



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMUNDA OTONOMİK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan ŞANLI

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2014



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMUNDA OTONOMİK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan ŞANLI
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hatice BALABAN

SİVAS
2014

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne uygun olarak yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr.

.....

Üye: Prof. Dr.

.....

Üye: Prof. Dr.

.....

Bu tez,/...../..... tarih ve/..... sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

TEŞEKKÜR

Her türlü konuda engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel gelişmemde büyük paya sahip, uzmanlık yaşantım boyunca daima örnek alacağım Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ ve değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca, yardımlarından dolayı ve değerli bilgilerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hatice BALABAN'a, asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Burhanettin ÇİĞDEM'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, hasta ve kontrol grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve çalışma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen eşim Hacer ŞANLI ve çocuklarım Muhammed Hüseyin ŞANLI ile İsmail ŞANLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMUNDA OTONOMİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Serkan Şanlı, Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Danışman: Doç. Dr. Hatice Balaban, 2014, 77 Sayfa

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) olan hastalarda otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlandı.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran HBS olan 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylere; sempatik deri yanıtı (SDY), istirahatte R-R interval analizi, hiperventilasyonda R-R interval analizi ve tilt testinde R-R interval analizi yapıldı, Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Ölçeği uygulandı, oturarak ve ayakta kan basınçları ölçüldü. HBS olan gruba ayrıca International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) değerlendirme ölçeği uygulandı.

Çalışmaya katılan hasta grubundaki bireylerin 27'si (%67,5) kadın, 13'ü (%32,5) erkekti, kontrol grubunu oluşturan bireylerin de 27'si (%67,5) kadın, 13'ü (%32,5) erkekti. Hasta grubundaki bireylerin yaşları ortalaması $41,97 \pm 14,62$ ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları ortalamaları ise $40,57 \pm 14,15$ olarak bulundu ($p=0,665$: $p>0,05$). Hasta grubundaki bireylerin minimum IRLSSG puanı 8, maximum IRLSSG puanı ise 39 olup, IRLSSG puanı ortalaması $25,30 \pm 8,20$ olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin SDY latans ve SDY amplitüdlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin R-R istirahat, R-R hiperventilasyon ölçümleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamsız bulunurken ($p>0,05$), R-R tilt yanıtında hasta grubundaki R-R tilt yanıtları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

HBS olan hastalar, kontrol grubuyla kıyaslandığında SDY ve kalp hızı değişkenliğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, otonom sinir sistemi, otonomik fonksiyonlar, sempatik deri yanıtı, kalp hızı değişkenliği.

ABSTRACT

EVALUATION OF AUTONOMIC FUNCTION IN RESTLESS LEGS SYNDROME

Dr. Serkan SANLI, Medical Specialty Thesis, Department of Neurology,

Counsellor: Doc. Dr. Hatice BALABAN, 2014, 77 Page

It was aimed to assess autonomic functions in patients with restless legs syndrome (RLS)

The study included 40 patients with RLS and 40 healthy volunteers who presented to Neurology Department of Cumhuriyet University, Medical School. Sympathetic skin response (SSR), R-R interval variability during rest, R-R interval variability during hyperventilation and R-R interval variability during tilt test analyses were performed, in addition, Beck Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory were applied to all subjects. Blood pressure was measured in sitting and standing position. International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) scale was applied to the subjects in the RLS group.

There were 27 women (67,5%) and 13 men (32,5%) in each group. Mean age was 41.97 ± 14.62 years in the RLS group and $40,57 \pm 14,15$ years in the control group ($p=0,665$: $p>0,05$). The mean IRLSSG score was found to be $25,30 \pm 8,20$ (8-39). No significant difference was detected regarding the SSR latency and the amplitude between the RLS and the control groups. It was found that R-R interval variability during tilt test responses were significantly higher in the RLS group than those of the controls ($p<0,05$). While there were differences regarding R-R interval variability during rest and R-R interval variability during hyperventilation responses between the RLS and the control groups, the differences did not reach statistical significance ($p>0,05$).

No significant difference was detected regarding the SSR and the R-R interval variability tests between patients with RLS and the controls.

Keywords: Restless legs syndrome, autonomic nervous system, autonomic functions, sympathetic skin response, heart rate variability

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER	3
2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri	3
2.1.1. Temel Kriterler	3
2.1.2. Destekleyici Kriterler	3
2.1.2. İlişkili Özellikler	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.4.1. Santral Dopaminerjik Sistemde Bozukluklar	6
2.4.2. Demir Metabolizması Bozuklukları	9
2.4.3. Genetik	10
2.5. Ayırıcı Tanı	11
2.6. Tedavi	14
2.6.1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar	14
2.6.2. Farmakolojik yaklaşımlar	15
2.6.2.1. Dopaminerjik Ajanlar	15
2.6.2.2. Opioidler	17
2.6.2.3. Antiepileptikler	17
2.6.2.4. Diğer Seçenekler	18
3. OTONOM SINİR SİSTEMİ	19
3.1. Visseral Afferent Yollar	21
3.2. Otonom Sinir Sisteminin Organizasyonu	21
3.3. Otonom Sinir Sisteminin Efferent Bölümleri	22

3.3.1 Sempatik Bölüm (Pars Sympathica).....	22
3.3.2. Parasempatik Bölüm (Pars Parasympathica)	23
3.4. Otonomik Transmitterler	24
4. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİ DEĞERLENDİREN TESTLER.....	25
4.1. Sempatik Deri Yanıtı.....	27
4.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	27
4.1.2. Sempatik Deri Yanıtı Değerlendirilmesi	30
4.1.3. Sempatik Deri Yanıtı Klinik Kullanımı.....	30
4.2. Kalp Hızı Değişkenliği	31
4.2.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	31
4.2.2. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi	31
4.2.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı	32
5. GEREÇ VE YÖNTEM	34
5.1. Olgular	34
5.2. Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği Analizleri	34
5.2.1. Sempatik Deri Yanıtı Analizi:.....	34
5.2.2. R-R Değişkenliği Analizi.....	35
5.3. Kullanılan Ölçekler	36
5.3.1. IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) Ölçeği...36	
5.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	36
5.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ).....	36
5.4. İstatistiksel yöntem.....	37
6. BULGULAR	38
7. TARTIŞMA.....	44
8. SONUÇ	52
KAYNAKLAR.....	53
EK.....	75

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: HBS Ayırıcı Tanısı.....	12
Tablo 4.1: Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler	25
Tablo 6.1: HBS Hastalarında IRLSSG Şiddeti.....	38
Tablo 6.2: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 6.3: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Depresyon Ölçeğine Göre Depresyon Şiddeti Karşılaştırması	39
Tablo 6.4: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Anksiyete Ölçeğine Göre Anksiyete Şiddeti Karşılaştırması	39
Tablo 6.5: Hasta ve Kontrol Gruplarında SDY Latans ve Amplitüdlerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.6: Hasta ve Kontrol Gruplarının R-R İntervalleri Yönünden Karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Oturarak ve Ayakta Kan Basınçları Karşılaştırması.....	41
Tablo 6.8: IRLSSG Puanı ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki.....	42
Tablo 6.9: HBS ve Kontrol Gruplarında Serum Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	43

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ag	: Gümüş
AgCl	: Gümüş Klorür
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
div	: Divizyon
EMG	: Elektromyografi
HBS	: Huzursuz Bacaklar Sendromu
Hz	: Hertz
IRLSSG	: International Restless Legs Syndrome Study Group
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
L-Dopa	: L-Dihidroksifenilalanin (Levodopa)
LEP	: Lazer Evoked Potential
mA	: Miliamper
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
msn	: Milisaniye
mV	: Milivolt
ng	: Nanogram
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PSS	: Periferik Sinir Sistemi

RA	: Romatoid Artrit
RRID	: R-R İnterval değişkenliği
SCL-90R	: Belirti Tarama Listesi-90
SCOPA-AUT	: Parkinson Hastalığında Seyir Ölçeği-Otonomik Bölüm
SDY	: Sempatik Deri Yanıtı
SFN	: Küçük Lif Nöropatisi
Sn	: Saniye
SPECT	: Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSR	: Sempatetic Skin Response
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAD	: Trisiklik Antidepresanlar
UPHB	: Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu

1. GİRİŞ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bazı araştırmacılar tarafından bir sendrom, bazı araştırmacılar tarafından ise bir uyku bozukluğu olarak tanımlanır. Hastalar ise çoğunlukla bu durumu bir sorun olarak görmez ve çok az kişi bu hastalığın açıkça tanımlanmış tanı kriterleri olduğunu bilir (1). HBS, ilk kez 1685 yılında Thomas Willis tarafından kol ve bacaklarda huzursuzluk şikayeti olan hastalarda tanımlanmıştır. İlk olgu bildirimini ise 1945 yılında Ekbon tarafından yapılmıştır (2). 1945'te Dr. Karl-Axel Ekbon "irritable legs" ve "restless legs" tanımlarını ilk kez kullanmıştır (3).

HBS, uzun istirahat esnasında ortaya çıkan veya hasta özellikle gece, uykuya dalarken ve uyumaya çalışırken bacaklarda derin, iyi tanımlanmayan rahatsızlık hissi veya disestezi ile şekillenir. Rahatsızlığın tanımlanması güç olabilir; karıncalanma, sürtünme, çekişme, kaşınma, çekme veya gerilme terimleri kullanılmaktadır ve his genellikle kaslar veya kemiklerde hissedilir, bacakların hareket ettirilmesi veya yürümekle çoğunlukla hafifletilir. Bu yakınmalar genellikle bilateraldir ve kollar nadiren tutulur (4,5). Progresif durumda hastaların %48'inde kollarda da tutulum tarif edilmiştir (6).

Bacakları hareket ettirme isteği ve çoğu hastada bununla birlikte derinden gelen tanımlanması güç rahatsız edici hislerle karakterizedir. Hareketsiz kalınca ve geceleri ortaya çıkar ya da geceleri gündüze göre daha belirgindir. Hastalardaki istenmeyen hisler esas olarak dinlenme sırasında, özellikle de gece yatarken, ortaya çıkmasından dolayı uyku bozukluklarına neden olabilmekte ve uyku bozukluğu ise yaşam kalitesini azaltmaktadır. Genel olarak erişkin yaşlarda görülen HBS, tanı koymadaki güçlükler ve eksikliklere karşı, çocuklarda sanıldığından daha yaygındır. Tanının esas olarak hastanın öyküsüne dayanması nedeniyle, hekimlerin ayırıcı tanıda HBS'yi düşünmesi ve anamnezde sorgulaması önemlidir. Özellikle uyku bozukluğu olan, ya da büyüme ağrısı düşünülen çocuklarda mutlaka akla getirilmelidir (7).

Bazı yayınlarda HBS'nun, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılmış olan bir çalışmada otonomik disfonksiyon saptanmıştır (9). Biz de Beck Depresyon Ölçeği ve Beck

Anksiyete Ölçeği ile HBS olan hastaların anksiyete ve depresyon ile olan ilişkisini araştırdık.

HBS olan hastalarda Otonom Sinir Sistemi fonksiyon bozukluğu varlığı net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle HBS olan hastalarda otonomik testlerle otonomik fonksiyon bozukluğunu araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER

1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG, International Restless Legs Syndrome Study Group) tarafından HBS tanı kriterleri oluşturulmuştur (1). Mayıs 2002'deki bir Ulusal Sağlık Enstitüsü konferansı sırasında aralarında IRLSSG üyeleri ve epidemiyoloji ve ölçek tasarımı otoritelerinin de bulunduğu uzmanlar, bu kriterleri tekrar düzenlemiştir. Kriterler, daha sonra IRLSSG tarafından gözden geçirilmiş ve 2003 yılında yayınlanmıştır (10).

2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

2.1.1. Temel Kriterler

1. Bacaklardaki rahatsız edici hislerden dolayı hareket ettirme isteği
2. Hareket ettirme (yürüme, kasılma, ovalama vb) ile şikayetlerin azalması
3. Rahatsız edici hislerin dinlenme halinde (yatarken veya otururken) kötüleşmesi
4. Semptomların akşam ve gece saatlerinde şiddetlenmesi

2.1.2. Destekleyici Kriterler

1. Dopaminerjik tedaviye yanıt alınması
2. Uykuda yada uyanıklık sırasında periyodik bacak hareketlerinin olması
3. Otozomal kalıtımı destekler nitelikte aile hikayesinin pozitif olması

2.1.2. İlişkili Özellikler

1. Sıklıkla orta ya da ileri yaşta gözlenir ancak herhangi bir yaşta başlayabilir.
2. Genellikle progresif seyirlidir, bazen klinik durumda değişme olmayabilir.
3. Bacaklardaki rahatsız edici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı uykusuzluğa neden olabilir.
4. Nörolojik muayene normaldir.

5. Familial olmayan olgularda bazen periferik nöropati ve radikülopati eşlik edebilir.
6. Serum ferritin düşüklüğü (<50 microgram/L) eşlik edebilir.
7. Tanı için 4 temel kriterin karşılanması gerekmektedir.

Semptomların şiddeti ve sıklığı hastalar arasında değişkenlik gösterdiğinden, hastalığın kliniğinin ve tedavinin takibi açısından kolay uygulanabilen bir ölççeğe ihtiyaç duyulmuş ve IRLSSG tarafından 2002 yılında HBS şiddetini derecelendirme ölççeği oluşturulmuştur (Ek 1). HBS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda bu ölççle kliniğın şiddet derecelendirmeleri yapılabilmektedir. IRLSSG değerlendirme ölççğine göre; 1-10 puan: hafif, 11-20: orta derecede, 21-30: şiddetli, 31-40 çok şiddetli derecede HBS olduğunu göstermektedir (11).

2.2. Epidemiyoloji

Toplum temelli yapılan çalışmalarda ana semptomların görülme sıklığı %3 ile %10 arasında olduğu saptanmıştır (3,12). Başka büyük bir toplum çalışması (16,000 erişkin üzerinde) prevalansın huzursuz bacaklar sendromunun herhangi bir semptomu için %7,2 ve orta derecede veya ağır derecede semptomlar için %2,7 olduğunu göstermiştir (13). Kadın-erkek dağılımına bakıldığında ise HBS'nun kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (3,14). Türkiye'de Kandıra bölgesinde 2111 kişi ile yüz yüze görüşülerek yapılan bir çalışmada HBS prevalansı % 3,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kadınlarda erkeklere oranla 3,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (15). Bursa'da yapılmış başka bir çalışmada ise HBS prevalansı %9.71 olarak tespit edilmiştir (16). Aile öyküsü pozitif olanlarda erken yaşta semptomlar başlamakta ve yavaş ilerleme göstermektedir (17). HBS hastalarının %42'sinde aile öyküsü pozitifdir (18).

HBS genel olarak bir orta-ileri yaş bozukluğudur ancak hastaların en az üçte birinin ilk semptomları 20 yaşından önce başlar (19). Gebelikte HBS prevalansında artma olmaktadır. Gebelikte görülme oranını Ekbom ve arkadaşları (ark) %11, Goodman ve ark %19, Manconi ve ark %19, Jolivet ve ark %27 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde ise Afyon'da yapılan bir çalışmada HBS'nun gebelikte sıklığı %19 olarak bulunmuştur. HBS sıklığı açısından trimesterler arasında anlamlı

farklılık saptanmamıştır (20). Yapılan başka bir çalışmada, özellikle son trimester gebelerde HBS prevalansı daha yüksek bulunmuştur (21). Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda hastalığın %12-62 oranında görüldüğü bildirilmiştir (22).

2.3. Etyoloji

Etyolojisi tam olarak belli olmamakla birlikte santral sinir sistemindeki demir ve dopaminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (23). HBS'nin başlangıç yaşının bimodal olduğu, erken yaşta başlayan formun kalıtsal faktörlerle, geç yaşta başlayan formun ise sekonder faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (17). HBS genel olarak belirgin bir nedeni olmayan idyopatik bir hastalık ya da sıklıkla demir eksikliği, gebelik ya da son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili sekonder nedenlere bağlı olarak görülen semptomatik sendrom olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sendrom aynı zamanda altta yatan genetik ve/veya çevresel bileşenlerin olduğu karmaşık bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır (1).

Nikotin, kafein, selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI), trisiklik antidepresanlar (TAD), dopamin antagonistleri, alkol, difenhidramin, proklorperazin maleat, metoklopramid gibi ilaç ve maddelerin kullanılmasıyla da HBS semptomlarının görüldüğü bildirilmiştir (24). Ayrıca HBS vardiya sistemi ile çalışan kişilerde yapılan çalışmada; gece vardiyasında çalışanlarda %15, gündüz vardiyasında çalışanlarda ise %8,5 olarak bulunmuş olup gece vardiyasında çalışanlarda yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (25).

HBS'nin kromozom 12q, 14q ve 9p ile ilişkisinin anlaşılması multigenetik zeminde çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşüncesini desteklemektedir (26-28). 12 tek yumurta ikizi üzerinde yapılan bir çalışmada, bunların 10'unda (%83) HBS semptomları gözlemlenmiş olup tanısal açıdan yüksek oran ve uyuma rağmen, hastalığın semptomlarının başlama yaşı ve şiddeti, ikizlerde farklılık göstermiştir (29).

Gebelik, HBS semptomlarının başlamasında ve kötüleşmesinde risk faktörü olarak bildirilmektedir. Gebelikte hormonal faktörler (prolaktin, progesteron, östrojenler), psikomotor ve davranışsal faktörler, motor değişiklikler, uyku

alışkanlıklarında değişiklikler, anksiyete ve metabolik faktörlere (azalan folat ve demir düzeyi) bağlı olabileceği düşünölmektedir (20).

Son zamanlarda, erken yaşıta başılayan HBS'nin substantia nigradaki ferritinin eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (30). Melatonin sekresyonundaki değişiklikler, sirkadiyen ritmin belirleyicisi olarak HBS hastalarındaki duysal ve motor semptomların artışıında önde gelen değişikliklerdir. Semptomların aksamları ve gece kötülesmesinde melatoninin santral dopamin sekresyonunda yaptığı inhibitör etki rol oynamaktadır (31).

Migren ve HBS ilişkisini araştıran bir çalışmanın sonuçları migren ile HBS arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve migreni olan katılımcıların HBS puanları ve şiddetinin daha kötü olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (32).

2.4. Patofizyoloji

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; patofizyolojisindeki en önemli etkenin demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır (33,34). Santral dopaminerjik sistemde bozukluklar, demir metabolizması bozuklukları ve genetik HBS patofizyolojisinde rol oynayan üç ana faktör olarak görölmektedir (35).

2.4.1. Santral Dopaminerjik Sistemde Bozukluklar

HBS patofizyolojisinde santral sinir sisteminin bazı yapılarında değişiklikler gözlenmiştir. Hastalığın esas patolojisinin diensefalospinal dopaminerjik sistemde gerçekteştiği görüşü hakim olsa da üst ve alt merkezlerin de katkıda bulunduğu düşünölmektedir (36).

Periferel, spinal, subkortikal ve kortikal aktivite ile HBS arasındaki ilişkiyi saptamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Kan-beyin bariyerini geçebilen levodopa ve dopaminerjik agonistler HBS hastalarının semptomlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir (37,38). Dopamin antagonistleri ise semptomların artmasına neden olmaktadır (39).

HBS'nda alt ekstremitelerin daha fazla tutulması ve yüzün korunması, ponsun ya da spinal kordun kaudalinde yer alan mezokortikolimbik dopaminerjik sistem (A10 sistemi) gibi diğer dopaminerjik sistemlerin rolüne işaret etmektedir. Mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol alırlar. Parkinson hastalığında (PH) görülen uyku-uyanıklık ve REM uyku bozukluklarından mezokortikolimbik dopamin kaybı sorumlu tutulmaktadır (40). Sirkadyen ve homeostatik faktörlerden etkilenen bu sistem, ayrıca, dopa yanıtı distoni ve belirgin sirkadyen özellik gösteren HBS, uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) gibi dopamine iyi cevap veren hareket bozukluklarında rol oynayabilmektedir (41). Mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlar, HBS'de terapötik etki gösteren opiat agonistlerine duyarlı olduğu da bilinmektedir (42).

HBS'nin patogenezinde yer alan diğer dopaminerjik sistem, diensefalik dopaminerjik sistemdir (A11 sistemi). En önemli spinal dopamin kaynağı hipotalamus ve subparafasiküler talamusun dorso-posterior bölümündeki A11 hücre gruplarıdır. A11 nöron grupları, sirkadyen ritimleri kontrol eden suprakiazmatik çekirdeklerden geniş girdiler alır ve esas olarak hücre gövdeleri arka boynuzlara ve interomedial traktuslara uzantılar verir (43). Tam rolü bilinmemekle birlikte bu sistemin nosiseptif kontrolde görev aldığı düşünülmektedir. D2 reseptör agonistlerinin sistemik uygulanması antinosiseptif etki göstermektedir. Sıçanlarda, dopamin agonisti olan apomorfinin intratekal uygulanması analjeziye neden olmuştur. HBS hastalarının ağırlı semptomlardan yakındıkları düşünülürse, bu durum, normalde duyusal baskılama görevi olan A11 nöronlarının etkilenmesi ile açıklanabilir. Arka boynuzdaki nosiseptif nöronların ayrıca fleksör reflekslerde de rol oynadığı gösterilmiştir (44). Levodopanın fleksör refleks afferentleri üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. HBS'nda yapılan spinal refleks çalışmaları, bu hastalarda refleks eşiğinin daha düşük olduğunu ve fleksör reflekslerin uykuda daha belirgin olarak geniş bir alana yayıldığını göstermektedir. Bu bulgular HBS'da spinal kordun uyarılabilirliğinin arttığını göstermekte ve A11 sisteminin rolünü desteklemektedir (45).

Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, subkortikal A11 dopamin sisteminde lezyon varlığı gösterilmiştir (46). Bu sistem, spinal dopamin nöronlarının hücre gövdelerini içermektedir ve nosiseptif yanıtları düzenlediği düşünülmektedir.

Ayrıca motor rahatsızlığı düşündüren, artmış irkilme yanıtları ve hareketler görülmüştür. Ancak, bu durumun HBS için bir model oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Patofizyolojik açıdan PH ile ortak dopaminerjik sistem bozukluğu olmasına rağmen, hastalarda, tipik parkinson bulgularına genelde rastlanmaz. Bunun nedeni, bozukluk görülen dopaminerjik nöron ve reseptör tipinin farklı olmasına ve diğer santral hareket merkezlerinin de olaya katkıda bulunmasına bağlanmaktadır (34). A11 nöronlarının arka boynuzda ve premotor ve motor nöronlarda sonlanması, bu sistemin etkilenmesi durumunda HBS ve UPHB'nda görülen duyuşal huzursuzluk ve uykuda periyodik hareket bozukluğunu açıklayabilir. Deneysel bir çalışmada, farelerde dopaminerjik diensefalospinal yol lezyonlarının HBS, UPHB'na sebep olduğu gösterilmiştir (HBS rat modeli) (46).

Transkraniyal manyetik stimulasyon çalışmalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, HBS hastalarında hem ayaklar hem de eller için intrakortikal inhibisyonda azalma (47) ve başka değişiklikler olmadan artmış kortikal sessiz dönem gösterilmiştir (48). HBS hastalarında ayak ve el kasları için intrakortikal inhibisyonda azalmanın saptanması, motor sistemlerin uyarılabilirliğinde görev alan nigrostriatal dopaminerjik sistemin (A8 ve A9 sistemleri), rolünü düşündürmektedir (47). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında; HBS hissi ile ilişkili talamus ve serebellumda artmış aktivite bulunmuş, kortikal alanlarda ise herhangi bir artmış aktivasyon izlenmemiştir. Bu bulgular, anormal subkortikal fonksiyonun varlığını göstermektedir (49).

Dopamin tedavisinin altta yatan bozukluğu düzelttiği düşünülürse, HBS patolojisinin santral sinir sistemini ilgilendirdiği, periferel sinir sistemi ile ilişkili olmadığı görünmektedir. HBS olgularında yapılan refleks çalışmalarında genel olarak herhangi bir anormallik gösterilememiş, beyin sapı ve transkortikal reflekslerde sürekli bir anormallik bulunamamıştır (50).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, HBS'li vakalarda anormal fonksiyon gösteren primer anatomik yapının, sensorimotor kortikal ve spinal sistemin azalmış inhibisyonu (genellikle uykuda) ile birlikte beyin subkortikal alanını içerdđiđi görüşü hakimdir.

2.4.2. Demir Metabolizması Bozuklukları

HBS'nin kan-beyin bariyerindeki demir transportunun bozukluğu sonucuyla oluştuğu belirtilmektedir (51). Sekonder HBS hastaların en önemli sebebi demir eksikliği (anemi ile veya anemisiz) olup hastaların üçte birinde mevcuttur (2).

En sık karşılaşılan geri dönüşümlü olabilen HBS nedenleri; gebelik, son dönem böbrek hastalığı ve demir eksikliği anemisidir. Bu üç durum da demir eksikliği ile ilişkili olarak HBS nedenidir. Bazı hastalarda oral ya da intravenöz yolla uygulanan demir tedavileri sonucunda semptomların hemen hemen tamamen geçtiği gösterilmiştir (52).

Son dönem böbrek hastalığı olan olgularda, parenteral yolla demir ve eritropoetin uygulamasıyla UPHB bulgularının azaldığı gösterilmiştir (56). Beyin demir eksikliği; yorgunluk, iritabilite, letarji, hipoaktivite, azalmış konsantrasyon, azalmış entellektüel kapasite ve çocuklarda hiperaktivite gibi semptomlara yol açmaktadır (54).

Birçok çalışma demir eksikliği ile ilişkili tüm durumlarda HBS semptomlarının sık olduğunu göstermektedir (54). Demir beyin özellikle globus pallidus, substantia nigra, putamen ve nucleus dentatus bölümlerinde en yoğun konsantrasyonda bulunmaktadır (54). Bir çalışmada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) HBS hastalarında substantia nigra ve putamendeki demir içerikleri kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulunmuş ve düzeyin düşüklüğü ile semptomların şiddeti arasında ters ilişki gösterilmiştir (55). Yapılan çalışmalar HBS patofizyolojisinin, beyindeki demir metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (54). Beyin omurilik sıvısında (BOS) ferritin düzeyleri düşük ve transferrin düzeyleri yüksek bulunmuştur (56). Başka bir çalışmada ise HBS olan hastalar ile olmayanların serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı, ancak, HBS'li hastaların BOS ferritin düzeylerinin anlamlı olarak normalden düşük olduğu bulunmuştur (51). Bu bulgular, düşük beyin demir rezervini veya anormal demir transportunu yansıtmaktadır (57). HBS semptomlarının şiddeti belirgin demir eksikliği olmayan ve normal hemoglobin ve MCV seviyelerinde bile serum transferrin ile ilişki olduğu bulunmuştur (2).

Serum demir düşüklüğünü göstermede, demir değerlerinden çok, ferritin depolarının ölçümünün daha anlamlı olduğu bildirilmektedir (56). Serum ferritin düzeyi demir eksikliği için en iyi tarama testi olarak kabul edilmektedir ve 20 ng / ml'den az olanlarda kesin, 50 ng/ml'den az olanlarda ise muhtemel demir eksikliği tanısını kapsar (2). Serum demir konsantrasyonunun gece vakitlerinde %30-50 oranında azalıyor olması, HBS'nin sirkadyen ritmini de açıklamaktadır (58). Earley ve ark.'nın 30 idiyopatik HBS hastasında yaptığı bir çalışmada; beyin dokusunun demir deposunu yansıtan serebrospinal sıvıdaki ferritin düşük, transferin ise yüksek bulunmuş, serum demir değerleri gece vakti en aza inerken sirkadiyen değişime paralel olarak HBS semptomlarının da gece arttığı vurgulanmıştır (59,60).

Demir ve HBS arasında belirtilen ilişki, demir eksikliğinin beyindeki dopaminerjik sistemin çalışmasını engellediği bilgisiyle desteklenmektedir. Çünkü demir, dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilazın kofaktörü olduğundan HBS etyolojisinde merkezi bir rol oynar (54). Demirden yoksun bırakılan sıçanlarda beyin demir konsantrasyonunda ve striatumda dopamin-2 reseptöründe azalma ve hücre dışı dopamin düzeylerinde artma bulunmuştur (61). Diğer bazı hayvan çalışmalarında da demir eksikliği ile geçici dopamin D2 reseptör hipofonksiyonu birlikteliği gösterilmiştir (33,62,63). Bu sonuçlar, HBS'li vakalarda yapılan Pozitron emisyon tomografi (PET) ve Tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmaları nigrostriatal presinaptik dopaminerjik hipofonksiyonu göstermiş, postsinaptik D2 reseptör sayısı ve afinitesinde azalma ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir (2,64).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, HBS'nin, dopaminerjik sistem ve en azından bir kısmında bölgesel beyin demir eksikliğini kapsayan subkortikal beyin disfonksiyonu sonucu geliştiği kabul edilmektedir.

2.4.3. Genetik

HBS'nin kalıtsal geçiş özelliğiyle ilgili ilk bilimsel makale 1940'ta Mussio-Fournier ve Rawak tarafından yayınlanmıştır (18). HBS'na yatkınlık gösteren ilk loküs 2001 yılında bulunmuştur. Bu loküs 12q kromozomu üzerinde yer almaktadır ve otozomal resesif bir kalıtım düzeni içerisinde bir dizi bitişik mikrosatellit

işaretleyici ile ilişkilendirilmiştir ve RLS1 olarak adlandırılmıştır (4,26). Üç kuşaktan 30 üyesi bulunan bir italyan ailede 14q kromozomun 13-21 bölgesinde başka bir loküs bulunmuş ve RLS2 olarak adlandırılmıştır (4,27). Bir diğer bulunan gen ise ABD’li iki ailede HBS ile 9p24-22 bağlantısı olduğu gösterilmiş ve RLS 3 olarak adlandırılmıştır (4,28).

238 HBS hastası ve 537 birinci dereceden akrabalarının tek tek ve yüz yüze incelendiği bir araştırmada, başlama yaşına göre aileler iki gruba ayrılmıştır. A grubu; başlama yaşı 30’un altında olanlar, B grubu ise başlama yaşı 30’un üzerinde olan hastalardan oluşturulmuştur. Grup A’da olanlarda multifaktöryel özellikte, otomazal dominant geçişe ait kanıtlar saptanırken, B grubunda kalımsal bulgulara rastlanmamıştır (65).

Huzursuz bacaklar sendromunun genetik özelliklerini inceleyen çalışmalar fenotipleme çalışmaları, kalıtım şekli çalışmaları, bağlantı çalışmaları ve ilişkilendirme çalışmaları olmak üzere dört ana grupta toplanır. Fenotipleme çalışmalarında; başlangıç yaşı, hastalığın seyri, motor ya da duysal yakınma veya her ikisinin varlığı, aile hikayesinin olması, kanda demir düşüklüğü, UPHB’nun eşlik etmesi, HBS'nun idiyopatik ya da sekonder olmasını ayırt etmede anlamlı bulunmuştur. Kalıtım şekli otozomal dominanttır ve her kuşakta en az bir kişi etkilenmiştir. Fakat diğer bazı çalışmalarda otozomal resesif ve yalancı dominant geçiş şekli de bildirilmiştir(26,66). Bağlantı çalışmalarında; farklı kromozomlar üzerinde HBS yatkınlığını belirleyen 7 pozitif bağlantı bölgesi (HBS1, HBS2, HBS3, HBS4, HBS5, HBS6 ve HBS7) bulunmuştur. İlişkilendirme çalışmalarında ise kromozom 6 üzerindeki BTBD9 geninde SNP rs3923809 noktasının UPHB ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca kromozom 2p14 üzerindeki MEIS1 geni ve kromozom 15q23 üzerindeki MA2K5 ve LBXCOR1 genlerinin de HBS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (66).

2.5. Ayırıcı Tanı

HBS’nin ayırıcı tanısında, hem hareket bozuklukları hem de uyku bozuklukları ile periferik nöropatiler düşünülmelidir (54). Bu hastalıklar tipik olarak sirkadyen ritm göstermez ve semptomlar hareket ile rahatlamaz. Bu hastalıklarda

kişiler kendilerini daha rahat hissetmek için sık pozisyon değiştirirler fakat hareket etme isteği tipik olarak karşı konulamaz şekilde değildir (67).

Ağrılı bacaklar ve hareket eden ayak parmakları sendromu hastanın öyküsüne dayanarak genellikle HBS'den ayırt edilebilir. Bu sendromdaki duyu dağılımı ağrıdan daha tipiktir ve genellikle anormal hareketler ayak parmaklarına sınırlıdır. Bu sendromda kauda ekuina bası bulguları olabilir ve MRG'de lomber omurganın önemli ölçüde tekal ve sinir kökü kompresyonu gösterilebilir (68).

Akatizi'de genellikle ekstrapiramidal bulgular vardır ve bütün vücutta spontan hareketlere neden olur, bazen HBS ile karışabilir. Antidopaminerjik ajan kullanım öyküsü vardır ve bu hastalar dopaminerjik tedaviye iyi cevap vermezler (68).

Kramplar sıklıkla geceleri meydana gelmesine rağmen, genellikle spesifik kas gruplarına lokalizedir ve muayenede kaslarda sertlik palpe edilebilir. Bu durum hareketle kolayca rahatlamaz (67).

Arteriyel yetmezlik genellikle hareketle kötüleşme ve istirahatte düzelme ile seyreder. Venöz yetmezlikte ise bacaklarda şişlik ve deri renginde değişiklikler vardır (67).

HBS semptomlarına benzeyen bozukluklar tablo halinde aşağıya listelenmiştir (Tablo 2.1) (69).

Tablo 2.1: HBS Ayırıcı Tanısı

Periferik nöropati	Sirkadiyen değişiklikler yok Uykuda periyodik bacak hareketi yok Anormal sinir iletimi var Hareketle düzelme yok
Akatizi	Sirkadiyen patern yok Parestesi yok Dopamin reseptör blokörleri ile gelişir
Periferik vasküler hastalık	Dinlenmekle iyi, hareketle kötüleşir Vasküler ve cilt değişiklikleri görülür
Gece bacak krampları	Tek taraflı, fokal, ani şiddetli başlangıç
Ağrılı bacaklar ve hareketli parmaklar	Hareket dürtüsü yok, Dinlenme ile kötüleşmez ya da hareketle gelişir Sirkadiyen değişiklik yok

HBS'nin sıklıkla karıştığı önemli durumlardan biride UPHB'larıdır. Peryodik ekstremitte hareketleri uykuda görülen genellikle bilateral alttekstremitelerde ayak bileği dorsifleksiyonu, diz fleksiyonu ve kalça fleksiyonunun olduğu, istemsiz klonik tip hareketler olarak tanımlanır (8,68). İlk kez 1953 yılında Symonds tarafından 'nocturnal myoklonus' adı ile tanımlanmıştır (70). Lugaresi ve arkadaşları tarafından 1965 yılında hareketlerin periyodik karakteri ve elektromiyografi (EMG) bulgularını gösteren ilk elektrofizyolojik çalışma yapılmıştır (71).

UPHB'nun varlığını değerlendiren, genel nüfusta yaşları 15-100 arasında olan 18.980 kişinin katıldığı geniş bir epidemiyolojik çalışmada prevalans %3,9 olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet, kafein tüketimi, stres ve mental hastalıkların varlığı gibi UPHB ile ilişkili pek çok etken de tanımlanmıştır. UPHB 65 yaş üstü prevalansı ise %8,9 olarak saptanmıştır (72).

Bir çalışmada HBS hastalarının %19,8'inde UPHB indeksi 5'ten az, %32,1'inde ise 10'dan az bulunmuş ve HBS şiddeti ile UPHB indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (73). HBS ve UPHB'nin sıklıkla birlikte görülmesi ve HBS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, UPHB'in karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik durumu olduğunu düşündürmektedir (74). Nitekim patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda da her iki hastalığın ortaya çıkışında benzer mekanizmaların rol aldığı anlaşılmıştır ve HBS'in tedavisinde kullanılan ilaçların UPHB semptomlarının da ortadan kaldırması bu görüşü desteklemektedir.

UPHB'da genellikle bacakta; istemsiz, tekrarlayıcı, ritmik ve silkinme (jerk) tarzında stereotipik hareketler görülür. Bununla beraber, bacaklarda fleksiyon, ayak bileğinde dorsofleksiyon, diz ve kalçada da fleksiyon görülebilir. Nadir de olsa, şiddetli olgularda bu tablo kollarda da görülebilir. Klasik olarak hareketlerin periyodik bacak hareketi olarak kabul edilebilmesi için, 5-90 saniye aralıklarla ve en az dört kez ardarda gelmesi gerekir (ortalama olarak 20-40 saniye aralıklarla ortaya çıkarlar). Son sınıflamaya göre UPHB indeksi (uykuda bir saatte görülen hareket sayısı) erişkinde 15'in üstündeyse patolojik kabul edilmektedir (75). Tanı polisomnografik EMG kayıtları ile konur.

2.6. Tedavi

2.6.1. Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

HBS'li hastalarda öncelikle yaşamı olumsuz etkileyen faktörlerin tespit edilerek ortadan kaldırılması veya modifiye edilmesi gereklidir. Önerilen non-farmakolojik yaklaşımlar şunlardır (76):

1. Altta yatan bozukluğun belirlenmesi ve tedavi edilmesi
2. HBS presipitanlarından sakınmak
 - a. Dopamin blokajı yapan ajanlar (nöroleptikler, antiemetikler)
 - b. Antidepresanlar (SSRI, TAD)
 - c. Antihistaminikler (difenhidramin)
 - d. Yaygın stimülan ve depresanlar (kafein, alkol, nikotin)
3. Sağlıklı uyku kuralları
 - a. Düzenli uyku ve uyanıklık zamanı (her gün aynı saatte uyumak ve kalkmak)
 - b. Yatakta kalma süresini kısıtlama
 - c. Uyku öncesi rahatsızlık verici aktivitelerden kaçınmak
4. Basit davranışsal müdahaleler
 - a. Yatmadan önce kısa yürüyüşler
 - b. Soğuk duş veya sıcak banyo
 - c. Ekstremitelere masaj uygulama
5. İnaktif kalma veya ağır egzersizden kaçınmak
6. Bilgi ve destek; (Web siteleri, hasta destekgrupları gibi)

Hafif semptomları olan veya semptomları ile başa çıkabilen bir kısım hastalar bu yaklaşımlarla tedavi edilebilirken, orta derecede veya şiddetli semptomları olan hastalarda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulur (76).

2.6.2. Farmakolojik yaklaşımlar

2.6.2.1. Dopaminerjik Ajanlar

Dopaminerjik sistem HBS patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamasından yola çıkarak dopaminerjik tedavinin, HBS semptomları üzerinde önemli derecede iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

L-DOPA: İlk kullanılan ve halen çok reçete edilen ve Parkinson hastalığının tedavisinin de temel ilaçlarından olan L-Dopa (L-Dihidroksi fenil alanin) HBS tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik olarak L-Dopa, dopa dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dopamine dönüştürülür.

Almanya ve İsviçre'de HBS'de kullanılmak üzere 2000 yılında onay almıştır. Hem idiopatik hem de sekonder HBS olgularında kullanılabilir (77). Yaklaşık 4 hafta içinde tüm HBS semptomlarında anlamlı derecede iyileşme sağlamaktadır (78). Birçok HBS hastasında dopaminerjik tedaviden bir müddet sonra semptomların şiddetlenmesi günün daha erken saatlerinde belirmesi veya semptomların vücudun diğer bölgelerine de yayılması ile şekillenen “ögmentasyon” görülmektedir. Bu fenomeni açıklamak için öne sürülen teorilerden biri, dopaminin sirkadyen salınımının dopaminerjik tedaviye bağlı olarak değişmesi yönündedir. Yüksek doz L-Dopa, dopaminerjik tonusun sirkadyen paternini bozmaktadır (79).

Başka bir çalışmada L-Dopa kullanan hastaların %50'ye yakınında "ögmentasyon" olabileceği bildirilmiştir. Bilinmeyen bir mekanizmayla, L-Dopa'nın, endojen dopamin ile dopaminerjik D2 reseptörü üzerinde yarışmaya girmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ciddi HBS semptomu olması veya yüksek doz tedavi alınması ögmentasyon gelişmesi riskini arttırmalar ve ilacın dozunun düşük tutulması veya ilacın kesilmesi ile düzelir (79). Ögmentasyon geliştiren hastalar genelde uzun süre ve yüksek doz L-Dopa kullanan hastalardır. Pozitif aile öyküsü olanlarda, EMG ile nöropatisi saptanmayan non-nöropatik hastalarda, dopaminerjik tedaviyle ögmentasyonun daha sık geliştiği iddia edilmiştir (80). Bu nedenle günlük L-Dopa dozununun 400 mg'ı geçmemesi önerilir. Yavaş salımlı L-Dopa ile yapılan çalışmalarda, monoterapi olarak L-Dopa verilmesi, uykunun ileri saatlerinde de etkin plazma konsantrasyonu oluşturduğu ve semptom rekürensini minime indirildiği

bildirilmiştir (81). L-Dopa kadar olmasa da, ögumentasyonun tüm dopaminerjik ilaçların değişik dozlarında da oluşabildiği gözlenmiştir (82).

Bromokriptin: Bazı hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir. Yarılanma ömrü kısa olduğu için istenen derecede etkin olmayabilir (83).

Pergolid: Polisomnografik kayıtlarla desteklenen birçok araştırmada; HBS'nin global semptomlarında, UPHB'nin uykuyla gelen hareketleri üzerinde ve yaşam kalite skorları üzerinde önemli derecede olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (39). L-Dopa'nın etkili olamadığı vakalarda, L-Dopa ile birlikte kullanılabilir. 1 yıl kullanan hastalarda, güvenli olduğu, semptomatik rahatlama sağladığı belirtilmiştir (84,85).

Kabergolin: Dopaminerjik ajanlar içinde yarılanma ömrü en uzun olan ilaçtır (yaklaşık 65 saat). L-Dopa tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda önerilir. Uyku düzenleyici etkisi de vardır. Kullanıldığında, 24 saat boyunca HBS semptomları üzerinde etkin olmaktadır (86).

Ropinirol: Geniş seriler üzerinde yapılan ve çok merkezli çalışmalarda, ropinirolün, HBS'nin tüm semptomları, UPHB'nin uykuyla gelen tipik bacak hareketleri, uyku kalitesi ve yaşam kalite skorları üzerinde anlamlı derecede olumlu etkisinin olduğu yayınlanmıştır (87,88,89).

Pramipeksol: HBS'deki duyuşsal ve motor semptomlar üzerinde etkin olan en güçlü terapötik madde olduğu, plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir(90). L-Dopa kullanıp fayda görmeyen 17 HBS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada 0.125-0.75 mg dozlarında, pramipeksol gece verilmiş, IRLSSG skalasını objektif olarak düşürdüğü ve polisomnografik ölçümle, periyodik bacak hareketlerini de azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı gözlenmiştir (91).

Rotigotin (transdermal): Yapılan bir çalışmada, IRLSSG skalasını birinci haftadan itibaren düşürdüğü ve deri yan etkisinin plasebo ile benzer oranda ortaya çıktığı görülmüştür (92).

Tergurid: Parsiyel D2 agonistidir. Daha önce dopaminerjik tedavi almamış 9 HBS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, faydalı olduğu gösterilememiştir (93).

Amantadin: Çalışmalar sınırlı olmakla beraber günlük 300 mg dozunda kullanımıyla serebral dopamin metabolizması üzerinden etki ederek faydalı olduğu bildirilmiştir (94).

2.6.2.2. Opioidler

Dopaminerjik tedaviden yanıt alınamayan bazı vakalarda opioidler denenebilir. Üriner retansiyon, konstipasyon ve sedasyon gibi dezavantajları vardır.

Subkutanöz Apomorfin: 18-48 mg/gün dozda, infüzyon şeklinde uygulanır. Şiddetli HBS hastalarında faydalı olduğu yayınlanmıştır (95).

Oksikodon: HBS semptomları ve uyku üzerinde, geceleri 5 mg dozunda etkili olduğu çift-kör kontrollü çalışmalarla yayınlanmıştır (96).

Tramadol: 50-150 mg dozlarında semptomatik iyileşme bildirilmiştir (97).

2.6.2.3. Antiepileptikler

Karbamazepin: 200-500 mg dozunda kullanan hastaların 2/3'ünde, semptomatik düzelme sağladığı gösterilmiştir (98). UPHB üzerinde etkinliği ile ilgili yapılan bir çalışmada olumsuz etki bildirilmiştir (99).

Valproik Asit: Açık etiketli bir çalışmada, bazı UPHB hastalarında etkin olduğu yayınlanmıştır (100).

Gabapentin: Antikonvülzan olan bu ilaç, nöropatik ağrı tedavisinden sonra, 1990'lı yıllarda HBS'nin tedavisine de girmiştir. Plasebo kontrollü olmayan çalışmalarda, genelde HBS'nin semptomlarında, özellikle gece uyku sırasında oluşan tekrarlayan ve stereotipik olan hareketleri düzelttiği bildirilmiştir (101). 300-2000 mg/gün dozunda kullanımı ile yapılan çalışmalarda, HBS semptomları üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir. IRLSSG skorlarını düşürdüğü, yaşam kalite skorlarını artırdığı, uykunun bazı safhalarını düzelttiği ve periferik nöropatiye bağlı ağrıları azalttığı bildirilmiştir (102,103). Hemodiyalize sekonder HBS gelişen hastalarda gabapentin tedavisinin, klinik açıdan iyileşme sağladığı yayınlanmıştır (104). Türkiye'de yapılan çalışmada; hemodiyaliz hastası olup HBS tanısı almış hastalara, L-Dopa ve

gabapentin verilip, yaşam kalite skorlarına ve uyku kalitesine bakılmış. Sonuçta, gabapentinin, uyku üzerinde ve genel yaşam kalite skorları üzerinde L-Dopa'ya göre anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (105).

2.6.2.4. Diğer Seçenekler

Klonazepam: Özellikle uyku üzerinde etkinliği olan bu grup ilaçların HBS semptomları üzerinde de etkinliği vardır (106). Yan etki profili de geniştir, yaşlılarda kognitif fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

Baklofen: UPHB'nın amplitüdü ve gücünü düşürmek üzerinde etkin bir ilaçtır, hareketlerin frekansı üzerine ise etkisi yoktur. HBS üzerinde etkinliği ise net değildir (107).

Klonidin: HBS üzerinde etkin ama UPHB'da etkisiz olduğu iddia edilmektedir (108).

Zolpidem-Zopiklon: İnsomnia tedavisinde kullanılan, yan etkisi fazla olan ilaçlar olup dopaminerjik ajanlarla tedavi sırasında yan etki olduğunda bu iki ilaç tercih edilebilir (109).

Bupropion: HBS'li hastalarda güvenle kullanılabilen en iyi antidepresan ajan, dopamin salınımını stimüle eden bupropion'dur. Depresyon eşlik eden HBS vakalarında, tercih dileyebilir. Uyku düzensizliği üzerinde de olumlu etkisi vardır (110).

Topiramamat: 19 HBS hastasına 3 ay topiramamat verilerek yapılan bir çalışmada, global semptomlarda düzelme ve minimal yan etki gözlenmiştir (111).

3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne Otonom Sinir Sistemi (OSS) denmektedir. OSS kompleks nöral bağlantılarla kardiovasküler, termoregülatuar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol alır (112). Otonom aktivitenin santral kontrolünde frontal premotor ve diğer kortikal alanlar, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks), hipotalamus, serebellum, beyinsapı ve medulla spinalis yapıları yer alır (112). Hipotalamus merkezlerden gelen uyarıları değerlendirerek beyinsapı ve medulla spinalisde yer alan presinaptik otonomik nöronlara impulslar gönderir. Hipotalamus ile beyinsapı ve medulla spinalis arasındaki yolların anatomik lokalizasyon ve seyirleri kesin olarak bilinmemekle birlikte hipotalamustan beyinsapındaki presinaptik parasempatik nöronlara giden impulsların fasciculus longitudinalis dorsalis, medulla spinalisdeki presinaptik sempatik ve parasempatik nöronlara giden impulsların ise tractus hipotalomospinalis içerisinde seyrettiği düşünülmektedir. Nuclei tractus solitari gibi beyinsapında bulunan bazı merkezler ise presinaptik otonomik nöronların fonksiyonlarını hipotalamusdan bağımsız olarak düzenler (113).

Bilinç dışı çalışan OSS'nin eferent kısmı, etkileri çoğunlukla birbirine ters iki sistem olan sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur. Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin etkileri birbirlerini tamamlayacak şekilde bir denge içinde çalışarak organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayan viseral fonksiyonları yerine getirirler (113). Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik farklılıklar, nörotransmitterlerdeki farklılıklar ve fizyolojik etkilerindeki farklılıklar temeline dayanır (114). OSS'nin büyük bir bölümü serebrospinal aksın dışında yerleşmiştir ve innerve ettiği yapılara yakın olarak bulunur. Somatik sinir sisteminde, santral sinir sistemi ve efektör organ arasında tek bir motor nöron bulunurken, OSS'de daima bu fonksiyonu yerine getiren iki nöron vardır (115). 1. nöronları, hücre gövdesi santral sinir sistemi içinde uzanan preganglionik nöron, 2. nöronları ise hücre gövdesi periferik ganglionlarda bulunan postganglionik nöronlardır (113).

Fonksiyonel açıdan sempatik ve parasempatik sistemlerin organlar üzerindeki etkileri birbirlerine zıttır. Parasempatik sistem vücutta enerji üretilmesi ve bu

enerjinin depolanmasını sağlayan anabolik aktivitelerin harekete geçmesine sebep olurken diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasını sağlar. Sempatik sistem ise savunma ve saldırı gibi yoğun kas hareketlerine ihtiyaç duyulan durumlarda sindirim sistemi dışındaki organların yüksek aktivitede çalışmalarını sağlar. Sonuç olarak; parasempatik sistem gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır, periferik damarlarda vazodilatasyona yol açarken, sempatik sinir sistemi ise bunun tersine gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalp atım hızını ve solunum sayısını hızlandırır, periferik damarlarda vazokonstriksiyona neden olur (113).

Anatomik açıdan ise parasempatik liflerin presinaptik nöronları 3, 7, 9 ve 10. kranyal sinirlerde ve sakral 2-4 segmentlerdeki nuclei parasympathici sacralisde bulunurlar. Kranyal sinirlerden çıkan lifler iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özofagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler. Sakral segmentlerden çıkan lifler ise kolonun distal kısmını, rektumu, mesaneyi ve cinsel organları innerve eder. Sempatik sinir sisteminin presinaptik nöronları ise, medulla spinalisin torakal 1 - lomber 2 segmentleri arasındaki nucleus intermediolateralisde bulunur. Bu nöronlardan çıkan aksonlar salgı bezlerine, damarların ve barsakların düz kaslarına, ekstremitelere, kalbe, bronşlara, mesaneye ve göze giderler. Her iki sistemde de bir presinaptik lif birden fazla postsinaptik nöronla sinaps yaparken, sempatik sinir sisteminde bu sayı çok daha fazladır; bu da sempatik sistemin aktivasyonu ile vücutta çok daha yaygın bir yanıtın oluşmasına yol açar (112,113).

Paravertebral gangliyonlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4-5, pelvik bölgede 4-5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliyonlardan çıkan postganglionik lifler ramus communicans griseus (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca ilerleyip damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşır. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşur (114). Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral gangliyonda sinaps yapmayıp splanknik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) gangliyonlara gider. Bu prevertebral (abdominal) gangliyonlar, çöliak gangliyon, superior ve inferior mezenterik gangliyon ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian gangliyonlar olup

abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu gangliyonlardan çıkan postganglionik aksonal lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar (114).

3.1. Visseral Afferent Yollar

Visseral afferent liflerin hücre gövdeleri bir kısım kranial ve spinal sinirlerin sensitif ganglionlarında bulunur. Bu liflerin bazıları miyelinli ise de çoğu lif miyelinsiz olup yavaş iletiye sahiptir. Omuriliğe giden visseral afferent lifler orta sakral, torakal ve üst lumbal sinirlerle; seksüel cevapların, miksiyon ve defekasyonun kontrolünde, açlık, mide bulantısı ve yeri belli olmayan hafif ağrılarla ilgili düzenlemede rol alır. N. glossopharyngeus ve n. vagus içindeki visseral afferent lifler kalp, büyük damarlar ve solunum ile gastrointestinal yoldan beyin sapına çeşitli duyular taşır.

Visseral afferent lifler aynı zamanda spesifik reseptörler veya reseptör alanlarıyla kan basıncını, solunum hızını, solunum derinliğini ve kalp hızını regüle eden reflekslere de katılırlar. Basınçla uyarılan bu baroreseptörler arkus aorta ve sinüs karotikusta bulunur. Hipoksiye duyarlı olan kemoreseptörler ise aorta ve glomus karotikumda bulunur. Medulla oblongatada bulunan kemosensitif bir alan, serebrospinal sıvı içerisindeki pH ve pCO₂ değişikliklerine göre uyarı özellikleri gösteren medüller kemoreseptör nöronları içerir. Visseral duysal reseptörler, hipotalamus ve retiküler formasyonda da bulunurlar. Bu bölgede kan osmolalitesi değişiklikleri, kan şekeri ve serum elektrolit düzeyi değişimlerini algırlar (114).

3.2. Otonom Sinir Sisteminin Organizasyonu

Otonom pleksuslar sempatik ve parasempatik liflerin dağılımını sağlayan geniş sinir ağlarıdır. Toraks, abdomen ve pelviste bulunurlar. Bu pleksuslardan çıkan sinirler iç organları innerve ederler (114).

Toraksta plexus kardiakus, plexus pulmonalis ve plexus özefagus bulunur. Karındaki pleksuslar aorta ve dallarını takip ederler ve bu pleksusların alt bölümleri takip ettikleri aort dallarına göre adlandırılırlar. Bunlar; plexus çölyakus, plexus

mesenterikus superior, plexus mesenterikus inferior, plexus aortikus abdominalistır. Pelviste ise plexus hypogastrikus superior ve plexus hypogastrikus inferior bulunur (114).

Otonom ganglion, postganglionik nöronlar üzerinde preganglionik sinir liflerinin sinaps yaptığı yerdir. Ganglionlar otonom sinir sisteminin efferent liflerinin seyri boyunca yer alırlar. Sempatik ganglionlar trunkus sempatikusun yapısına katılırlar veya prevertebral konumda yer alırlar. Parasempatik ganglionlar ise iç organlara yakın olarak bulunur veya duvarlarının içinde yer alırlar (114).

3.3. Otonom Sinir Sisteminin Efferent Bölümleri

3.3.1 Sempatik Bölüm (Pars Sympathica)

Sempatik sistemin nörotransmitteri norepinefrindir. Genel bir yaklaşımla, sempatik sinir sistemi primer olarak vücudu herhangi bir saldırıya karşı organ fonksiyonlarını uyarır. Aynı zamanda bu fonksiyon için gerekli olmayan organlara olan kan akımını da azaltır (116). Stres hormonlarının salınımını, bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu, pozitif inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu ve adrenal medullar aktiviteyi artırır. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin sfinkterlerini kasar ve düz kaslarını gevşeterek, bu organların fonksiyonlarını azaltır (116).

Sempatik sistem spinal kordun torakolomber bölgesi, prevertebral ve paravertebral ganglion sinapslarından meydana gelir (112). Ön kökle birlikte seyreden lifler torakal ve lumbal sinirlerin rami kommunikantes albisini meydana getirerek bunların aracılığı ile ganglia trunki sempatikiye ulaşır. Ggl. trunki sempatiki torakal ve lumbal vertebra gövdelerinin lateral yüzlerinde bulunur (115). Bu preganglionik liflerin bir kısmı eksitatör nöronlarla sinaps yaparak torasik spinal sinirlere geçer. Bazı lifler boyun bölgesindeki ganglionlarda sinaps yapmak üzere trunkus sempatikus içinde yukarıya doğru (kranial olarak) ilerler. Diğer lifler ganglionlarla sinaps yapmadan geçer; trunkus sempatikusunu n. splanknikus majör, n. splanknikus minör ve n. splanknikus imus olarak terkederler (114). Sempatik sistemin önemli parçalarından biri olan adrenal medulla splanknik sinirler yolu ile preganglionik lifler tarafından doğrudan innerve edilirler (115).

3.3.2. Parasempatik Bölüm (Pars Parasympathica)

Parasempatik sinir sisteminin nörotransmitteri asetilkolindir. Restorasyondan sorumludur. Otonom sinir sisteminin parasempatik bölümü primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. Organlar üzerine olan etkisi asetilkolinin nöroeffektör hücrel sekresyonu ile olur. Asetilkolinin sentezi, depolanması, salınımı preganglionik ve kısmende postganglionik sinir uçlarındaki veziküllerde gerçekleşirken, yıkımı asetilkolinesteraz enzimi tarafından sinaptik uça gerçekleştirilir (114).

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin çekirdekleri ile medulla spinalisin 2-3-4. sakral segmentlerdeki nuklei parasematiki sakralesden başlar. Beyin sapında bulunan parasematik preganglioner nöron gövdeleri beş parasematik nukleustan oluşur. Bunlar Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusudur. Edinger-Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler 3. kranial sinir içinde seyrederek silier gangliyona, lakrimal nukleustan ve süperior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 7. kranial sinir içinde seyrederek sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliyona, inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler ise 9. kranial sinir içinde otik gangliyona ulaşırlar. Kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak ve kolonun üst yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonu vagusun dorsal çekirdeğinden başlayan preganglionik liflerle sağlanır. Tüm parasematik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (114).

Sakral nöronların aksonları kendi düzeyindeki spinal sinirlerin ön kökleri içinde omuriliği terk ederler. Daha sonra sakral sinirlerden ayrılarak nervi splankniki pelvisileri oluştururlar. Nervi splankniki pelvisi parasematik liflerini, plexus hipogastrikus süperior ve inferior aracılığı ile kalın barsağa, pelvis organlarına ve genital organlara taşır (114).

Parasematik sinir sisteminde parasematik sinir uyarımına neden olan alkaloidlerin muskarin ve nikotin olduğu bilinmektedir. Bu iki alkaloidin parasematik sinir sistemi üzerindeki etki ve etkinlikleri farklılık sergilemektedir. Bu

nedenle kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik reseptörler diye iki gruba ayrılır (116).

Muskarin alkaloidi; gangliyon ve otonomik efektör dokularda parasempatomimetik etkisini sadece efektör hücre reseptörlerinde göstermektedir. Muskarinik reseptörler M1 ve M2 olarak ikiye ayrılmaktadır ve ikisi de sinir sisteminde bulunmaktadır. M1 reseptörler otonomik gangliyonlarda bulunurken, M2 reseptörler hedef organ efektör hücrelerinde bulunmaktadır (116).

Nikotin alkaloidi; otonomik gangliyonları ve iskelet kaslarındaki nöromüsküler kavşakları innerve ederken, düşük konsantrasyonlarda ise otonom efektör hücrelere çok az bir etki göstermektedir. Nikotinik reseptörler santral sinir sistemi, otonomik gangliyonlar ve çizgili kaslarda bulunurlar (114).

3.4. Otonomik Transmitterler

Otonomik transmitterler tüm visseral fonksiyonları iletirler. Temel nörotransmitterler norepinefrin ve asetilkolindir (115).

Tüm preganglionik sonlanmalarda asetilkolin açığa çıkar ve asetilkolin ayrıca parasempatik postganglionik nöronlardan ve ter bezlerine giden veya vazodilatasyon ileten sempatik postganglionik nöronlarda da açığa çıkar (115).

Norepinefrin ise sempatik postganglionik nöronların transmitter maddesidir. Norepinefrinin etkili olduğu hedef dokular duyarlılıklarına göre iki gruba ayrılır. Bu durum hedef dokuda iki tip katekolamin reseptörlerinin (alfa (α) ve beta (β) reseptörleri) varlığına dayanmaktadır. Alfa reseptörün de iki alt grubu (α_1 ve α_2) ve beta reseptörün de iki alt grubu (β_1 ve β_2) vardır. Genel olarak α reseptörler vazokonstrüksiyon, barsak relaksasyonu ve pupil dilatasyonu yaptırırken, β reseptörler ise vazodilatasyon (özellikle kaslarda), bronş dilatasyonunu ve kalp atım hızını ve kasılmasını arttırır (115).

4. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİ DEĞERLENDİREN TESTLER

Otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendiren klinik testler; ortostatik hipotansiyon ölçümü, valsalva manevrası, derin nefes alma testine kalp ritmi ve kan basıncı tepkisinin değerlendirilmesi, izometrik egzersiz testi, tilt testi ve kardiyak PET gibi görüntüleme yöntemleri, sudomotor fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan kantitatif sudomotor aksonal refleks testi (QSART), termoreglatuar ter testi, üroflovetri ve sistometri gibi ürodinamik çalışmalar ve sempatik deri yanıtı, R-R interval değişimi incelemeleri (RRID) gibi nörofizyolojik çalışmaları içerir (117,118).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve sempatik deri yanıtı, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (119,120). Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler Tablo 4.1’de gösterilmiştir (115).

Tablo 4.1: Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler

TEST	Normal Yanıt	Refleks arkın ana bölümü
Noninvaziv testler		
Ayakta veya vertikal	KB düşmesi $\leq 30/15$ mmhg Yükselme	Afferent ve sempatik efferent dallar
Ayakta kalp hızı yanıtı	11-90 nabız/dak 30/15 oranı $\geq 1,04$	Vagal afferent ve efferent dallar
İsometrik egzersiz	Diastolik kan basıncında yükselme 15 mmHg	Sempatik efferent dallar
Solunumla kalp hızı değişkenliği Valsalva oranı	Maksimum-minimum kalp hızı ≥ 15 nabız/dak $\geq 1,4$	Vagal afferent ve efferent dallar Afferent ve efferent dallar
Ter testleri	Vucut ve ekstremitelerin fazla terlemesi	Sempatik efferent dallar
Plazma noradrenalin düzeyi (Tilt sırasında)	Horizontalden vertikale geçişte	Sempatik efferent dallar Tilt sırasında yükselme
Plazma vazopressin düzeyi	Hipotansiyonun indüklemesiyle	Afferent dallar
Akson refleksi	Lokal piloereksiyon	Sempatik efferent dallar

Tablo 4.1: Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler, Devam

TEST	Normal Yanıt	Refleks arkın ana bölümü
İnvaziv testler		
Valsalva manevrası (uygun arteriyel kateter veya devamlı noninvaziv KB ölçümü)	Faz1: KB yükselmesi Faz2: Tedrici KB azalması sonrası plato, taşikardi Faz3: KB düşmesi Faz4: KB yükselmesi, bradikardi	Afferent ve sempatik efferent dallar
Barorefleks sensitivitesi	1-Yükselen KB'nin indüklenmesi ile kalp hızı yavaşlaması 2- İndüklenen KB	1-Parasempatik afferent ve efferent dallar 2-Afferent ve efferent dallar yükselmesine sabit yanıt
Basınç yapan ilaçların infüzyonu	1-KB yükselmesi 2-Kalp hızının yavaşlaması	1-Adrenerjik reseptörler 2-Parasempatik afferent ve efferent dallar
Vazomotor kontrolün diğer testleri		
Işımsal vücut ısınması	Elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar
Eli sıcak suya batırma	Karşı taraftaki elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar
Soğuk basınç testi	Sempatik akımının azalması, KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
Emosyonel stres	KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
Pupil innervasyonu testleri		
%4 kokain	Pupil dilatasyonu	Sempatik innervasyon
%0,1 adrenalin	Yanıt yok	Post ganglionik sempatik innervasyon
% 1 hidroksiamfetamin hidrobromid	Pupil dilatasyonu	Post ganglionik sempatik innervasyon
%2,5 metakolin 0,125 pilokarpin	Yanıt yok	Post ganglionik sempatik innervasyon

4.1. Sempatik Deri Yanıtı

4.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Sempatik deri yanıtı (SDY), dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliği olarak tanımlanır. Sodomotor aktiviteyi yansıtan bir polisinaptik reflekstir. Çok değişik kökenli afferent girdilerle aktive olur. SDY'nin efferent son yolu, preganglionik ve postganglionik sempatik sudomotor otonomik liflerdir ve sonuç olarak sempatik sinir liflerinin nöral çıktısı ile son organ olan ter bezleri aktive olurlar. Sempatik deri yanıtı, hipotalamus arka bölümleri, üst beyinsapı retiküler ağı ve medulla spinalis ile koordine olarak çalışır (116).

İlk kez Tarchanoff 1890 yılında özel duyu uyarımını izleyen deri potansiyel değişikliklerini tanımlamış ve 1904 yılında da Vergaut psikogalvanik refleks fenomenini tanımlayarak SDY'nin temelini atmıştır. Klinik nörolojide SDY'nin kullanılması yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonik bazı hasta gruplarında SDY'nı incelemişlerdir ve Shahani tarafından elektrofizyolojik laboratuvarlarında SDY kayıt metodu olarak uygulamaya sunulmuştur (116).

SDY refleksi arkının afferent yolu, geniş miyelinli grup II duysal deri lifleri, işitme ve optik sinirden oluşur. Efferent yolu ise kısa pregangliyonik miyelinli B lifleri ve uzun miyelinli postgangliyonik C lifleri ile taşınmakta ve ter bezlerinde son bulmaktadır. Günümüzde refleksin ortaya çıkmasında mezensefalik retiküler formasyon ve posterior hipotalamusun da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serebral korteks, cevabın modifikasyonunda önemli rol oynar ve kortikoretiküler yollar aracılığıyla bu düzenlemeyi sağladığı düşünülmektedir. Bu yüzden SDY anormal olduğu durumlarda bozukluk ya çıkan yollardan veya inen yollardan kortikoretiküler yol ya da korteksin kendisindedir. Korteksten retiküler formasyona inen yol bilateral olduğundan, unilateral kortikal lezyonlarda bilateral SDY supresyonu ve latans gecikmesi görülebilir (121).

Sempatik deri yanıtı periferik sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Günümüzde sempatik sistem fonksiyonunun kolay

elde edilebilen bir indeksi olarak kabul edilmekte ve miyelinsiz akson fonksiyon bozukluğunu saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır (112,122,123).

SDY'nin santral ve periferik sinir sisteminde sempatik sudomotor akışı temsil ettiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, anormal SDY ile otonomik disfonksiyon arasında tam net bir ilişki kurulamadığı belirtilmesine rağmen (116), yapılan son çalışmalarda böyle bir ilişkinin olabileceği ve sempatik deri yanıtının amplitüd ve latanslarında da anlamlı değişimler olduğu gösterilmiştir (124,125).

İki farklı tipte elektrodermal aktivite vardır. Birinde derinin iki ayrı bölgesine birer yüzeysel elektrod yerleştirilir ve ilgili deri bölgesinden bir dış kaynaktan sağlanan elektrik akımı geçirilir ve elektrik akımının geçişine karşı olan deri direnci ölçülür. Bu şekilde elde edilen değer, derinin elektriksel direncini verir. İkincisinde ise spontan ya da uzaktan verilen değişik afferent uyarımlarla deri yüzeyine yerleştirilen iki elektrot arasında oluşan elektriksel potansiyel farkı ölçülür. Bir osiloskop veya bir osilogram yardımı ile iki elektrot arasında ortaya çıkan gerilim farkı yazdırılır. İşte buna da deri potansiyeli denir. Nöroloji pratiğinde sık olarak tercih edilen de bu ikinci yöntemdir. Refleks SDY'ları öksürme, gözlerin açılması veya inspiriyum gibi iç ve dışuyaranlarla ani değişimler gösterirler. SDY'ları ağrı, dokunma, termal uyarımlarla da ortaya çıkarılabilirler. Tüm deri aktiviteleri mental, aritmetik ve psikofizyolojik faktörlerle de ortaya çıkar veya değişirler. Bu nedenle deneysel psikolojide, emosyonları ölçmede kullanılırlar (116).

İnsanda apokrin ve ekrin olmak üzere iki tip ter bezi bulunur. Apokrin bezleri dolaşımdaki adrenalin hormonu ile uyarılır ve vücutta lokal olarak dağılmıştır. Bunlar aksilla ve mons pubis gibi özel yerlerdir. Bu bezlerin SDY oluşmasında önemli bir rolünün olmadığı düşünülmektedir. Ekrin bezler ise tüm vücutta yaygın olarak dağılmışlardır. Bu bezler vücudun termoregülasyonunda rol alır. Ekrin ter bezleri fonksiyonları açısından, el ve ayakta bulunanlar ve genel beden yüzeyinde bulunanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. El ve ayakta yer alan ekrin ter bezleri sürekli olarak ter salgırlar. Ter salgılama, özellikle mental ve emosyonel uyarımla artar ve sıcağa karşı yanıtları ise çok zayıftır. Genel beden yüzeyinde yer alan ter bezleri ise sıcağa karşı ter salgırlar (116).

Ektrin ter bezleri sempatik sinir sistemine ait postganglioner lifler tarafından innerve edilir. Sinaptik nörotransmitter asetilkolin'dir. Asetilkolin ile beraber bir ko-transmitter nöropeptid olan vazoaaktif intestinal peptit (VİP), nöropeptid – Y ve ATP'de salgılanır. İnsanda SDY'nın düzeyi ve polaritesi üzerine, epiderminin de katkısı mevcuttur. SDY oluşumunda ilk negatif komponentin (ya da ilk komponentin) ter bezleri kökenli olduğu, buna karşılık daha sonra gelen daha uzun süreli komponentin (pozitif komponentin) derinin epidermal yüzeyi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (116).

Sempatik deri yanıtı sıcaklık ve termoregülasyon ile ilişkili olduğundan inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ısısı el ve ayak derisi üzerinde yaklaşık 32°C derece civarında tutulmalıdır. Kayıtlama deride kılsız olan bölgeden yapılmalıdır. Gümüş klorür disk elektrotlar, aktif olanı elde avuç içine, referans olanı ise elin sırtına ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrot ayak tabanının medial kısmına, referans elektrot ise ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrotları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına konur. Analiz zamanı 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'ye ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. SDY'ı uyardırma en pratik yol, kol ve bacağın büyük mikst sinirlerinden birini uyardırma. Verilen elektrik şokları hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. Stimülasyon düzenli, monoton ve ardışık şekilde olmamalıdır. Bu durum SDY'larda habitüasyona yol açar. Sempatik deri yanıtı latansı, stimülüs artefaktının başlangıcından SDY'nın başlangıç noktasına kadar ölçülür. En yüksek amplitüdü olan SDY'nın amplitüdü ise tepeden tepeye ölçülür (116).

SDY, ekstremitelerden kaydedilebileceği gibi farklı yüz bölgelerinden ve boyundan da kayıtlama yapılabilir. Alın SDY'leri; aktif elektrod frontal kemik üzerine ve 3-4 cm laterali ile 2 cm aşağısına da referans elektrod yerleştirilerek kayıtlama yapılır. Boyun SDY'leri; aktif elektrod 7. servikal vertebranın spinöz çıkıntısının 1 cm laterali ile saç çizgisinin birleşim yerine, referans elektrod ise 3-4 cm lateraline yerleştirilerek kayıt elde edilebilir. Postauriküler bölgeden ve üst dudaktan da SDY çalıştırılmaktadır. Yüz ve boyun SDY'lerini karşılaştıran bir çalışmada boyun ve postauriküler bölgeden elde edilen SDY'nin latanslarının, alın ve

üst dudağa göre uzun olduğu, boyun ve postauriküler bölge latansları arasında ise fark olmadığı saptanmıştır. Postauriküler, alın ve boyun bölgesinin SDY'nin amplitüdüleri arasında fark olmadığı, üst dudaktan elde edilen SDY'nin amplitüdülerinin ise diğer bölgelerden düşük olduğu görülmüştür (126).

4.1.2. Sempatik Deri Yanıtı Değerlendirilmesi

SDY'nda değerışkenlik çok geniştir. Özellikle amplitüd değerleri normal bireylerde bile çok değerışkendir. Üç kişi üzerinde dört ay aralıklarla yapılan SDY çalışmasında bireyler arasındaki fark kadar, aynı bireyde de farklar gösterilmiştir. Günümüzde yanıtın var veya yok olması yeterli kabul edilmektedir. Son zamanlarda iki taraf ve alt/üst ekstremitte latans farklılıkları ve amplitüd değerlerinin de dikkate alınması gerektiğini belirten görüşler artmaya başlamıştır (121).

SDY yaşla birlikte değerışkenlik gösterir, 60 yaş altında hem ellerde hem de ayaklarda saptanır. 60 yaş üstünde ayaklarda %50, ellerde %73 oranında bulunur. Genellikle yanıtın amplitüdü ellerde ayaklardan daha fazladır (112).

SDY'nin değerlendirilmesi için literatürde fikir birliği yoktur. Bazı otörler kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece sempatik deri yanıtının yokluğunu patolojik olarak kabul ederken, bazıları kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi de önerenlerin bazıları sadece latans değerışkenliğinin değerlendirilmesini önerirken, diğerleri de sadece amplitüd değerışiminin incelenmesi gerektiğini önermektedir (120).

4.1.3. Sempatik Deri Yanıtı Klinik Kullanımı

Sempatik deri yanıtının klinik nörolojide uygulanması, Shahani ve ark.'nın aksonal nöropatilerde sempatik deri yanıtının alınamamasının gösterilmesiyle başlamıştır. Daha sonraları nörolojik ve nörolojik olmayan birçok hastalıkta (örn; diyabet, üremi, lepra hastalığı, famiyal amiloid nöropati, alkolik nöropati, hereditör sensorimotor nöropati tip 1, kronik inflamatuvar nöropati) SDY çalışılmış ve nöropati başlamadan da SDY bozukluğu saptanabildiği sonucuna varılmıştır (127,128).

Migrenlilerde yapılan bir çalışmada baş ağrısız dönemde SDY latansında uzama bulunmuş ve bu durum migrenlilerde kontrollere göre sempatik hipofonksiyonun olduğunu göstermiştir, sonucuna varılmıştır (129).

4.2. Kalp Hızı Değişkenliği

4.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arasındaki mesafe değişimlerinin izlenmesi ile fetal distress değerlendirmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur (130). Kalp hızı değişkenliği son dönemdeki çalışmalarda normal bireylerde uyku fizyolojisinin incelenmesinde kullanılmaya başlanmıştır (131,132).

Ardışık kardiyak siklulardaki osilasyonu tarif etmek için kalp peryodu değişkenliği, RR aralık değişkenliği, RR mesafesi takogramı gibi farklı terimler literatürde kullanılmıştır. Bunlar, analiz edilenin kalp hızının kendisi değil, ardışık atımlar arasındaki mesafenin olduğu gerçeğini daha uygun şekilde vurgulamaktadır. Ancak kalp hızı değişkenliği hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için geleneksel olarak kabul görmüş bir terim haline gelmiştir (119).

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler gözlenir (R-R interval uzunluğu). Kalp ritmindeki değişimlerin analizi kardiyak otonomik sinirler hakkında fikir edinmemizi sağlar. Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı düşerken, sempatik sistem hakimiyetiyle kalp hızı artar. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik tonusun bir göstergesidir (116).

4.2.2. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi

R-R interval değişkenliği (RRID) ölçerken EMG cihazının filtreleri 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen “atım= event pulse” bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulslar arasındaki zaman farkı

ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır: $RR_{maksimum} - RR_{minimum} / \text{Ortalama } RR \times 100$ (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) (133).

R-R intervalleri, istirahatte ve derin solunum sırasında (hiperventilasyon) tekrarlanır. Normal değerlere göre %50'den fazla kalp ritm değişkenliği veya RRID varsa bu değer patolojik olduğu düşünülmelidir. RRID genel olarak kardiyak parasempatik fonksiyon ve disfonksiyonu gösterir. RRID, istirahat, hiperventilasyon, valsalva ve postüral değişim sırasında incelenir (116).

RRID'nin oluşması için otonomik parasempatik yavaşlatıcı etki, otonomik sempatik innervasyonun hızlandırıcı etkisi, humoral mekanizmalar ve kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesinin dengede olması gerekir (116).

Normal bireylerde, ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. Kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkar. Sonuçta, kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır. Burada yine parasempatik etkiler egemen iken sempatik aktivitenin etkisi daha azdır. Yaş ile bu yanıt giderek azalır (116).

Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir; İnspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak, kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır (116).

Valsalva manevrası ile kendine özgü kalp ritm değişimleri meydana gelir. Valsalva manevrası, zorlu ekspirasyon ya da bir dirence karşı üfürme şeklinde yapılabilir. Valsalva manevrası sırasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişir (116).

4.2.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

KHD, ön planda kardiyak incelemeler olmakla birlikte felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom ve diğer bazı hastalıklarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve ani

kardiyak ölümlerle yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Bu nedenle kalp hızı değişkenliği analizi ile erken dönemde subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun tespiti, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir (116,134).

Romatoid artritli (RA) hastalarda yapılmış bir çalışmada, OSS fonksiyon bozukluğu semptomları olmayan RA'lı hastalarda, RRID değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Bu, RA'lı hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilecek subklinik bir parasempatik fonksiyon bozukluğu olabileceğini göstermektedir, yorumunda bulunulmuştur (135).

Başka bir çalışmada Multipl Sklerozlu hastalarda kalp hızı değişkenliği için sempatik aktivitede artma ve parasempatik aktivitede azalma saptanmıştır. Artmış sempatik aktivite hastalık şiddeti değil süresi ile ilişkili görünmektedir, yorumunda bulunmuştur (136).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Olgular

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne huzursuz bacaklar sendromuyla uyumlu yakınmalarla başvuran ve huzursuz bacaklar sendromu tanısı konan 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Hasta refakatçılarında, ziyaretçilerden ve hastane personellerinden oluşan yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 40 bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 24.12.2013 tarih ve 2013-12/19 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireyler için dışlama kriterleri otonom fonksiyonları bozacak, alfa blokör, beta blokör, antikolinergik ilaç kullanımı, diabetes mellitus, diabetik polinöropati ve otonom disfonksiyon olarak belirlendi.

Tüm katılımcılar HBS semptomları yönünden sorgulandı ve tüm katılımcıların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Oturarak ve ayakta kan basınçları ölçüldü. Katılımcıların tamamına Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandı. HBS tanısı, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) kriterlerine göre konuldu. Serum Ferritin sonuçları hastane kayıtlarından toplanarak çalışmaya eklendi.

5.2. Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği Analizleri

SDY ve R-R interval değişkenliği çalışmaları 22-24°C derece ısıda, sessiz bir odada hasta sırtüstü pozisyonda yatarak yapıldı. Kayıt için Keypoint Medtronik 4 DK-2740 Skovlunde, Denmark, EMG cihazı kullanıldı.

5.2.1.Sempatik Deri Yanıtı Analizi:

SDY çalışması için EMG cihazında sensitivite 0,1-2 mV/div, analiz zamanı 0,5 sn/div, uyarım süresi 0,2 msn, filtreler 0,5-3000 Hz olarak ayarlandı. Kayıtlar

olgunun iletimini azaltıcı etkisi olan polarizasyondan kaçınmak için Ag-AgCl elektrot ile yapıldı. Hasta yatar pozisyonda iken cilt temizlendikten sonra kayıt için elektrotlardan aktif olan elin avuç içine, referans elektrot ise el sırtına yerleştirildi. Karşı taraf median sinire bilek hizasından uyarı süresi 0,01 sn, uyarı şiddeti 10-30 mA arasında tutularak elektrik uyarını verildi. Kontrol grubunda da aynı yöntem izlendi. Elde edilen SDY'nın latansları uyarı artefaktı ile dalganın ilk defleksiyonuna kadar olan mesafe, amplitüdüleri ise tepeden tepeye ölçüldü (137). SDY sonucu sadece yanıt alınmadığında patolojik olarak değerlendirildi.

5.2.2. R-R Değişkenliği Analizi

Kayıtlar olgunun iletimini azaltıcı etkisi olan polarizasyondan kaçınmak için Ag-AgCl elektrot ile yapıldı. Hasta yatar pozisyonda iken cilt temizlendikten sonra kayıt için elektrotlardan aktif olanı bir elin sırtına, referans elektrot ise diğer el sırtına yerleştirildi. Filtreler 5-100 Hz olarak ayarlandı. Stalberg tarafından tanımlanan yöntem ile yapıldı (133). Bu yöntemle göre Triggermod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen “atım= eventpulse” bilgisayarın internal saatine gönderilerek, ardışık pulslar arasındaki zaman farkı ölçülür ve bu cihaza konan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır:

$$RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum} / \text{Ortalama RR} \times 100$$
 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi). Bu işlem bir dakika istirahatte ve bir dakika da hiperventilasyon sırasında kayıtları yapıldı. İstirahat esnasındaki RR değişkenliği RR istirahat, hiperventilasyon esnasındaki RR değişkenliği RR hiperventilasyon olarak isimlendirildi. RR tilt ise şu şekilde ölçüldü; hasta 20 dakika sırt üstü yatırıldı, kayıtlama devam ederken ayağa kaldırılarak, 30. Vurudaki R-R intervalinin, 15. vurudaki R-R intervaline oranı olarak hesaplandı.

5.3. Kullanılan Ölçekler

5.3.1. IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) Ölçeği

Türkçe’de geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan HBS şiddetini belirlemeye yarayan IRLSSG ölçeği kullanılmıştır (11,138) (Ek 1).

Bu ölçekle; HBS’nin temel bulgularının hastaya göre derecelendirilmesi, hastalığın şiddeti ve sıklığı ve bu yüzden ortaya çıkan uyku problemlerini, bu problemlerin günlük işlevleri, ruhsal durumu etkileme derecesi ölçülür. Her soruda 0 ile 4 arasında puanlama yapılarak toplam skor bulunur. Semptomlardan hiç etkilenmeme 0 puan alırken, çok şiddetli etkilenme 4 puan ile derecelendirilir. Bu toplam puan 0 ile 40 arası bir değer taşır. Buna göre 0-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası çok şiddetli olarak sınıflandırılır (11).

5.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck AT (1961) tarafından geliştirilmiş olup Nesrin Hisli tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Türkçe formunun güvenilirliğinde Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuş ve yarıya bölme güvenilirliğinde $r = 0.74$ olarak belirlenmiştir (139) (Ek 2).

Değerlendirme: BDÖ, 0 ile 3 puan arasında değerlendirilen 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Bu ölçeğe göre en az 0, en fazla 63 puan alınabilmektedir. BDÖ’den alınan puanlara göre depresyon şiddeti: 0-13 puan depresyon yok; 14-19 puan hafif; 20-28 puan orta; 29-63 puan şiddetli depresyon olarak yorumlandı (140).

5.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Beck ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilen bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. Yirmibir maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan likert tipi bir ölçektir. Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (141) (Ek 3).

Değerlendirme: BAÖ'den alınan puanlara göre hastaların anksiyete şiddeti; 0-17 puan hafif, 18-24 puan orta, 25 puan ve üstü şiddetli anksiyete olarak sınıflandırıldı (140).

5.4. İstatistiksel yöntem

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorof-Simirnov), bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi(Student t), parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man-Whitney U testi, Khi-kare testi ve Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta birey alındı. Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve sayı açısından eşleştirilmiş bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin 27'si (% 67,5) kadın, 13'ü (% 32,5) erkekti.

Hasta grubundaki bireylerin yaşları ortalaması 41,97±14,62 olarak bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları ortalamaları ise 40,57±14,15 olarak bulundu ve yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (t=0,43; p=0,665; p>0,05).

Hasta grubundaki bireylerin ortanca hastalık süreleri 5,50'dır (min-max; 1-30 yıl). Hasta grubundaki bireylerin minimum IRLSSG puanı 8, maximum IRLSSG puanı ise 39 olup, IRLSSG puanı ortalaması 25,30±8,20 olarak bulunmuştur.

Tablo 6.1: HBS Hastalarında IRLSSG Şiddeti

	IRLSSG şiddeti				Toplam
	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	
Hasta Sayısı	2	10	14	14	40
Hasta %	5	25	35	35	100

IRLSSG: International restless legs syndrome study group

Tablo 6.2: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca	İnterkuartil aralık	Sonuç
Beck Depresyon Puanı	HBS	9	0-43	P =0,008*
	Kontrol	5,5	0-21	
Beck Anksiyete Puanı	HBS	16	0-48	P =0,007*
	Kontrol	8	0-31	

*p<0,05 önemli, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, Mann-Whitney U testi

HBS ve kontrol grubundaki bireylerin Beck depresyon ve Beck anksiyete puanları karşılaştırıldığında HBS olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05) (Tablo 6.2).

Tablo 6.3: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Depresyon Ölçeğine Göre Depresyon Şiddeti Karşılaştırması

Gruplar		Beck Depresyon Şiddeti				Toplam
		Depresyon yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
HBS	sayı	26	7	2	5	40
	%	65,0	17,5	5,0	12,5	100
Kontrol	sayı	34	5	1	0	40
	%	85,0	12,5	2,5	,0	100
Toplam	sayı	60	12	3	5	80
	%	75,0	15	3,8	6,3	100

$X^2=6,73$ $p=0,081$ $p>0,05$ önemsiz, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

Beck Depresyon ölçeğine göre depresyon şiddeti karşılaştırmasında gruplar arasında fark bulunmamıştır (Tablo 6.3).

Tablo 6.4: Hasta ve Kontrol Gruplarında Beck Anksiyete Ölçeğine Göre Anksiyete Şiddeti Karşılaştırması

Gruplar		Beck Anksiyete Şiddeti			Toplam
		Hafif	Orta	Şiddetli	
HBS	sayı	22	10	8	40
	%	55,0	25,0	20,0	100,0
Kontrol	sayı	34	3	3	40
	%	85,0	7,5	7,5	100,0
Toplam	sayı	56	13	11	80
	%	70,0	16,3	13,8	100,0

$X^2=8,61$ $p=0,013$ $p<0,05$ önemli, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

HBS ve kontrol grubundaki bireylerin Beck Anksiyete ölçeğine göre anksiyete şiddetleri karşılaştırıldığında HBS olanlarda anksiyete şiddeti yüksek bulunmuştur ve fark anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 6.4).

Tablo 6.5: Hasta ve Kontrol Gruplarında SDY Latans ve Amplitüdlerinin Karşılaştırılması

	Gruplar	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
SDY latans	HBS	1,40	,24	t =0,91
	Kontrol	1,35	,21	P =0,365
SDY amplitüd	HBS	2,81	2,08	t =0,41
	Kontrol	2,62	1,89	P=0,677

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, SDY: Sempatik deri yanıtı,

HBS ve kontrol gruplarındaki bireylerin SDY latans ve SDY amplitüdlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo6.5).

Tablo 6.6: Hasta ve Kontrol Gruplarının R-R İntervalleri Yönünden Karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca	İnterkuartil aralık	Sonuç
R-R istirahat	HBS	29	7-181	P=0,205
	Kontrol	17	6,5-160	
R-R hiperventilasyon	HBS	101,5	3,5-217	P=0,053
	Kontrol	58	6,8-151	
R-R tilt	HBS	1,10	0,96-3,34	P=0,01*
	Kontrol	1,02	0,92-4,29	

*p<0,05 önemli, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler R-R istirahat, R-R hiperventilasyon ölçümleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamsız bulunurken ($p>0,05$), R-R tilt yanıtında ise HBS grubundaki R-R tilt yanıtları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Oturarak ve Ayakta Kan Basınçları Karşılaştırması

Kan basıncı	Gruplar	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Otururken sistolik kan basıncı	HBS	127,15	17,92	t=0,07
	Kontrol	127,42	13,62	P=0,939
Otururken diastolik kan basıncı	HBS	76,87	11,46	t=0,30
	Kontrol	76,20	8,11	P=0,762
Ayakta sistolik kan basıncı	HBS	126,27	18,05	t=0,05
	Kontrol	126,47	13,85	P=0,956
Ayakta diastolik kan basıncı	HBS	78,62	11,22	t=0,03
	Kontrol	78,55	9,15	P=0,974

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler oturarak sistolik ve diastolik, ayakta sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6.7).

Tablo 6.8: IRLSSG Puanı ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki

		IRLSSG puanı
Ferritin	r	-,044
	p	,833
SDY latans	r	,041
	p	,801
SDY amplitüd	r	,037
	p	,820
R-R istirahat	r	-,055
	p	,737
R-R hiperventilasyon	r	,009
	p	,958
R-R tilt	r	-,162
	p	,319
Beck Depresyon Ölçeği Puanı	r	,342
	p	,031
Beck Anksiyete Ölçeği Puanı	r	,484
	p	,002
Kan basıncı oturarak sistol	r	,034
	P	,835
Kan basıncı oturarak diyastol	r	,129
	p	,429
Kan basıncı ayakta sistol	r	,021
	p	,897
Kan basıncı ayakta diyastol	r	,104
	p	,521

Pearson Korelasyon Analizi, SDY: Sempatik deri yanıtı, IRLSSG: International restless legs syndrome study group

IRLSSG puanı, Beck Depresyon ölçeği puanı ($r=0,34$) ve Beck Anksiyete ölçeği puanı ($r=0,48$) ile aynı yönlü ilişki bulunmuştur. Bulunan bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p<0,05$) bir ilişki ölçütü olarak zayıf bulunmuştur.

IRLSSG ile SDY latans, SDY amplitüd, R-R istirahat, R-R hiperventilasyon, R-R tilt, otururken sistolik, otururken diastolik, ayakta sistolik, ayakta diastolik kan basınçları ve serum ferritin düzeyleri arasında bulunan ilişki katsayıları ise küçük ve istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.9: HBS ve Kontrol Gruplarında Serum Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırması

Gruplar		N	Ortanca	İnterkuartil aralık	Sonuç
Ferritin	HBS	25	18	1,40-241	P=0,209
	Kontrol	18	59,7	6,51-181	

Mann-Whitney U testi, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, N: birey sayısı

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum ferritin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 6.9).

7. TARTIŞMA

Fonksiyonel nörögörüntüleme çalışmaları ve nörolojik çalışmalar, santral sinir sisteminin (SSS) farklı bölgelerinde santral dopaminerjik disfonksiyonun HBS patogeneziyle ilişkili olduğunu göstermiştir. İlişkili alanlar arasında, substantianigra ve bazal gangliona ek olarak, korteks, talamus, hipotalamus, kırmızı çekirdek, inferiorolive, serebellar nükleuslar ve omurilik vardır. Bununla birlikte, pre ve postsinaptik dopaminerjik nörotransmisyon ve serebral metabolizmada değişikliklerin nigrostriatal ya da başka santral dopaminerjik sistemleri, örneğin diensefalospinal ve mezolimbik yolları etkileyebilip etkileyemeyeceği ve bunların primer mekanizmalar mı, yoksa HBS semptomlarıyla ilişkili sekonder değişiklikler mi olduğu hâlâ bilinmemektedir. HBS tanısıyla tedavi görmemiş hastalarda düşük doz pramipeksol tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Bu sonuç HBS patogenezinde dopaminerjik sistemin doğrudan katılımını desteklemektedir (142).

Diensefalospinal dopaminerjik yolak, HBS'de dopaminerjik disfonksiyonun bir anatomik yeri olabilir. Bu sistem, limbik sisteme, duyuşal kortekse ve omuriliğe doğru çıkıntı yapar. Bunların hipotalamusda sirkadyen ritmik merkezlere yakınlığı, HBS semptomlarının sirkadyen karakteristiğini açıklayabilir (143). Kanıtlar anektodal olmasına rağmen, bazal ganglionlar, internal kapsül veya korona radiatada olan akut klinik inme, HBS ve/veya UPBH'na yol açabilir. Terside doğru olabilir. HBS geleneksel inme risk faktörlerinin yanında mikrovasküler lezyon yükü varlığında sessiz inme için de risk faktörü olabilir, fakat kanıtlar sınırlıdır (144).

HBS'li hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun varlığı net olmadığından dolayı HBS'li hastalarda otonomik testlerle bunu araştırdık.

Çalışmamıza 27 kadın ve 13 erkek hasta katıldı. Kadın sayısının erkeklere kıyasla iki kat daha fazla olması literatür bilgisiyle uyumlu bulunmuştur (12,14). HBS genel olarak bir orta-ileri yaş bozukluğudur, bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $41,97 \pm 14,62$ olarak bulunmuş olup literatür bilgisini desteklemektedir (19).

Toplum genelinde HBS'li hastaların yaklaşık %3'ünde yaşam kalitelerini bozmaya yetecek semptomları vardır (143). Biz çalışmamıza katılan HBS'li hastaların %35'inde IRLSSG şiddetini, çok şiddetli olarak saptadık.

HBS'li hastalarda otonomik disfonksiyonla ilgili veriler sınırlıdır. Bir çalışmada, HBS'li erkeklerde erektil disfonksiyon sıklığının daha yüksek olduğunu tespit etmişler. Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışmasına katılan, 45 - 75 yaş arası 23.119 erkek sağlık profesyoneli (22.175'i kontrol; 549'u ayda 4 - 15 defa HBS yaşamış ve 395'i ayda 15 defadan fazla HBS yaşamış) vardı. Çalışma sonuçlarına göre, HBS hastalarının %52,9'u erektil disfonksiyon rapor ederken, HBS görülmeyen erkeklerde bu oran %40,3 olarak saptanmış (145).

Başka bir çalışmada, HBS ve kontrol denekleri bir kapsamlı hareket incelemesi, bir tam bilişsel muayene ve Parkinson Hastalığında Seyir Ölçeği-Otonomik Bölüm (SCOPA-AUT) anketini kullanarak bir otonomik fonksiyon değerlendirmesi yapılmış. Ortalama SCOPA-AUT toplam skoru, kontrol grubuna kıyasla HBS grubunda daha yüksek bulunmuş. Gastrointestinal, pupillomotor, kardiyovasküler sistