilmesi gecenin ikinci yarısındaki uyku kalitesini artırmaya yardımcı olabilir (52).

Dopamin agonistleri: Bu gruptaki ilaçlar doğrudan dopamin reseptörlerini uyarırlar ve Levodopa'dan uzun yarılanma ömrüne sahiptirler. Yarılanma ömrü Levodopa için 90 dakika iken dopamin agonistlerinde 4-6 saattir. Bu grup ilaçlar günlük HBS tedavisinde genellikle Levodopadan üstündürler (52). Paramipeksol , ropinirol(Non-ergot dopamin agonistleri) ile kabergolin ve pergolid (ergot dopamin agonisti) kullanılan dopamin agonistleridir.

Benzodiazepinler: Hafif HBS olgularında ve özellikle gençlerde yararlıdırlar. Diazepam uzun zamandır HBS tedavisinde kullanılmaktadır, ancak kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Klonazepamın HBS hastalarında etkili olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur. Benzodiazepin veya benzodiazepin agonistleri intermitant HBS olgularında, özellikle HBS'na ilave başka bir nedene bağlı olarak uyku bozukluğu olanlarda önerilmektedir (52).

Opioidler: Kodein, methadon ve propoksifen gibi bir dizi opioidin HBS’unda faydalı olduğu rapor edilmiştir. HBS hastalarında benzodiazepinlere benzer şekilde opioidlerin suistimali de düşüktür. Yine de kullanımları ciddi semptomu olan ve benzodiazepinlere veya dopaminerjik ilaçlara cevap vermeyen hastalara sınırlıdır.

Refraktör HBS hastaları için yukarıda bahsedildiği gibi dört farklı tedavi yaklaşımından biri olarak yüksek potens opioid veya tramadole geçiş önerilmektedir. Yüksek potens opioidler HBS tedavisinde etkili olabilir ve madde bağımlılığı öyküsü olmayanlarda doz artırımı veya bağımlılık sık görülmez. Yüksek potens opioidler semptomların zamanına bağlı olarak günde bir veya üç kez kullanılabilirler (52).

Gabapentin: Günlük HBS hastalarında alternatif bir seçenektir. Klinik çalışmalarda ortalama günlük 1800 mg doza gerek duyulduğu önerilse de çoğu hasta daha düşük dozlardan yarar sağlıyor görünmektedir. Gabapentin özellikle semptomları daha az yoğun olan hastalarda ve HBS’nu ağrılı olarak algılayan hastalarda yararlı olabilmektedir. Ağrılı periferik nöropati veya ilişkisiz kronik ağrı sendromu olan kişilerdeki HBS için de faydalıdır. Ayrıca Parkinson veya demans gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili HBS tedavisinde de gabapentin kullanılabilir (52).

Diğer ilaçlar: Yararlı olduğu bildirilen ilaçlar arasında pregabalin, karbamazepin, klonidin, propranolol ve amantadin yer almaktadır (52)

Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar, dozları ve yan etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir (57).

Tablo 2. HBS tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaç	Başlangıç dozu/ maksimum doz	Yarılanma ömrü (saat)	Yan etki
Levodopa	50 mg 200 mg	1,5-2	Belirtilerde artış, rebound
Ropinirol	0,25 mg 4 mg	6	Bulantı, düşük kan basıncı, baş ağrısı, baş dönmesi, nazal konjesyon
Pramipeksol	0,125 mg 0,54 mg	8-12	Bulantı, düşük kan basıncı, baş ağrısı, baş dönmesi, nazal konjesyon
Rotigotin	1-3 mg yama	5-7	Cilt tahrişi, bulantı, düşük kan basıncı, baş ağrısı, baş dönmesi, nazal konjesyon
Pregabalin	25-300 mg	10	Uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, sıvı toplanması
Klonazepam	0,50 mg 2,0 mg	30-40	Uyku hali, baş dönmesi, sabah baş ağrısı
Gabapentin	300 mg 2700 mg	5-7	Uyku hali, baş dönmesi, sıvı toplanması

2.2. Otonomik Sinir Sistemi ve Kalp Hızı Değişkenlik Analizleri

2.2.1. Otonomik Sinir Sistemi

Otonomik sinir sistemi (OSS) istemsiz, visseral, vegetatif sinir sistemi olarak adlandırılır. Fizyolojik olarak otonom sinir sistemi dual fonksiyonlara sahip bir sistem olarak düşünülür. Parasempatik ve sempatik sinir sistemi olarak iki büyük kısma ayrılırken nonkolinerjik-nonadrenerjik sinir sistemi olarak adlandırılan, mide barsak hormonları ve bu kanalın işlevini sürdürmesinden sorumlu üçüncü bir kısmı daha vardır. OSS periferden gelen duyuşal aferentleri alarak büyük yüksek kortikal merkezlerde yorumlayıp efferent motor yollarla iletimi ulaştırır. Periferden gelen bilginin santrale iletilmesinde nörotransmitter ve nöromödülatörler görev alır.

OSS lokalizasyona göre; santral ve periferik olmak üzere iki bölüme ayrılır. Santral bölüm; medulla spinalis, medulla oblangata, pons, hipotalamus, frontal premotor ve diğer kortikal alanlardan oluşur. Hipotalamus; su dengesi, açlık kontrolü, sıcaklık; pons; solunum merkezi, kan basınç regülasyonu, idrar kontrol merkezi; medulla oblangata ise; solunum merkezi görevini üstlenir. Periferik bölüm; duyuşal afferent ve motor efferent yollardan oluşur.

Parasempatik Otonom Sinir Sistemi (POSS) primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahip olup koruyucu sistem olarak da bilinir, nöromedyatör olarak asetil kolini kullanır. Sempatik Otonom Sinir Sistemi (SOSS) nöromedyatör olarak nörepinefrini kullanarak vücudu herhangi bir kavgaya hazırlayan organ fonksiyonlarını uyandır.

POSS'nın primer nöronları; beyin sapındaki kranial sinir nükleuslarında (3,7,9,10. kranial sinirler) ve medulla spinalisinin sakral segmentlerinde (S2-3-4) bulunur. Gangliona uzak oldukları için preganglionik nöronları SOSS 'nin preganglionik nöronlarından daha uzundur. Her bir preganglionik lif için bir adet postganglionik lif çıkışı olur. Preganglionik ve postganglionik kavşaklarda nörotransmitter olarak POSS asetil kolini kullanır. Salınan asetil kolin işlevi bittikten sonra asetil kolinesteraz enzimi ile yıkılıp tekrar sinapsa geri alınır.

Kranial sinirelerden çıkan lifler; gözde iris ve silier kaslara, göz yaşı ve tükürük bezlerine, farink, özefagus, gastrointestinal traktın düz kasları ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine gider. Sakral lifler ise; kolonun distal kısmını, rektum, mesane ve cinsel organları inerve eder.

SOSS' i primer nöronları; torakal ve lomber spinal korda yer alır, bu nedenle preganglionik nöronları POSS nöronlarında göre daha kısadır. Sempatik sinir sisteminin ganglionları hedef organdan uzak olduğu için postganglionik nöronları daha uzun olur. Her bir preganglionik lif için birden fazla (bir karşı yirmi gibi) lif çıkışı olur, bu durumda sempatik sinir sistemi aktivasyonunda vücutta daha yaygın cevap oluşmasına yol açar. SOSS'nde preganglionik liflerde nöromedyatör asetilkolin iken postganglionik liflerde genellikle nöradrenalindir. Tükürük bezlerine giden postganglionik liflerde ie asetilkolin nöromedyatördür.

SOSS; T1 den L3'e kadar spinal kordun anterolateral gri cevherinde nükleus intermediolateraliste bulunur. Sempatik ganglionların 22 tanesi vertebral kolunun her iki yanında paravertebral zincir içinde bulunur. Vertebral kolunun ventral kısmında abdominal kavitede prevertebral ganglionlar yer alır, bu ganglionlar postganglionik aksonları visseral orgalara dağıtır. Çöliak ganglionu T5-T12 ile inerve olup, mide, karaciğer, dalak, pankreas, ince barsak, proksimal kalın barsak, böbreği inerve eder. Superior mesenterik ganglion ise; kalın barsağın geri kalan kısmını; inferior mesenterik ganglion ise; genital organlar, rektum, mesaneyi inerve eder. Çöliak ganglionun bir dalı olan büyük splanknik dal adrenal medullayı inerve eder. Baş ve üst ekstremiteler; süperior, orta, inferior ganglionlar yoluyla inerve edilir. Bu uyarıları yaptıktan sonra sinaptik aralığa salınmış olan nöradrenalin MAO ve COMT enzim inhibitörleri ile yılıp tekrar sinaps içine alınır.

Fonksiyonel olarak sempatik ve parasempatik sinir sisteminin organlar üzerine etkileri birbirine terstir. Parasempatik sinir sistemi vücutta enerji üretilmesi ve bunun depolanmasını sağlayan anabolik aktivitenin harekete geçmesini sağlayarak diğer organların bazal aktivite çalışmasını sağlar. Sempatik sinir sistemi ise yoğun kas hareketlerine ihtiyaç duyulan durumlarda sindirim sistemi dışındaki organların yoğun bir şekilde çalışmasına sebep olur.

Sempatik sinir sisteminin vücut üzerine olan etkileri;

1. Pupilla dilatasyonu
2. Bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu artırır
3. (+) inotropi ve kronotropi yaparak kardiak çıktıyı artırır
4. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemin sfinkterlerini kasarak düz kaslarını gevşeterek bu organların fonksiyonlarını azaltır
5. Uterus kontraksiyonu, ejakülasyon
6. Ekstremitelerde vasokonstriksiyon, piloereksiyon, terleme

7. Adrenal medullar aktiviteyi artırır
8. Vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizmayı artırır
9. Stres hormonların salınımını artırır
10. Safra kesesi inhibisyonu

Parasempatik sinir sisteminin vücut üzerine etkileri;

1. Akomadasyon ve pupillayı daraltır
2. Tükrük bezi sekresyonunu artırır
3. Kalbin kontraksiyon, atım sayısı ve koroner akımı azaltır
4. Gastrointestinal sistem sekresyonlarını, barsak peristaltizmi artırıp anal tonusu azaltıp defakasyonu sağlar
5. Mesane kontraksiyonu, internal sfinkter inhibisyonu ile miksiyonu sağlar
6. Genital organlarda vazodilatasyon ve ereksiyonu sağlar
7. Safra kesisini uyarır.

Kardiak otonomik uyarımında; kalp vurularının hızı ve gücü sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Bu iki sistem tam olarak birbirine zıt olarak değil de birbirini tamamlayan bir ilişki içerisinde yer alırlar.

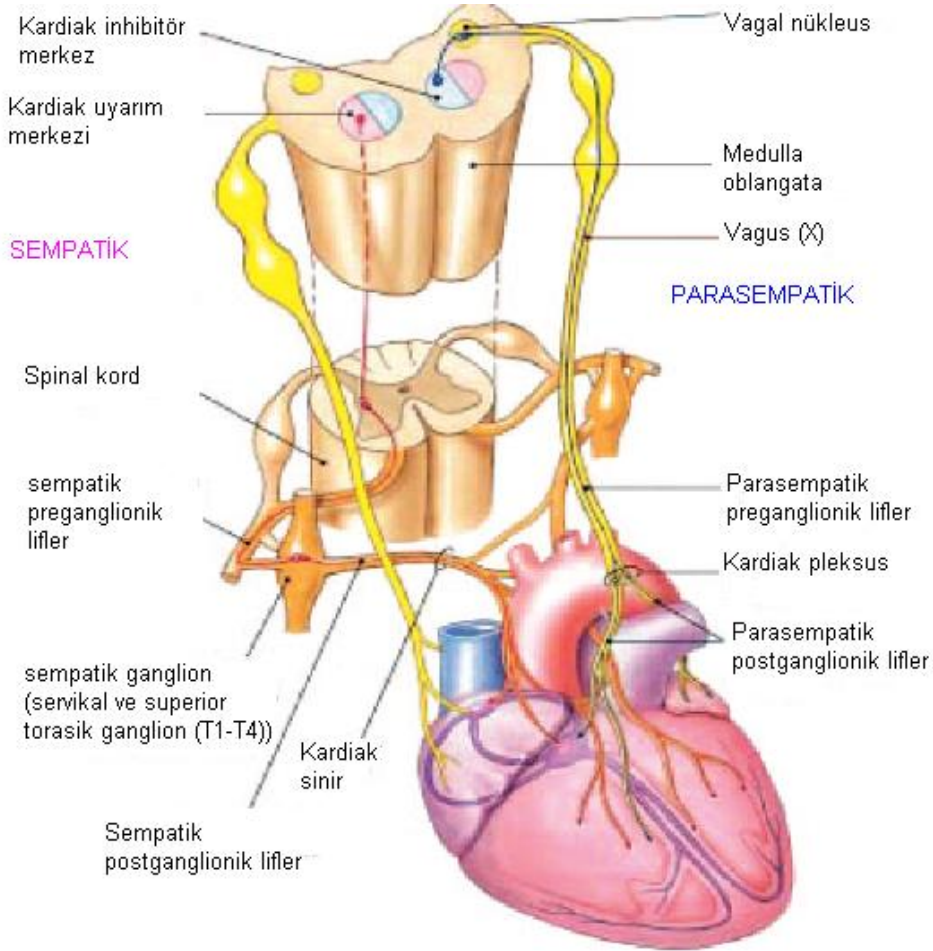
Sempatik fibriller; spinal kordun T2-T4 segmentlerinden çıkar, orta servikal ve servikotorasik (Stellat) ganglionlar ile torasik sempatik zincirdeki ilk 4 ganglionu geçerek kardiyak pleksusa ve oradan da SA düğüm ve kalp dokusuna ulaşırlar. Sempatik uyarının karşılığı kalp hızının artmasıdır. Kas dokusunun cevabı ise ventrikül basıncının artışında hızlanma ve sonuçta atım volümünün artmasıdır.

Norepinefrin, başlıca beta1 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile pozitif kronotropik, dromotropik ve inotropik etki gösterir. Beta 2 adrenerjik reseptörler ise sayıca azdır ve başlıca atriyumlarda bulunurlar. Aktivasyonları kalp hızını artırır. Alfa 1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması da pozitif inotropik etki doğurur.

Kalbin parasempatik kontrolünü ise vagus sağlar. Asetilkolin, spesifik kardiyak muskarinik reseptörlerde (M2) uyararak göstererek negatif inotropik, dromotropik ve inotropik etki oluşturur. Vagus uyarısı ayrıca AV düğüm etrafındaki kavşak dokunun uyarılabilirliğini ve sonuçta iletinin hızını azaltır. Güçlü bir vagal stimülasyon ile AV blok oluşabilir.

Parasempatik lifler, başlıca atriyumlar ve ileti dokularını inerve eder. Aksine sempatik lifler tüm kalbi inerve ederler. Sağ sempatik lifler ile sağ vagus başlıca SA

düğümü uyarırlarken sol sempatik ve vagal lifler de başlıca AV düğümü uyarırlar. Vagal etki genellikle hızla başlar ve sonlanır. Sempatik etki ise daha yavaş başlar ve geriler.



Şekil 1. Kalbin sempatik ve parasempatik inervasyonu gösteren şematik resim (Fundamentals of Anatomy and Physiology.8th ed. 2006. Bölüm 20, Pearson Education.)

2.2.2. Kalp Hızı Değişkenlik Analizleri

Sempatik stimülasyon; ventriküler refrakter periyodun uzaması, ventriküler fibrilasyon eşiğinde düşme ve otonomik değişikliklere yol açmaktadır. Vagal stimülasyon ise; bunun tam tersi etki yaparak sempatik stimülasyonun etkilerini azaltıp uyarılamama süresinin uzaması, ventriküler fibrilasyon eşiğini yükselmesi ve otonomisiteyi azaltma yönünde etki etmektedir. Otonomik sistemin bu dinamiği kardiopulmoner hastalıklar kadar non kardiak hastalıkları da etkilemektedir.

İnsanda otonom sinir sistemini non invaziv veya çok az invaziv olan 3 farklı yöntem ile değerlendirilir. Bunlar; kalp hızı değişkenliği, baroreseptör sensitivitesi ve yatar pozisyonda yapılan otonomik fonksiyon testleridir (valsavra manevrası, tilt testi ve diğer otonomik değişiklik ölçümleri gibi).

Sağlıklı kişilerde kalp hızını düzenleyen primer mekanizma otonomik sinir sistemidir. İnsanlarda kardiak otonomik fonksiyonların gösterilmesi yaygınlaşan, ucuz, noninvaziv bir yöntem de kalp hızı değişkenlik analizleri ölçümüdür. Kalp hızı değişkenlik analizleri tıpta oldukça yaygın hastalık grubunda kullanılmakta olup bu hastalıklar arasında; kardiyomiyopati, arteryal hipertansiyon, miyokardial infarkt, ani ölüm, kronik obstruktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, diyabet, inme, Alzheimer hastalığı, lökomi, obstruktif uyku apnesi, epilepsi, baş ağrısı sayılabilir.

Vagal sinir uyarım sıklığında azalma olması ya da artan efora bağlı sempatik sistemde artışı; mental ve fiziksel aktivitelerle RR intervalini etkiler. Uyku sırasında ise uykunun evresine bağlı olarak RR intervalinde değişiklikler gözlenir.

RR interval değişkenlik analizleri genel olarak kalp hızı değişkenlik analizleri (KHDA) olarak adlandırmaktadır. Lineer ve non-lineer olarak gruplanır, lineer olanlarda zamana ve sıklığa dayalı olmak üzere alt gruplara ayrılır. Genel olarak zamana ve sıklığa dayalı KHDA ölçümleri yapılır. Non-lineer yöntemler daha çok kalp hastalıkları tanı tedavisinde kullanılmaktadır. Lineer yöntem ise; kalp hastalıkları kadar kalp hastalıkları dışındaki diğer hastalıklarda; otonom sinir sistemi hakkında bilgi edinilmesinde kullanılmaktadır (58).

Zamana dayalı RR interval değişkenlik ölçümlerinde; kısa ve uzun dönem aralıklarındaki RR intervallerinin değişimi hakkında bilgi verir. Sinus nodu üzerindeki nöronal ve humoral etkilerin sonucu oluşan RR dalgalarını toplayıp tüm ektopik veya sinüzal olmayan atımları dışlayarak ölçüm yapılır. Devamlı elektrokardiografik (EKG) kayıtlama ile R dalgası ve QRS kompleksi saptanarak normal ve anormal atımlar saptanır. Zaman serilerinde normal bir atımdan bir sonraki normal atıma kadar geçen süre milisaniye (ms) cinsinden ölçülerek oluşan NN=RR intervalleri ve kalp hızının dakikadaki atım sayısı hesaplanır. Zamana dayalı ölçümlerde incelenen parametreler ise;

SDNN (standard deviation measures of NN); belirlenmiş, genelde 24 saat ancak bazen daha kısa süreler için, zaman içerisinde ms cinsinden normal RR interval sayısını belirtir (58).

SDANN (Standard deviation of the average NN); belirlenmiş zaman dilimi içerisindeki devamlı EKG kayıtlamadaki uzun süreli RR interval varyasyonunun tüm kayıtlama süresi içinde ortalama sayısını ms cinsinden belirtir.

SDNNi; hızlı, kısa süreli RR interval varyasyonlarının 5 dakikalık intervallerle tüm kayıtlama içindeki ortalamasını ms cinsinden belirtir.

RMMSD (the square root of the mean squared successive differences of NN intervals); kısa sikluslar halinde normalden farklı olarak ortaya çıkan ms cinsinden RR intervallerinin kareköküdür.

pNN50 (the proportion of NN intervals); 50 msden daha uzun süren anormal RR intervallerinin yüzdesini belirtir. Vagus sinirince oluşturulan sinus nodu ateşleme hızının hesaplamasında RMMSD ve pNN50 değerleri kullanılmakta olup bu değerlerin her ikisi ile hesaplamalar arasında yüksek korelasyon bulunmaktadır. Ancak buradaki ölçümler sadece R dalgalarının olduğu normal sinüs ritmine sahip kalp hızı üzerindeki vagal sinir modülasyonunu göstermektedir. Bu nedenle sinus ritmi dışında oluşan dalgalar hakkında bilgi vermemektedir (59).

Sıklığa dayalı RR interval değişim ölçümleri; bilgisayar hesaplı RR interval serilerinin parametrik ve nonparametrik yöntemlerle power spektral analizlerinin ölçümlerine dayanır (58,60,61). Parametrik olmayan metodlar hesaplaması hızlı olarak bilgisayardan yapılır. Parametrik ölçümlerde ise otoregresyon modeline bağlı kalınarak yüksek, düşük sıklık güçleri karşılaştırılır. 0.0033 ile 0.40 Hz arasındaki 24 saat içerisinde her 5 dakikada siklus başına oluşan kalp hızındaki dalgalanmaların oranını belirler. Normal kişilerde 5 dakikalık power spektral ölçümlerde iki pik bulunur.

1. Yüksek frekans(high frequency, HF) power piki solunum sıklığının; 0.15 ile 0.40 Hz arasında (9-24 siklus/dakika) iken sadece normal sinus ritminde olan ventilasyona bağlı parasempatik aktivitenin düzenleyici etkisinin göstergesidir.

2. 0.04 ile 0.15 Hz aralığında (3-9siklus/dakika) sıklıklarında oluşan düşük frekans (low frequency, LF) power gücü; barorefleks aktivitesindeki sempatik ve parasempatik yanıtlarının kombinasyonlarına bağlı olarak oluşur. Sempatik sistem bir miktar daha baskındır.

Bu iki pik dışında, 0.0033 ile 0.04 Hz sıklığında çok düşük frekanslı (very low frequency, VLF) enerji olarak tanımlanan bir güç de hesaplanır. Çok düşük frekansın fizyolojik karşılığı tam olarak bilinmemektedir ancak uzun süreli kayıtlamalarda fiziksel aktivitelere bağlı parasempatik ve renin anjiotensin sistemlerinin refleks yanıtlarına bağlı

olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca beta blokör kullanımından etkilenmemektedir (62). İçlerinde uyku apnesi, hipopne, periodik bacak hareketlerin de olduğu uyku hastalıklarında arttığı ve fiziksel aktivitenin bir yansıması olarak yorumlanabilir (63).

Normal bir kişi supin pozisyonunda dinlenirken kalp hızı üzerinde sempatik sistemin etkisi minimal bile olsa; düşük frekans power amplitüdü yüksek frekansından daha belirgindir, çünkü vagal aktivite düşük frekans üzerinde belirgin etki yapar. LF/HF oranı sempatovagal dengenin indeksi olarak kullanılabilir (64). Ancak bu indekse karşı çıkan görüşlerde vardır. Normalize edilmiş LF power ile peroneal sempatik sinir aktivitesi arasında güçlü ilişkiyi ortaya koyan yayın yanı sıra buna zıt olarak normalize edilmiş LF nin kalp hızının sempatik modülasyonunda etkisinin olmadığı dair görüşlerde vardır (65).

2.3. Huzursuz Bacak Sendromu ve Kalp Hızı Değişkenliği

HBS ve PLM' in vasküler faktörler ile sempatik sistem arasındaki ilişkisini ortaya koyan çalışmaların ilki 1970lerde Lugaresi ve Coccagne tarafından yapılmış olup bu çalışmada; kalp hızı, kan basıncı gibi beyinsapı-yaygın otonomik ritimlerin PLM sırasında sempatik aktivitede üzerine artmış etkisinden bahsetmiştir (66). 1940-1950 arasında Ekbohm HBS semptomlarından bacaklardaki tanımlanan soğukluğun patofizyolojisinde vazokonstriksiyon olduğunu öne sürüp tedavide vazodilatatör ajanları kullanmıştır (26, 67). 1980lerde Ancoli-Israel ve arkadaşları; 65 yaşından büyük orta-ağır şiddette 42 PLM hastası (>25/saat, uyku) ile PLM hastası olmayan (<5/saat, uyku) 42 kişiyi karşılaştırdığı çalışmada hasta grubunda %36, hasta olmayan grupta ise %14 oranında bacaklarında soğukluk tanımladıklarının bulmuşlardır ($p<0.05$). Bu hastalarda termal biofeedback yöntemi uygulandığında sempatik aktivitenin azaltılmasına bağlı olarak cilt ısının arttığını saptanmıştır (68). Sonuç olarak; bu çalışmalarda sempatik hiperaktivite ile özellikle PLM olmak üzere HBS arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur.

HBS' nin hipertansiyon ve kalp hastalıkları ile ilişkisini araştıran çalışmalarda ise; Ulfberg ve arkadaşlarının İsveç merkezinde 18- 64 yaş arasında yaptığı epidemiyolojik çalışmada %5.8 sıklığında HBS saptamış olup HBS hastalarında hipertansiyon ve kalp problemlerinin daha sık görüldüğünü rapor etmiştir (69). Ohayan ve Roth' un çalışmada ise; 15 yaş ve üzeri yaşlarda 5 Avrupa ülkesinde yapılan önce telefon ardında yüzyüze görüşmelerde HBS semptomların tanımlayan kişilerin %0.9' unda her gün, %3.1 'inde bir

ayın çoğu gecesinde, %6.4'ünde haftada bir geceden az HBS semptomlarının olduğunu tespit etmiştir (70). Bu hastalarda HBS ile hipertansiyon ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkiye bakıldığında artmış sıklık saptanmıştır. Winkelmann ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada ise üstte belirtilen çalışmalara benzer şekilde HBS ve hipertansiyon arasında ilişki saptanamamıştır (71, 72). Ancak yapılmış olan bu epidemiyolojik çalışmaların sonucu olarak; HBS ile hipertansiyon arasında olası bir ilişkiden ve HBS ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkiden bahsedilebilir.

PLM sırasında kalp atım hızında artış pekçok çalışmada ortaya konmuştur. Elektrografiye (EEG) yansıyan bu artış kortikal aurasala bağlıdır. Winkelman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kalp hızındaki artışın 8 hastada PLM' den önceki ve sonraki 10 kardiyak siklusa olduğunu rapor etmiştir (73). EEG'de aurasalın saptandığı dönemlerde kalp hızında %10 ile 40 arasında artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sforza ve arkadaşlarının çalışmasında 10 HBS hastanın PLM sırasında benzer taşikardi ile ilişkisini bulmuştur. EEG' de delta ve teta aktivitesi sırasında gözle görülemeyen mikroaurasal sırasında da kalp hızında artış saptanmıştır. Otonomik aurasal ve sonucundaki kortikal aurasalın neticesinde delta ve teta aktivitesini takiben oluşan alfa aktivitesi ile hastada uyanma gözlenmektedir (74).

3 tane HBS ve PLM' nin inmeye yol açabileceğine dair vaka bildirisi vardır. Kang ve arkadaşları; 40 yaşında erkek bir hastanın eşinin verdiği bilgilere göre inme geçirmesinde 7 gün önce sağ ayak parmağında uyku sırasında hareketlerin ortaya çıktığını belirtmiştir (75). Lee ve arkadaşları; 58 yaşında erkek hastanın uykuda ayak parmaklarında hareket başladıktan iki gün sonra sol pallidum ve kapsüla internada iskenmik inme ortaya çıktığını yayınlamışlardır (76). Her iki vakada polisomnografi kayıtlamaları ile PLM' leri teyit edilip PLM hareketleri olduğu tarafın karşı hemisferinde baskın olarak etkilenim olduğunu öne sürmüştür. Anderson ve arkadaşlarının yaptığı vaka bildirisinde faktör 5 Leiden mutasyonu olduğu bilinen, ailesinde HBS öyküsü olan, 14 yaşından beri HBS semptomları tarif eden 27 yaşında kadın hastada HBS semptomlarının arttığı dönemde sağ bazal ganglionlarda akut iskemik inme geçirdiği belirtilmiştir (77). Bu çalışmalara göre; HBS ve PLM' de otonomik aurasalların inme için bir risk faktörü olabileceği söylenebilir.

Walter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; inme kliniği olmayan ve nörolojik muayene bulguları normal 8 HBS hastasının beyin MRG incelemesinde mikrovasküler lezyon izlenmiştir. HBS ile inme riskinin kontrollere göre karşılaştırıldığında artış olmadığı ancak diğer iskemik inme risk faktörleri ile HBS birlikteliği olduğunda inme

riskin belirgin derecede kontrollere göre arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak bazal ganglionlar, internal kapsül, korona radiata düzeyindeki akut iskemik inmenin HBS ve PLM 'ye bağlı olabileceği ortaya konmuştur (78).

Literatürdeki bu veriler ışığında HBS, PLM ve bu iki hastalığın birlikteliğinde hipertansiyon, kalp hastalığı ve inme gelişmesinde artmış risk saptanmıştır. Artmış olan riskin patofizyolojisi iki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi; dopaminerjik eksiklik olup dopaminerjik tedaviye yanıt vermesi bu hipotezi desteklemiştir (79,80). Tubero-infundibüler, mesolimbik, mesokortikal ve nigrostriatal olmak üzere beyindeki dopaminerjik yollarda etkilenim bildirilmiştir. İkincisi ise; A11 dopaminerjik diensefalospinal yolaktaki preganglionik sempatik nöronlar ve spinal ön boynuzdaki nöronların hipofonksiyonu sonucu ortaya çıkan sempatik aktivitedeki artışın HBS semptomlarını tetikleyebileceği görüşüdür. Spinal dopaminerjik hipofonksiyon teorik olarak disinhibisyon yolu ile sempatik efferent ve artmış duyuşal afferent çıktılarına yol açmaktadır. A11 diensefalospinal yolaktaki sadece dopaminerjik yolağın hipofonksiyonu sonucu oluşan sempatik hiperaktivasyon ve hipertansiyona bağlı gelişen kalp hastalığı ve inme riskinde artmaktadır (81). A11 hipodopaminerjik teoriyi destekleyen bir çalışmada farelerde dopamin agonisti pramipeksol ile tanımlanan bu yollardaki lezyonuna bağlı huzursuzluğun tedavisinde reversibl etkisinin gösterilmesidir (47).

Tüm bu çalışmalara dayanarak sempatik aktivitenin artışı net bir şekilde ortaya konamamıştır. Çalışmamızda sempatik aktivitenin HBS hastalarında noninvaziv bir yöntem olan kalp hızı değişkenlik analizlerine ile artış gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık. Yukarıda da belirtildiği gibi artmış olan sempatik aktivite hipertansiyon, kalp hastalıkları, inme gibi ölümcül sonuçlara yol açabilecek ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Çoğu hekim tarafından yeterince bilinmeyen yada gereken önemi verilmeyen bir hastalık olan HBS'nin tıpkı diğer kardiovasküler hastalık risk faktörleri gibi daha dikkatli bir şekilde ele alınarak tedavisinin de en kısa sürede başlanılmasının sağlanması çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmaya Hasta ve Kontrol Grubunun Alınması

Çalışmaya Nöroloji Anabilim Dalı uyku polikliniğine müracaat edip HBS tanısı konulan 65 hasta dahil edilmiştir. Hastalara HBS tanısı; IRLSSG tarafından tanımlanan kriterlere dayanarak konulmuştur (50). Kontrol grubu olarak herhangi nedenle nöroloji polikliniğine müracaat etmiş olan hasta yakınlarından HBS tanı kriterlerini karşılamayan ve aşağıda belirtilen özellikleri taşımayan gönüllü kişiler alınmıştır. Hasta grubu için dışlama kriterleri şunlardır;

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Herhangi bir uyku hastalığının olması (HBS , narkolepsi, uyku apnesi gibi)
3. Bilinen kalp hastalık öyküsünün olması (geçirilmiş myokardial infarktüs, kalp yetmezliği, kalp ritim bozukluğu gibi)
4. Kalp ritmini etkileyebilecek ilaçların (antiaritmik yada antiepileptik gibi) kullanımı
5. Çalışmayı anlayamayacak mental kısıtlılığın olmasıdır.

(Kontrol grubunda ise bu şartlardan sadece HBS hastalığının olmaması farklı olarak alınan kriterdir.)

Çalışmaya alınan tüm HBS hastaları ve kontrol grubundan olur formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

HBS tanısı konulan hastaların bu hastalık için herhangi bir medikal tedavi almamış olması ya da tedavisine en az 3 ay süre ile ara vermiş olması şartı aranmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubuna 24 saatlik elektrokardiyografik Holter monitorizasyonu yapılmıştır. Holter monitorizasyonu yapıldığı gün içinde X-ray cihazlarından geçmeme, cihazın suyla temas etmemesi önerilerinde bulunulmuştur. Bu öneriler dışında normal günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki 24 saatlik süre zarfında kayıtlamalar yapılmıştır.

Bu sürecin başlangıcında hasta grup için; hastalığının başlangıç yaşı, hastalığının şiddeti ve süresi (yıl olarak) hesaplanmıştır. Ayrıca her iki grupta hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, tiroid bezi hastalık öyküsü açısından sorgulanmıştır.

3.2. Çalışmada Kullanılan Form

Çalışmaya alınan HBS hastalarının şiddetlerini ölçmek için IRLSSG tarafından oluşturulan IRLS kullanılmıştır. Bu form Ekler bölümünde belirtilmiştir (Ek-1). HBS hastaları bu formda alınan puanlara dayalı olarak; hafif (0-10 puan), orta (11-20 puan), ağır (21-30 puan) ve çok ağır (30 üstü puan) alt gruplarına ayrılmıştır.

3.3. Çalışmanın Maliyetini Hesaplama ve Karşılama

Kesin HBS tanısı konan ve kontrol grubu oluşturularak hazırlanmış olan tüm çalışma katılımcılarının holter kayıtlama tetkik masraflarının karşılanması için yaklaşık maliyet hesaplaması yapıldıktan sonra bu maliyetin karşılanabilmesi için proje hazırlanarak Şubat 2010' da Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi'ne gönderilmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi'nce 2010.114.003.6 kod numarası verilen projemiz, Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlük Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 15.05.2012 tarihinde onaylanmıştır..

3.4. Verilerin Sınıflandırılması

Cinsiyet; kadın ve erkek olarak sınıflandırıldı.

IRLS göre hasta grup hafif, orta, ağır, çok ağır olarak dört alt başlıkta incelendi.

Hastaların holter kayıtlaması sonucu elde edilen; tüm gün (24 saatin tamamı) ve gece (18.00-06.00)/ gündüz (06.00-18.00) saatleri olarak alt başlıklar altında da incelenmiştir. Kayıtlamadan; SDNN, SDNN indeksi, SDANN indeksi, rMMSD, pNN50, HF, LF, LF/HF, VLF ve total power verileri elde edilmiştir.

3.5. Etik Kurul

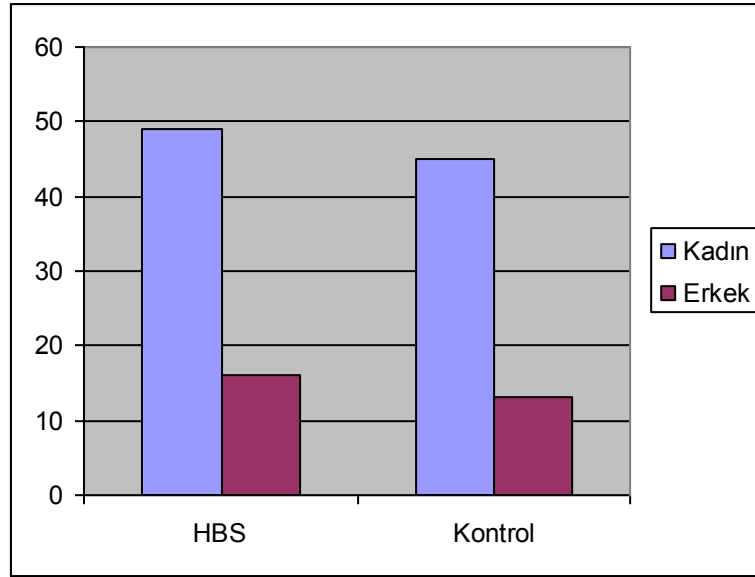
Bu çalışmanın etik kurul kesin onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 2011/29 numaralı etik kurul kararı ile uygun olduğuna kanaat getirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 *for Windows* programı kullanıldı. Ölçümsel verilerin analizinde normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile incelendikten sonra verilerin normal dağılıma uymadığı belirlenmiş olup; Mann Whitney U testi ile istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır.

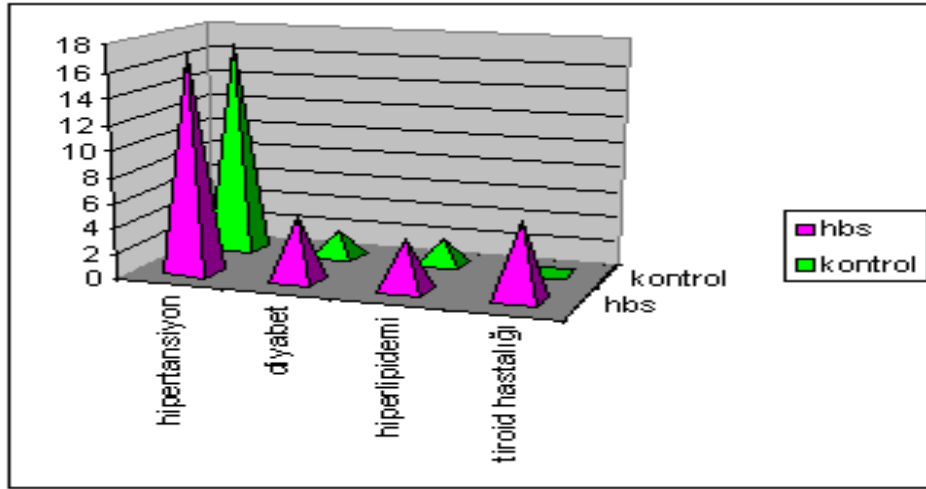
4. BULGULAR

Çalışmaya huzursuz bacak sendromlu hastalar ile huzursuz bacak sendromu olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 123 kişi alınmıştır. 49 kadın (% 75,4), 16 erkek (%24,6) olmak üzere toplam 65 huzursuz bacak sendromlu hastasının verileri çalışmada incelenmiştir. Kontrol grubunda ise; 45 kadın (%77,6), 13 erkek (%22,4) olarak toplam 58 huzursuz bacak sendromu olmayan katılımcıların verileri incelenmiştir. HBS grubuna uyumlu olacak şekilde kontrol grubuna hasta seçimleri yapılmıştır. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.



Şekil 2. HBS hastası ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı

İki grupta ek hastalıklar yönünde incelendiğinde (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, tiroid hastalığı); istatistiksel farklılık sadece HBS hasta grubunda tirod hastalığının daha yüksek oranda bulunmuş olması dışında diğer parametreler açısından fark bulunmamıştır.



Şekil 3. HBS ve kontrol grubunda ek hastalıkların dağılımı

Tablo 3. Katılımcıların genel özellikleri

	HBS Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş, yıl (ortalama)	49±12,2	46±10,7	0,297
Yaş grupları, yıl (K/E)			
18-29	5/0 (7,7)	5/0 (8,6)	0,664
30-39	7/1 (12,3)	7/1 (13,8)	0,654
40-49	16/2 (27,7)	16/2 (34,5)	0,280
50-59	16/5 (32,3)	16/5 (32,8)	0,712
≥60	5/8 (20)	1/5(10,3)	0,210
Cinsiyet			
Kadın	49 (75,4)	45 (75,6)	
Erkek	16 (24,6)	13 (24,4)	
Hipertansiyon	17 (26,2)	17(29,3)	0,840
Diyabetes mellitus	5 (7,7)	2 (3,4)	0,445
Hiperlipidemi	4 (6,2)	2 (3,4)	0,683
Tiroid bezi hastalıkları	6 (9,2)	0 (0)	0,029

Hastalıkların grup içindeki oranı; sayısal ve (%) olarak verilmiştir.(± standart sapma)

Hasta ve kontrol grubunda incelenen KHD analizleri aşağıda belirtilmiştir. Sirkadien ritim özelliği bilinen HBS' de veriler; 24 saatlik toplam veriler olarak alınmasının yanında gündüz (06.00-18.00) ve gece (18.00-06.00) olarak alt gruplar halinde de incelenmiştir. Bu incelemelerde; SDNN (gece) değerinde istatistiksel anlamlılık dışında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4. Holter analiz verileri

Parametre	HBS Grubu	Kontrol Grubu	p
SDNN (toplam), ms	141,98±36,5	144,88±43,9	0,275
SDNN (gündüz), ms	130,68±33,5	131,38±37,5	0,773
SDNN (gece), ms	125,86±35,6	137,55±41,2	0,037
rMSSD (toplam), ms	30,80±12,1	32,95±12,8	0,360
rMSSD (gündüz), ms	28,23±11,6	30,52±13,7	0,448
rMSSD (gece), ms	33,12±13,9	35,26±14,9	0,390
pNN50 (toplam), %	8,65±8,0	9,59±8,8	0,651
pNN50 (gündüz), %	6,58±6,9	7,33±7,3	0,618
pNN50 (gece), %	11,49±11,6	12,21±11,5	0,612
SDANN İndeksi (toplam)	131,08±36,0	136,24±41,3	0,265
SDNN İndeksi (toplam)	53,42±14,3	57,19±16,4	0,133
HF (toplam), ms ²	243,68±219,5	257,44±232,3	0,871
HF (gündüz), ms ²	254,42±214,4	209,12±208,3	0,750
HF (gece), ms ²	289,64±264,9	300,01±269,3	0,911
LF (toplam), ms ²	586,79±352,7	660,40±403,8	0,246
LF (gündüz), ms ²	538,6±347,1	622,09±394,8	0,165
LF (gece), ms ²	630,79±380,7	688,82±443,0	0,469
LF/HF (toplam)	0,17±1,3	0,64±2,0	0,891
LF/HF (gündüz)	0,0±1,8	0,71±3,9	0,696
LF/HF (gece)	0,16±1,3	0,57±3,2	0,746
VLF (toplam), ms ²	2111,27±1198,7	2406,79±1409,3	0,191
VLF (gündüz), ms ²	2309,49±2296,3	2396,35±1473,9	0,232
VLF (gece), ms ²	2176,76±1338,1	2368,75±1458,9	0,386
Total power (toplam)	2964,69±1608,4	3348,64±1937,0	0,248
Total power (gündüz)	2809,38±1533,3	3300,31±2053,4	0,191
Total power (gece)	3032,63±1748,2	3387,63±2020,4	0,291

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

HBS hastaları kendi içinde şiddetlerine göre iki grupta ayrıca incelenmiştir. IRLSS puanına göre; 0-20 hafif, 21-40 şiddetli olarak gruplandırılmıştır. Hafif grupta 17, şiddetli grupta 48 hasta verileri karşılaştırılmıştır. Her iki grup için KHD analizleri karşılaştırıldığında iki grup arasında da anlamlı istatistiksel farklılık; LF (gece), VLF (toplam, gündüz ve gece), total power gece değerinde bulunmuştur.

Tablo 5. Hastalık şiddetine göre HBS alt gruplarının KHD analizlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hafif HBS	Şiddetli HBS	p
SDNN (toplam), ms	154,76±41,0	137,46±34,1	0,097
SDNN (gündüz), ms	130,59±35,5	130,71±33,1	0,946
SDNN (gece), ms	139,12±44,7	121,17±30,9	0,184
rMSSD (toplam), ms	32,65±9,5	30,15±12,9	0,235
rMSSD (gündüz), ms	28,88±7,9	28,0±12,7	0,320
rMSSD (gece), ms	36,18±13,1	32,04±14,2	0,218
pNN50 (toplam), %	9,47±6,2	8,35±8,5	0,229
pNN50 (gündüz), %	6,53±4,9	6,60±7,5	0,380
pNN50 (gece), %	12,53±9,5	11,13±12,4	0,247
SDANN İndeksi (toplam)	143,06±40,2	126,83±33,9	0,115
SDNN İndeksi (toplam)	60,06±17,0	51,06±12,6	0,122
HF (toplam), ms ²	241,49±145,0	244,46±241,7	0,469
HF (gündüz), ms ²	171,60±89,3	255,00±145,4	0,550
HF (gece), ms ²	301,51±297,7	285,43±284,2	0,420
LF (toplam), ms ²	767,812±458,2	522,67±286,1	0,069
LF (gündüz), ms ²	717,35±487,6	475,33±259,8	0,092
LF (gece), ms ²	809,80±443,6	567,39±338,6	0,041
LF/HF (toplam)	3,37±1,1	3,05±1,4	0,276
LF/HF (gündüz)	4,23±1,9	3,46±1,8	0,144
LF/HF (gece)	3,14±1,1	2,89±1,4	0,465
VLF (toplam), ms ²	2771,76±1629,0	1877,35±916,3	0,025
VLF (gündüz), ms ²	3561,77±4077,4	1865,98±867,6	0,039
VLF (gece), ms ²	2923,85±1698,4	1912,16±1087,6	0,016
Total power (toplam)	3813,27±2170,8	2664,15±1251,3	0,051
Total power (gündüz)	3518,64±2165,5	2558,18±1165,7	0,148
Total power (gece)	3995,87±2312,2	2691,48±1373,7	0,037

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Hasta grubu hastalık şiddetine göre alt gruplara ayrıldıktan sonra KHD analiz verileri her iki HBS alt grup ile kontrol grubu arasında tekrar karşılaştırılmıştır. Hafif şiddette HBS'si olanlarla ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık herhangi bir veri için saptanmamıştır. Şiddetli HBS 'si olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada; SDNN, SDNN indeksi, VLF (total) değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 6. Kontrol grubu ile hafif şiddetli HBS hasta verilerinin karşılaştırması

	HBS Grubu (hafif)	Kontrol Grubu	p
SDNN (toplam), ms	154,76±41,0	144,88±43,9	0,578
SDNN (gündüz), ms	130,59±35,5	131,38±37,5	0,752
SDNN (gece), ms	139,12±44,7	137,55±41,2	0,869
rMSSD (toplam), ms	32,65±9,5	32,95±12,8	0,815
rMSSD (gündüz), ms	28,88±7,9	30,52±13,7	0,904
rMSSD (gece), ms	36,18±13,1	35,26±14,9	0,718
pNN50 (toplam), %	9,47±6,2	9,59±8,8	0,551
pNN50 (gündüz), %	6,53±4,9	7,33±7,3	0,731
pNN50 (gece), %	12,53±9,5	12,21±11,5	0,608
SDANN İndeksi (toplam)	143,06±40,2	136,24±41,3	0,658
SDNN İndeksi (toplam)	60,06±17,0	57,19±16,4	0,690
HF (toplam), ms ²	241,49±145,0	257,44±232,3	0,640
HF (gündüz), ms ²	171,60±89,3	209,12±208,3	0,840
HF (gece), ms ²	301,51±297,7	300,01±269,3	0,649
LF (toplam), ms ²	767,812±458,2	660,40±403,8	0,494
LF (gündüz), ms ²	717,35±487,6	622,09±394,8	0,658
LF (gece), ms ²	809,80±443,6	688,82±443,0	0,260
LF/HF (toplam)	3,37±1,1	0,64±2,0	0,511
LF/HF (gündüz)	4,23±1,9	0,71±3,9	0,324
LF/HF (gece)	3,14±1,1	0,57±3,2	0,316
VLF (toplam), ms ²	2771,76±1629,0	2406,79±1409,3	0,411
VLF (gündüz), ms ²	3561,77±4077,4	2396,35±1473,9	0,471
VLF (gece), ms ²	2923,85±1698,4	2368,75±1458,9	0,168
Total power (toplam)	3813,27±2170,8	3348,64±1937,0	0,463
Total power (gündüz)	3518,64±2165,5	3300,31±2053,4	0,771
Total power (gece)	3995,87±2312,2	3387,63±2020,4	0,362

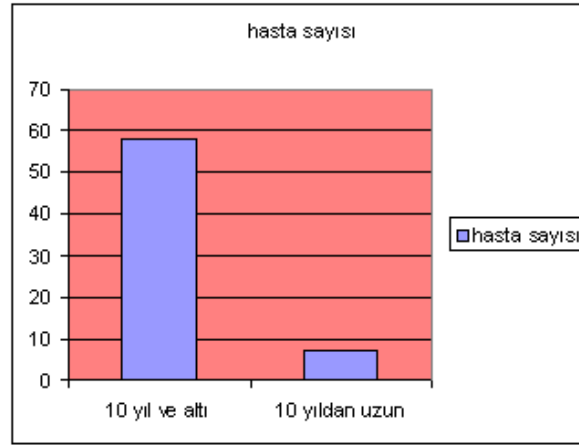
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir

Tablo 7. Kontrol grubu ile şiddetli HBS hasta verilerinin karşılaştırılması

	HBS Grubu (şiddetli)	Kontrol Grubu	p
SDNN (toplam), ms	137,46±34,1	144,88±43,9	0,100
SDNN (gündüz), ms	130,71±33,1	131,38±37,5	0,839
SDNN (gece), ms	121,17±30,9	137,55±41,2	0,012
rMSSD (toplam), ms	30,15±12,9	32,95±12,8	0,206
rMSSD (gündüz), ms	28,0±12,7	30,52±13,7	0,313
rMSSD (gece), ms	32,04±14,2	35,26±14,9	0,209
pNN50 (toplam), %	8,35±8,5	9,59±8,8	0,387
pNN50 (gündüz), %	6,60±7,5	7,33±7,3	0,425
pNN50 (gece), %	11,13±12,4	12,21±11,5	0,372
SDANN İndeksi (toplam)	126,83±33,9	136,24±41,3	0,106
SDNN İndeksi (toplam)	51,06±12,6	57,19±16,4	0,037
HF (toplam), ms ²	244,46±241,7	257,44±232,3	0,661
HF (gündüz), ms ²	255,00±145,4	209,12±208,3	0,616
HF (gece), ms ²	285,43±284,2	300,01±269,3	0,713
LF (toplam), ms ²	522,67±286,1	660,40±403,8	0,072
LF (gündüz), ms ²	475,33±259,8	622,09±394,8	0,050
LF (gece), ms ²	567,39±338,6	688,82±443,0	0,141
LF/HF (toplam)	3,05±1,4	0,64±2,0	0,616
LF/HF (gündüz)	3,46±1,8	0,71±3,9	0,325
LF/HF (gece)	2,89±1,4	0,57±3,2	0,236
VLF (toplam), ms ²	1877,35±916,3	2406,79±1409,3	0,040
VLF (gündüz), ms ²	1865,98±867,6	2396,35±1473,9	0,063
VLF (gece), ms ²	1912,16±1087,6	2368,75±1458,9	0,076
Total power (toplam)	2664,15±1251,3	3348,64±1937,0	0,069
Total power (gündüz)	2558,18±1165,7	3300,31±2053,4	0,075
Total power (gece)	2691,48±1373,7	3387,63±2020,4	0,062

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir

Çalışmaya katılan HBS hastalarının hastalık süresi; 1 ile 44 yıl arasında değişkenlik göstermiştir. Ortalama hastalık süresi; 7,12±7,24 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresi 10 ve altında olanlar ile 10 yıldan daha uzun süreli hastalık yaşı olanlar olarak HBS hasta grubu iki alt gruba ayrıldığında; hastalık süresi 10 yıl ve altında olanların sayısı 58, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların sayısı 7 olarak bulunmuştur (Şekil 4). Hastalık süresine göre iki alt gruba ayrılarak oluşturulan bu iki grup arasında KHD analiz verileri karşılaştırıldığında iki alt grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 4. Hastalık süresine göre hastaların dağılımı

Tablo 8. Hastalık süresi ile KHD analiz verilerinin korelasyonu

Parametreler	HBS (hastalık süresi 10 yıl ve altı olanlar)	HBS (hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlar)	P
SDNN (toplam), ms	143,31±37,0	131,00±32,3	0,320
SDNN (gündüz), ms	132,17±34,5	118,29±20,7	0,285
SDNN (gece), ms	126,12±34,9	123,71±46,4	0,561
rMSSD (toplam), ms	31,02±12,4	20,0±9,4	0,680
rMSSD (gündüz), ms	28,55±11,2	25,57±3,2	0,680
rMSSD (gece), ms	33,28±13,7	31,86±16,6	0,539
pNN50 (toplam), %	8,93±8,2	6,29±5,5	0,525
pNN50 (gündüz), %	6,86±7,2	4,29±1,7	0,766
pNN50 (gece), %	11,84±11,8	8,57±10,2	0,504
SDANN İndeksi (toplam)	132,19±35,9	121,86±38,9	0,385
SDNN İndeksi (toplam)	53,47±14,7	53,0±11,5	0,966
HF (toplam), ms ²	248,95±226,3	200,02±157,5	0,727
HF (gündüz), ms ²	152,34±213,4	149,64±79,8	0,949
HF (gece), ms ²	294,68±269,4	247,86±238,0	0,688
LF (toplam), ms ²	583,04±358,3	583,04±358,3	0,582
LF (gündüz), ms ²	534,64±354,5	571,67±299,41	0,539
LF (gece), ms ²	627,03±386,06	661,94±358,9	0,626
LF/HF (toplam)	3,09±1,4	3,05±0,8	0,933
LF/HF (gündüz)	3,64±1,9	3,82±0,6	0,568
LF/HF (gece)	2,89±1,3	3,35±1,1	0,342
VLF (toplam), ms ²	2123,10±1244,0	2013,28±783,0	0,933
VLF (gündüz), ms ²	2338,55±2426,3	2068,71±495,9	0,568
VLF (gece), ms ²	2202,47±1370,0	1963,65±1099,8	0,767
Total power (toplam)	2975,92±1650,5	2871,68±1304,9	0,983
Total power (gündüz)	2809,16±1602,1	2805,15±833,66	0,561
Total power (gece)	3044,15±1757,5	2937,11±1801,1	0,849

Değerler Ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

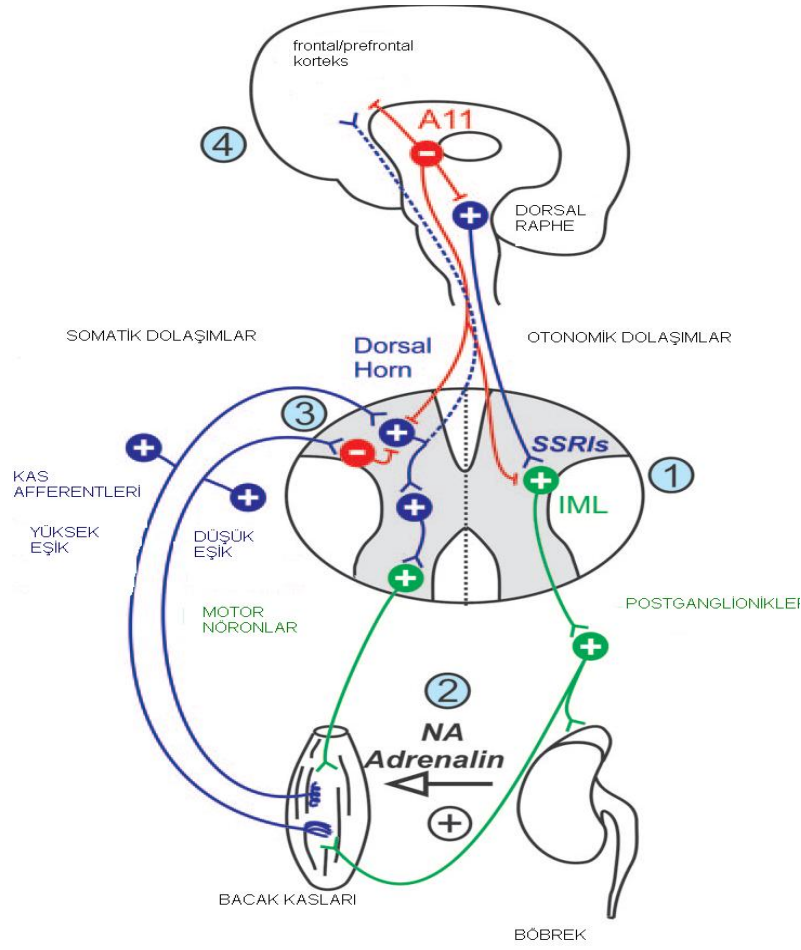
HBS hastası ve kontrol grubunu seçerken bilinen bir kalp hastalık öyküsü olmaması kriterine dikkat edilmiştir. Çalışmamız sırasında kalp hastalık öyküsü olmayan katılımcılar içerisinde; 2 HBS hastasında atrioventriküler blok (tip2), 2 kontrol grubu katılımcısında ise ventriküler ekstra vuru saptanmıştır. Bu veriler hasta sayısı yeterli olmadığından istatistik çalışma yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

HBS hastalığı; anormal duyuma eşlik eden bacaklarda hareket ettirme isteği ile karakterize bir uyku hastalığıdır. Sensorimotor bir bozukluk olan bu hastalığın %18 'lere varan sıklıklarda görülüyor olması hiç de yadsınmayacak sıklığa sahip olduğunu göstermektedir. Uykuya dalmada yaşanan sorunlar, uyku kalitesinin bozukluğu ve bunlara bağlı olarak günlük yaşamlarının etkilenmesi hastalığın sosyal yönünü de önemli bir problem olarak karşımıza çıkarmaktadır. Ancak hastalığın sosyal yönü dışında daha ciddi problem hastalığın neden olabileceği ve birlikte sıkça seyrettiği bilinen hastalıkların varlığıdır.

HBS hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar arasında hipertansiyon, inme, kalp hastalıkları gibi oldukça önemli mortalite nedenleri yer almaktadır. HBS 'nin hipertansiyon ve kalp hastalarında daha sık görüldüğünü ortaya koyan çalışmaların yanı sıra; bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (69, 70, 71, 72). Ayrıca HBS ve PLM' in inmeye ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan vaka bildirimleri de mevcuttur (75, 76, 77). HBS ve PLM'de suçlanan olay ise otonomik aurasollerdir. Çünkü; aurasoller öncesinde ve sonrasında kalp hızında gözlenebilen anlamlı artışlar saptanmıştır (73).

HBS, PLM ve bu iki hastalığın birlikteliğinde hipertansiyon, kalp hastalığı ve inme gelişmesinde saptanan artmış risk faktörünün patofizyolojisi iki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi; katekolaminerjik bir nörotransmitter olan dopaminin tubero-infundibüler, mesolimbik, mesokortikal ve nigrostriatal olmak üzere aksonal yollarında etkilenim olmasıdır (79, 80). İkincisi ise; A11 dopaminerjik diensefalospinal yolaktaki preganglionik sempatik nöronlar ve spinal ön boynuzdaki nöronların hipofonksiyonu sonucu ortaya çıkan sempatik aktivitedeki artışın HBS semptomlarını tetikleyebileceği görüşüdür (Şekil 5).



Şekil 5. A11 projeksiyonlarının şematik görüntüsü, Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective.

Hipotalamik A11 bölgesinden çıkan projeksiyonlar; neokorteks ve serotonerjik dorsal raphe nükleusuna gider. Buradan çıkan uyarılar ise; duyuşal dorsal boynuz ve intermediolateral nükleusa (İML) giderek spinal somatosensörial ve otonomik dolaşımlara ayrılır. Sempatik preganglionik yolakların orjinini İML nükleus oluşturmaktadır. A11 dopamin modülasyonundaki herhangi bir kayıp dorsal boynuzda duyuşal inputlarda disinhibisyona yol açarak anormal visseral ve kas duyuşlarının (fokal akatizi veya kaslarda huzursuzluk) oluşmasına neden olur. Çünkü dopamin aktivasyonu sempatik preganglionik nöronlarda özellikle İML’ da inhibitör etkiye yol açar. Buna bağılı olarak dopamindeki azalma (yada hipofonksiyonu) sempatik tonusta artışa yol açar. A11 deki nöronal disfonksiyon aynı zamanda otonomik çıktıları da etkileyerek sempatik sistemi artırarak RR

intervallerinde kısıalma, sistalik ve diyastolik kan basınçlarında artışlara neden olarak hipertansiyona bağlı gelişen kalp hastalığı ile inme riskinde artmaktadır (81).

Yukarıda belirtilen çalışmaların ışığında HBS hastalığındaki otonomik sistemin değerlendirilmesi amacıyla noninvaziv bir yöntem olan KHDA kullanmayı planladık. Bu planlamanın yapıldığı sırada HBS ve KHDA'ı içeren çalışma henüz yayınlanmamıştı. Bu nedenle çalışmanın modelini oluştururken başka bir uyku hastalığı olan OSAS' ta yapılan KHDA çalışmaları örnek alınmıştır.

OSAS' da kardiovasküler riskin arttığı çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu karara; OSAS' ta otonomik sinir sisteminde değişiklikler incelendiği çalışmalarda varılmıştır ancak OSAS ve kontrol grupları arasında ilk yapılan çalışmalarda kalp hızı değişkenlik analizlerinde istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

İlk yapılan çalışmalardan biri; OSAS hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların ve kardiyak aritmilerin incelendiği Arı ve arkadaşlarının 2009 yılında çalışmasıdır. Bu çalışmada; OSAS hastalarında KHD analizleri ve kalp hızı türbülans (KHT) değerleri ile kardiyak aritmi sıklığı incelenmiştir (86). KHD analizlerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken KHT değerlerinde anlamlı farklılık ve aritmi sıklığında artış saptanmıştır.

Sempatovagal dengenin göstergesi olarak kullanılan LF/HF oranı; orta derece OSAS olanlarda şiddetli OSAS ve normal kişilere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli grupta beklenenin aksine LF/HF oranında ki azalmanın; sempatik sistemin aşırı uyarılmasına eşlik edene vagal tonus artışından kaynaklandığı düşünülmüştür. KHT değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen KHD analizlerinde fark bulunmamasını KHD analizlerinin daha geç dönemde bozulmasına bağlanmıştır.

OSAS' ta otonomik sistemi inceleyen çalışmalar KHD analizlerine diğer otonomik fonksiyon değerlendirme yöntemleri de eklenerek devam etmiştir. Apne ve hipopnelere bağlı oluşan hipokseminin karotis kemoreseptörlerini aktive ederek sempatik sistemde artışa neden olarak otonomik dengeyi bozduğu ortaya konmuştur (87, 88). Ve bu çalışmaların sonuçlarında; aslında hastalıkta sempatik sistemde artış olduğu, hastalık şiddeti arttıkça riskin daha da arttığı, mutlak tedavi gerektirdiği, tedavi sonrasında artan riskin azaldığı sonuçları bulunmuştur (89).

Bizim çalışmamızda da basit ve uygulaması kolay bir test olan 24 saatlik Holter monitorazasyonundan elde edilen veriler kullanılmıştır. Çalışmamızın devam ettiği süreç içerisinde Çıkrıkçı ve arkadaşları tarafından HBS hastaları ile kontrol grubunun

karşılaştırıldığı kalp hızı değişkenlik analizleri, kalp hızı turbulans ve oksidatif stres verilerinin incelediği çalışma yayınlanmıştır.

Çıkrıkçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kardiak otonomik fonksiyon analizlerinde kullanılan KHD analizlerinde kontrol grubu ile HBS arasında istatistiksel farklılık saptanmamış olmasının yanı sıra HBS’ de kalp hızı turbulansı ve oksidatif stres ile otonomik sinir sistemi fonksiyonları arasındaki ilişkide incelenmiştir. Turbulans ve oksidatif stres için incelenen parametrelerde anlamlı sonuçlar bulunarak sempatik aktivasyonunun arttığı saptanmıştır (90).

Bizim çalışmamız ile Çıkrıkçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer KHD analiz sonuçları bulunmuştur. Ancak bizim çalışma taslağında olmayan ve diğer çalışmada anlamlı farklılığın bulunduğu KHT (kalp hızı turbulansı) parametrelerin teknik nedenlerden dolayı yapılamamış olması; çalışmamızın daha geniş tutulması gerektiğini göstermektedir. Yinede hasta seçimlerinin yapıldığında hafif şiddetli olguların ağırlıkta olması ve hastalık sürelerinin kısa olması sonuçlarda anlamlı farklılığın oluşmamasına yol açmış olabilir. Bu çalışmada; tedavi almamış 50 HBS hastası ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Total oksidan düzeyi, total antioksidan düzeyi, oksidatif stres indeksi, arilesteraz, paraoksonaz, uyarılmış paraoksonaz, lipit hidroperoksidaz, asetil kolinesteraz ve butiril kolinesteraz ölçümleri yapılmış ve holter analiz verileri incelenmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar; total antioksidan düzeyi, arilesteraz, asetilkolinesteraz düzeylerinde artış, lipit hidroksiperoksidaz düzeyinde ise azalma şeklinde olmuştur. Sedimentasyon ile ortalama trombosit volümünde artış saptanmıştır. Sedimentasyon, ortamala trombosit volümünde artış ile triangüler indeksin azalma sempatik sistemde artışın göstergesi olarak yorumlanmıştır. Diğer taraftan oksidatif stres ürünlerindeki artışın; HBS’ de santral sinir sistemi dopaminerjik aktivitesini korumaya yardımcı bir manevra olarak ortaya çıktığının göstergesi olarak yorumlanmıştır.

KHD analizlerinde farklı sonuç sadece trianguler indekste azalma şeklinde bulunmuş olup diğer KHD analiz verilerinin iki grupta benzer olduğu sonucu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda trianguler indeks hesaplanamamıştır ve anlamlı farklılığın bulunduğu diğer veriler sempatik sistemdeki artışı net olarak yansıtmadığından benzer sonuçlara ulaşıldığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızda HBS ve kontrol grubunun holter analizlerinin karşılaştırılmasında; istatistiksel farklılık sadece SDNN gece değeri için bulunmuştur. Bu değer tek başına anlamlı farklılığın olması diğer verilerin özellikle de sempatovagal

imbalans olarak gösterilen LF/HF değeri eşlik etmeden olduğu için yeterli bir bulgu olarak yorumlanmamıştır. Ancak sirkaiden ritme sahip olduğu bilinen ve bu nedenle tüm gün verileri yanı sıra gece-gündüz alt gruplar halinde de verilerin incelendiği HBS hastalarına geceki SDNN değerinde farklılığın olması dikkat çekicidir.

Çıkrıkçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSAS hastaları; hafif ve ağır olarak alt gruplar halinde holter verileri karşılaştırıldığında, hastalık şiddetinin artması ile sempatik aktivasyonun daha da arttığı sonucu bulunmuştur. Bu veriden yola çıkarak HBS hastalarının tamamıyla kontrol grubunun karşılaştırılmasının yanı sıra HBS hastaları hafif (IRLS; 0-20 puan) ve şiddetli (IRLS; 21-40 puan) olarak alt gruplar halinde kendi içinde gruplandırılıp kontrol grubu ile de tekrar karşılaştırılmıştır.

Hafif ile şiddetli HBS hasta gruplarının karşılaştırılmasında; LF gece, VLF toplam-gündüz-gece ve total power gece değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. LF sempatik ve parasempatik sistemlerin kombine etkisini gösterdiği için bu değerdeki artış tek başına sempatik aktivasyonu yansıtmamaktadır. VLF değerinin net etkisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte; renin-anjiyotensin ve parasempatik sistemin birlikte bir göstergesi olabileceği görüşü ortaya konmuştur. Bu nedenle VLF değerindeki artışta hipotezimize destekleyici bir sonuç olarak yorumlanmamıştır. Total power; 24 saatlik süreç içerisindeki LF, HF, VLF değerlerinin toplamı olduğundan sempatik, parasempatik ve renin anjiyotensin sistemlerinin kombinasyonunu göstermektedir. Bu nedenle artan değerlerin hangi sisteme ait olduğunu bu verilerle belirleyemeyiz. Total power gece değerinin istatistiksel olarak anlamlı olması sirkadien ritme bağlı bir artışın bir göstergesi olabileceği sonucu akla getirirse de net bir sempatik sistem aktivasyonunu göstermemektedir.

Sonuç olarak hafif ve şiddetli HBS olgularının kendi içlerinde karşılaştırılmasında elde edilen verilerle hastalığın şiddeti arttıkça sempatik aktivasyonun daha arttığı sonucuna net olarak varılamamaktadır. Ancak anlamlı farklılığın saptandığı değerleri diğer çalışmalarla birlikte yorumlarsak böyle bir sonuca işaret edebiliriz.

Hafif şiddetteki HBS hasta grubu ile kontrol grubu verileri karşılaştırıldığında; anlamlı farklılık herhangi bir KHD analiz verisinde saptanmamıştır. Bu durum hastalığın hafif formunda sempatik sistemde artışında saptanması görece olarak daha az olması ve bu durumun KDH analizleri saptanamayacak boyutta olmasından kaynaklanabilir. Tıpkı OSAS çalışmasında olduğu gibi hafif şiddetli olgularda KHD analizlerinin henüz etkilenmediği ancak çalışmamızda bakılmayan diğer parametrelerde değişiklik olabileceğini de unutmamak gerekmektedir.

Şiddetli HBS hastaları ile kontrol grubu verileri karşılaştırıldığında; SDNN gece, SDNN indeksi, VLF toplam değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. SDNN değeri normal NN interval sayısını vermektedir. Bu değer toplam ya da gündüz verisinin değil de gece değerinin anlamlı olacak şekilde farklı olması hastalığın sirkadien ritminde kaynaklı anlamlı bir sonucuna işaret edebilir. Bu farklılığın getirisi olarak da SDNN indeksi de artmış olabilir. Ancak VLF değerlerinin artışı henüz hangi sistemlerin bir göstergesi olduğu bilinmeyen bir parametre olduğu için sadece öngörüle bulunularak; bu üç parametrede de farklılığın olası bir sempatik sistem aktivasyonunu gösterebilir. Üstelik hafif şiddetli olguların kontrollerle karşılaştırılmasında değil de şiddetli HBS hastaların karşılaştırılmasında bu değişkenlerin saptanması sempatik aktivasyonun hastalığın şiddetli ile daha belirgin olarak arttığını düşündürülebilir.

Alevlenme ve remisyonlarla genellikle kendini gösteren HBS hastalığının süresi eğer uzun şekilde oluyorsa sempatik aktivasyon artışı da daha belirgin olabilir. Bu düşünceden hareketle çalışmadaki HBS hastalarının hastalık süresi de irdelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi; 1 ile 44 yıl arasında değişmekte olup ve ortalama hastalık süresi 7,12 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu durumda hastalar hastalık süresine göre; 10 yıla kadar olanlar ve 10 yıldan uzun süreli hasta olanlar olarak iki alt gruba ayrılıp KHD analizlerinin hastalık süresi ile korelasyonuna bakılmıştır. Ancak istatistiksel olarak hastalık süresi artımının bu değişkenlerde farklılığa yol açtığı sonucuna ulaşamadık. Bu durum; hasta sayısının 10 yıldan uzun süreli olanlarda daha az olmasından (58 'e karşı 7 hasta) kaynaklanmış olabilir. Ya da hastaların remisyon dönemleri dikkate alınarak hastalık süreleri hesaplanmış olsaydı hastalığın sempatik sistem üzerine etkileri daha net olarak görülebilecekti.

KHD analizleri dışında otonom sinir sisteminin değerlendirildiği diğer testlerin de kullanıldığı çalışmalara bakıldığında aslında sonuçların literatür ile benzerlik gösterdiği görülmektedir. Ancak hastalığın sadece KHD analizleri ile değil diğer verilerle de desteklenmesi gerektiği sonucu da ortaya çıkmaktadır.

Çalışma içerisinde yer alan hasta ve kontrol gruplarının KHD analizleri dışında demografik özellikleri bakımında da irdelendiğinde her iki grup arasında farklılık sadece hasta grubunda tiroid hastalığı oranı daha yüksek olması şeklinde bulunmuştur. Bu durum aslında sekonder HBS olguların altında yatan nedenlerin de sorgulanmasını işaret etmekte olup yapılan çalışmalarda başta anemi olmak üzere pek çok nörolojik ve nörolojik hastalık

dışı hastalıkların da Sekonder HBS' ye neden olabileceği ortaya konmuştur (26, 32, 34, 36, 38, 39, 40).

Tiroid hastalığının sekonder HBS nedenleri arasında sayıldığı bilinmektedir. Kore kadınlarında yapılan primer ve sekonder HBS prevalans çalışması verilerinde; toplam 65 HBS hastası içinde 16 sekonder HBS hastası bulunmuş olup bu grupta içerisinde 1 kişide tiroid hastalığı saptanmıştır (%0.1). Bu ilişkinin çoğu vaka için açıklanmasının güç olduğu belirtilmiştir (82).

HBS ve tiroid hastalıkları üzerine yapılmış bir başka araştırma olan Tan ve arkadaşlarının çalışmasında; HBS ve kontrol grubu tiroid hastalığı yönünden karşılaştırılmış ancak iki grupta fark bulunmamıştır (83).Yapılan hipotiroid fare modeli deneyde nigral dopamin nöron sayısında azalma ve tekrarlayıcı hareket bozuklukları ile arasındaki ilişki dökümente edilmiştir (84).Başka bir klinik çalışmada kadın HBS hastalarında kontrollere göre hipotiroidi prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (85).

Bizim çalışmamızda anamneze dayanarak 65 HBS hasta içinde 5'i kadın ve 1'i erkek olmak üzere toplam 6 kişide (%9,2) tiroid hastalığı olduğu bulunmuştur. Yukarıda belirtilen çalışmalara göre bizim verimizin yüksek olmasının nedenini açıklamak son derece güç olmakla birlikte bu hasta grubuna yönelik ek tetkiklerin yapılmasının yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz. Daha önceden yapılmış olan yukarıdaki çalışmalara da dayanarak tiroid hastalığının sekonder HBS' ye yol açacağı söylenebilir. Ancak sekonder HBS nedenleri araştırılması çalışmanın nedenleri arasında olmadığı için bu verilerin yorumlanması ek kalacaktır.

Çalışmanın KHD analiz verilerine dayanarak özetleyecek olursak; HBS hastalığında sempatik sistemde artış tam olarak ortaya konamamasına rağmen literatürdeki diğer çalışmalar ile verilerimizi birleştirdiğimizde olası bir artışa dikkat çekilmiştir. Bu durumda HBS hastalığının kardiyovasküler bir risk faktörü olarak yorumlanması ve tanı sonrasında tedavinin başlanması gerektiği sonuçlarına ulaşılabilir.

Bu çalışmanın devamı olarak; tedavi öncesinde bakılan KHD analizlerinin tedavi alımı sonrasında tekrarlanması ile tedavinin otonomik sistem üzerine etkisi yeniden irdelenmelidir. Tedavi öncesinde KHD analiz verileri belki de bakılan kişi için yüksek değerde olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlandırılmamış olabilir. Bu nedenle tedavi sonrasında kendisinin önceki değerleri ile ve kontrollerle karşılaştırılması daha yararlı olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hastaların demografik özellikleri ve KHD analizleri hesaplanması ile elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. 18 yaş üstü tedavi almayan 65 HBS hastası ve bu gruba uygun yaş ve cinsiyete sahip 58 kontrol grubu verileri karşılaştırılmıştır. 65 hastanın; 49 kadın (%75,4) 16 erkek (%24,6) olarak cinsiyet dağılımı göstermiştir. Literatüre uygun olarak kadınlarda erkeklerden yüksek oranda saptanmıştır.
2. HBS hastaları onlu dekatlar halinde hastalık sayıları incelendiğinde en fazla 40-49 (18 hasta, %27,7) ve 50-59 (21 hasta, %32,3) yaş grubunda hasta bulunmuştur. Bu veride literatürle benzer olarak 40-60 yaş arasında daha fazla görüldüğü bilgisini desteklemiştir. HBS grubunda aylık gelir ortalamaları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düşük bulunmuş.
3. HBS grubunda tiroid hastalığı (6 kişide, %9,2) kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde tiroid hastalığının sekonder HBS 'ye yol açabileceğini belirten yayınlar olsa da bu kadar yüksek bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle hastalığın anamneze dayalı olarak varlığı irdelendiği için kontrol grubu için eksik sonuçlar bulunmuş olmasından kaynaklanabilir. Ancak HBS hastalarında tiroid hastalığı sıklığının normal kişilere göre daha yüksek oranda bulunduğu da diğer çalışmalarla desteklenmiştir.
4. Sempatovagal indeks olarak kullanılan LF/HF oranının kontrol ve hasta grubu içerisinde yapılan tüm alt sınıflamalarda anlamlı farklılık bulunamamıştır.
5. HBS hastaları ile kontrol grubunun KHD analizleri karşılaştırıldığında sadece SDNN gece değerinde anlamlı fark bulunmuştur. İki grup arasında sadece bu değer farklı olması sempatik aktivasyon artışını tek başına desteklememektedir.
6. Hafif ve şiddetli HBS gruplarının KHD analizleri karşılaştırıldığında; LF gece, VLF toplam-gece-gündüz ve total power gece değerleri istatistiksel olarak farklı

bulunmuştur. Bu durum şiddetli formda hastalığın sempatik sistem üzerine özellikle akşam saatlerinde daha belirgin aktive etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak HBS hastalarında yapılan KHD analizlerinde anlamlı farklılık diğer çalışmalarda bulunamamış olması ve sempatovagal dengensin göstergesi olarak kabul edilen LF/HF oranında fark olamaması bu verilerin anlamlandırılmasında yetersizliğe neden olmuştur.

7. Hafif HBS hastalarının KHD analizleri ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastalığın sempatik sistem üzerindeki etkisinin ölçülebilecek düzeyin altında olmasında yada bu şiddette etkilenimin olmamasından kaynaklanabilir.
8. Şiddetli HBS ile kontrol grubunun KHD analiz verilerinin karşılaştırılmasında; SDNN gece, SDNN indeksi, VLF gece değerlerinin anlamlı olarak farklı bulunması sirkadien ritme sahip bir hastalık olduğu bilinen HBS' nin gece sempatik sistemde daha belirgin etki yaptığına işaret edebilmekle birlikte yeterli bir veri oluşturmamıştır.
9. Hastalık süresi ile hastalık şiddetinin korelasyonu arasında da KHD analiz verilerine dayalı olarak fark bulunmamıştır. Bu sonuç uzun hastalık sürecine sahip hastaların sayısının daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Öneriler;

Sonuç olarak KHD analizlerinde incelendiği bu çalışmamızın verileri ışığında sempatik sistemdeki artış net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle otonomik sinir sisteminin değerlendirilmesinde diğer testlerin de eklenerek yeni incelemelerin yer alacağı çalışmalara ihtiyacın olduğunu ortaya koymuştur.

7. ÖZET

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) ekstremitelerde anormal duyumlarla eşlik eden hareket etme isteği ve hareketle karakterize bir uyku hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kadınlarda ve orta-ileri yaş grubunda daha fazla görülen bu hastalık yaşam kalitesini ve işgücünü azaltarak kişiye ve topluma bir yük getirmektedir. HBS hastalarında yaşanan sosyal sorunların yanı sıra henüz açıklanmayan mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbitite neden olabileceği ileri sürülmektedir. Topluma dayalı çeşitli çalışmalarda HBS kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküle risk artışı için olası neden olarak artmış sempatik aktivitenin gösterilmiştir. Bu çalışmada HBS hastalarında artmış sempmatetik aktivite kal hızı değişkenlik analizleri ile ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışmada incelenen verilerden SDNN, SDANN, SDNNi, RMMSD,PNN50 değerleri zamana dayalı RR intervallerinin değişimi ile sinus nodu ve bu nodun hormonal uyarımı hakkında bilgi verir. HF, LF, VLF ise sıklığa dayalı RR interval değişimleri hakkında bilgi verir. HF; sadece normal sinus ritminde olan ventilasyona bağlı parasempatik aktivitenin düzenleyici etkisinin göstergesidir. LF; barorefleks aktivitesindeki sempatik sistemin bir miktar daha baskın olduğu sempatik ve parasempatik yanıtlarının kombinasyonları hakkında bilgi verir. VLF; fizyolojik karşılığı tam olarak bilinmemekte birlikte uzun süreli kayıtlamalarda fiziksel aktivitelere bağlı parasempatik ve renin anjiotensin sistemlerinin refleks yanıtlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. LF/HF oranı ise; sempatovagal dengenin indeksi olarak kullanılmaktadır.

Çalışmaya yeni tanı 65 HBS hastası ve benzer yaş-cinsiyete sahip 58 kontrol grubu vakası alınmış, grupların demografik verileri ve KHD analiz verilerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Demografik özellikler içinde sadece HBS hasta grubunda tiroid hastalığı daha yüksek oranda bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında; SDNN, hafif ile şiddetli HBS hastalarının kendi içerisinde karşılaştırılmasında; LF gece, VLF toplam-gece-gündüz ve total power gece, şiddetli HBS hastalarının kontrollerle karşılaştırılmasında SDNN

gece, SDNN indeksi, VLF gece istatistiksel anlamlı fark bulunmuşken; hafif şiddetteki HBS hastalarının kontrollerle karşılaştırılmasın ve hastalık süresinin KHD analizleri arasındaki korelasyonda anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapmış olduğumuz bu çalışma literatürdeki diğer çalışmalarla birlikte ele alındığında sempatik sistem aktivasyon artışına bağlı kardiyovasküler riskin arttığını desteklemekte ancak net olarak ortaya koyamamaktadır. Sempatik sistemin değerlendirilmesinde diğer testlerinde dahil edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder that characterized with request and act of movement accompanying abnormal sensations in extremities. RLS, which etiology is unknown and more frequent in female and middle and advance ages, encumbers to individuals and community by reducing quality of life and labor force. It is suggested that RLS causes serious mortality and morbidity due to affecting cardiovascular system by unknown mechanisms besides its social problems in patients. Community based studies showed that RLS is a risk factor for cardiovascular diseases. Probable cause of increased cardiovascular risk is sympathetic activity. In this paper increased sympathomimetic activity in RLS patients have been studied with variability analysis.

The data examined in this study SDNN, SDANN, SDNNi, RMMSD, PNN50 values give information about sinus node and hormonal stimulus in this node with time based RR intervals variation. HF, LF, VLF give information about frequency based RR intervals variation. HF is an indicator of regulatory effect of parasympathetic activity depending on the ventilation in normal sinus rhythm. LF gives information about combinations of sympathetic and parasympathetic responses in baroreflex activity which the sympathetic system is slightly dominant. Although the physiological response of VLF is not clearly known, it is considered that VLF is related to reflex responses of parasympathetic and renin-angiotensin systems due to physical activity in long term records. The rate of LF/HF is used as an index of sympathovagal balance.

Sixty five new diagnosed RLS patients and 58 control group patients which has similar age and sex are included in this study. Demographic data and KHD analysis data were compared in groups. Among demographic characteristics, in RLS patient group thyroid disease was only detected in higher rates. In the comparison of HRV figures of patient and control group, some differences in the SDNN amount were detected. When classified and compared as slightly and severe according to the RLS patients' severity; meaningful variations were detected in LF night, VLF total-night and day, and the total

power figures. When severe RLS group was compared with the control group, meaningful variations were detected in SDHH night, SDNNI and VLF night figures. When slightly RLS patients are compared with control group, there is no statistical variations when correlation between disease process and analysis data is examined.

This study, which considered with the other studies in literature, supports increased cardiovascular risk due to increased sympathetic system activation but does not clarify this situation. Further large studies needed to evaluate sympathetic system within other tests included.

9. KAYNAKLAR

1. Ekbom K and Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009; 266(5): 419-431.
2. Teive HA, Munhoz RP, Barbosa ER: Professor Karl-Axel Ekbom and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(4): 254-7.
3. Ekbom K: Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 158 1945(suppl); 4-124.
4. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L: Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11):1286-1292.
5. Tachibana N and Tanigawa T: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome among Japanese industrial workers. *Neurology* 2003; 60 (Suppl. 1): A38.
6. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK: Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001; 16(3): 577-579.
7. Barrière G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I: The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005; 77(3): 139-165.
8. Epidemiology of restless legs syndroms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:2137.
9. Pichietti D, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents-the Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120:253
10. Walters AS, Hickey K, Maltman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46:92.
11. Montplaisir J, Baucher S, Poirier G. Clinical polisomnograph,c and genetiio characteristics of Restless Leg Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. *Mov. Disord.* 1996; 12:61-5
12. Ohayon MM and Roth T: Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53(1): 547-554.
13. Zucconi M, Ferini-Strambi L: Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5(3): 293-9.
14. Yee B, Killick R, Wong K: Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician* 2009; 38(5): 296-300.

15. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, Barhdadi A, Turecki G, Levchenko A, Thibodeau P, Dubé MP, Gaspar C, Rouleau GA: Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol* 2010; 67(5): 617-622.
16. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP: Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(4): 401-406.
17. Ball E and Caivano CK: Internal medicine: guidance to the diagnosis and management of restless legs syndrome. *South Med J* 2008; 101(6): 631-634.
18. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1266.
19. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005; 62:591.
20. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, et al. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126:1485.
21. Chen S, Ondo WG, Rao S, et al. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004; 74:876.
22. Lohmann-hedrich K, Neumann A, Kleensang A, et al. Evidence for linkage of restless legs syndrome on chromosome 9p: are there two distinct loci. *Neurology* 2008; 70:686.
23. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006; 67:900.
24. Pichler I, Morrioni F, Volpato CB, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006; 79:716.
25. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39:1000.
26. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10:868.
27. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferritin in restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56:263.
28. Allen RP, Bareker PB, Wehr F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56:263.
29. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61:304.

30. Connor JR, Warg XS, Patton SM, et al. Decreased transferritin receptor expression by melanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62:1563.
31. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:751.
32. Haris DC, Chapman JR, Stewart JH, et al. Low dose erythropoietin in maintenance haemodialysis: improvement in quality of life and reduction in true cost of haemodialysis. *Aust N Z J Med* 1991; 21:693.
33. Collado-seidel V, Kohlen R, Samtleben W, et al. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney* 1998; 31:324.
34. Merlino G, Fratticci L, Valente M, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007; 30:866.
35. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:1652.
36. Garcia-Bareguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003; 61:S49.
37. Lag AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:477.
38. Monconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63:1065.
39. Ondo W, Tan EK, Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15:321.
40. Kander AH: The effect of sclerotherapy on restless legs syndrome. *Dermatol Surg* 1995; 21:328.
41. Winkelmann JW: Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol*, 13; Suppl 3: 8-14, 2006.
42. Norlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand*. 1953; 145-453.
43. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41:639-45.
44. Glasauer FE. Restless leg syndrome. *Spinal Cord* 2001; 39:125-33.
45. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless leg syndrome. *Sleep* 1999; 22:901-12.
46. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982 Nov; 39(11):739.

47. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le W-D. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats. A possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15:154-8.
48. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P: Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, 12(1): 61-65, 1997.
49. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5(3): 237-246.
50. Walters AS: Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10(5): 634-642.
51. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J: Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. 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(2): 101-119.
52. Ferini-Strambi L and Manconi M: Treatment of restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 4): S65-70.
53. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K: Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 2008; 255(9): 1365-1371.
54. Rodrigues RN, Rodrigues AA, Faber J, Corso JT, Peixoto TF: Evolution of non-treated restless legs syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(1): 16-20.
55. Tarsy D, Sheon RP: Restless legs syndrome. Erişim: <http://www.uptodate.com/contents/restless-legs-syndrome>. Erişim tarihi: Haziran 2011.
56. Stiasy K, Wnetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH: Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 7(1): 21-25.
57. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodríguez VM, Högl B, Kohnen R, Monti GC, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Williams AM, Zucconi M: Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* 2011; 27: 28.
58. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Elektrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043.
59. Mietus JE, Peng CK, Henry I, et al. The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure. *Heart* 2002; 88:378.

60. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220.
61. Rottman JN, Steinman RC, Albecht P, et al. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol* 1990; 66:1522.
62. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in human. *Circulation* 1998; 98:547.
63. Sforza E, Pichot V, Cervena K, et al. Cardiac variability and heart-rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. *Sleep* 2007; 30:43.
64. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178.
65. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95:1441.
66. Coccagna G, Mantovani M, et al. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31:277-81.
67. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32:701-5.
68. Ancoli-Israel S, Seifert AR, Lemon M. Thermal biofeedback and periodic movements in sleep: subjective reports and a case study. *Biofeedback Self-Regul* 1986; 11:177-88.
69. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years; an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16:1159-63.
70. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53:547-54.
71. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006; 7:545-52.
72. Winkelman JW, Shaker E, Sharief I, Gottlieb DJ. Associations of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Healthy Study. *Neurology* 2008; 70:35-42.
73. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999; 22:575-80.

74. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999; 52:786-91.
75. Kang SY, Sohn YH, Lee Il, Kim J-S. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinson Relat Disord* 2004; 10:429-31.
76. Lee JS, Lee PH, Huh K. Periodic limb movements in sleep after a small deep subcortical infarct. *Movement Disorders* 2005; 20:260-61.
77. Anderson KN, Bhatia KP, Losseff NA. A case of restless legs syndrome in association with stroke. *Sleep* 2005; 28:147-8.
78. Silveria DC, Siddiqui F, Strus J, Fuentes K, Moussouttas M, Walters AS. Restless legs syndrome and cerebral microvasculer ischemic disease. *Neurology* 2007; 68:1257.
79. Walters AS, Oslo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. *TREAT RLS 2:a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study. Mov Disord* 2004; 19:1414-23.
80. Winkelman JW, sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67:1034-9.
81. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67:125-30.
82. Park YM, Lee HJ, Kang SG, Choi HS, Cho JE, Cho JH, Kim L. Prevalence of idiopathic and secondary restless legs syndrome in Korean Women. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010; 32(2):164-8
83. Tan EK, Ho SC, Eng P, Loh LM, Koh L, Lum SY, Teoh ML, Yih Y, Khoo D. *Parkinsonism relat Disord*. 2004; 10(3):149-51.
84. A.E Kincaid. Spontaneous circling behavior and dopamine neuron loss in a genetically hypothyroid Mouse. *Neuroscience* 2001; 105:891-898.
85. K Banno, K Delaive, R Walld, M.H Kryger. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med* 2000; 1:221-229.
86. Arı H, Arı S, et al. Cardiac autonomic function and cardiac arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011 Jun; 39(4):292-9.
87. Fletcher EC, Leeske J, Behm R, Miller 3rd CC, Stauss H, Unger t. Carotid chemoreceptors systemic blood pressure chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *Appl Pkysiol* 1992; 72: 1978-84.
88. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Pkysiol* 1989; 67:2095-100.

89. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnea/hypopnea syndrome patients. *Eur Respir J* 2003; 22:943-50.
90. Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, Kınas BE, Sztajzel J, Cakirca M, Arslan AG, Erek A, Halac G, Tukek T. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011 Jul; 41(7):734-42.

10. EKLER

EK 1. HBS Şiddet Skalası

HUZURSUZ BACAK SENDROMU ŞİDDET SKALASI

Aşağıdaki sorular geçen hafta yaşamış olduğunuz Huzursuz Bacak Sendromu rahatsızlığınızın şiddetini değerlendirmek için sorulmuştur. Lütfen her soru için en uygun cevabı işaretleyiniz.

- Geçen hafta huzursuz bacak sendromuna bağlı bacaklarınız ve kollarınızdaki **rahatsızlık** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli rahatsızlık
 - Şiddetli rahatsızlık
 - Orta şiddette rahatsızlık
 - Hafif şiddette rahatsızlık
 - Rahatsızlık yok
- Geçen hafta huzursuz bacak sendromuna bağlı olarak **ayağa kalkıp dolanma ihtiyacınız** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli
 - Şiddetli
 - Orta şiddetli
 - Hafif şiddetli
 - Ayağa kalkıp dolanma ihtiyacı olmadı.
- Geçen hafta huzursuz bacak sendromuna bağlı olarak **ayağa kalkıp dolandığınızda**, kol ve bacaklarınızdaki rahatsızlıkta geçici de olsa ne kadar düzelme oldu.
 - Düzelme olmadı.
 - Hafif düzelme oldu.
 - Orta derecede düzelme oldu.
 - Tam ve tama kayın düzelme oldu.
 - Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı rahatsızlık yoktu.
- Geçen hafta huzursuz bacak sendromundan dolayı **uyku bozukluğunuz** ne kadar şiddetliydi?
 - Çok şiddetli
 - Şiddetli
 - Orta şiddetli
 - Hafif şiddetli
 - Uyku bozukluğu olmadı

5. Geçen hafta huzursuz bacak sendromundan dolayı **gün boyunca yorgunluk ve uykululuğunuz** ne kadar şiddetliydi?
(4) Çok şiddetli
(3) Şiddetli
(2) Orta şiddetli
(1) Hafif şiddetli
(0) Yorgunluk ve uykululuk olmadı.
6. Geçen hafta huzursuz bacak sendromu şikayetleriniz **genel olarak** ne kadar şiddetliydi?
(4) Çok şiddetli
(3) Şiddetli
(2) Orta şiddetli
(1) Hafif şiddetli
(0) Hiç
7. Geçen hafta huzursuz bacak sendromu şikayetlerinizi **ne kadar sıklıkta** yaşadınız?
(4) Çok sık (Haftada 6-7 gün)
(3) Sık (Haftada 4-5 gün)
(2) Bazen (Haftada 2-3 gün)
(1) Nadir (Haftada 1 gün)
(0) Hiç
8. Geçen hafta huzursuz bacak sendromu şikayetleriniz olduğunda, **şiddetli olarak günde ortalama kaç saat** sürdü?
(4) Çok şiddetli (Günde 8 saat veya daha fazla)
(3) Şiddetli (günde 3-8 saat)
(2) Orta şiddetli (günde 1-2 saat)
(1) Hafif şiddetli (günde 1 saatten az)
(0) Hiçbir zaman.
9. Geçen hafta huzursuz bacak sendromu, **günlük aktivitelerinizi** ne kadar etkiledi? (örneğin aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatını tatminkar olarak sürdürmek)
(4) İleri derecede etkiledi.
(3) Çok etkiledi.
(2) Orta derecede etkiledi.
(1) Hafif derecede etkiledi.
(0) Hiç etkilemedi.
10. Geçen hafta huzursuz bacak sendromu, **mizacınızı** negatif olarak ne kadar etkiledi? (Örneğin huzursuz bacak sendromundan dolayı ne kadar öfkeli, depresif, hüzünlü, endişeli ve hassastınız?)
(4) İleri derecede etkiledi.
(3) Çok etkiledi.
(2) Orta derecede etkiledi.
(1) Hafif derecede etkiledi.
(0) Hiç etkilemedi.

Toplam puan: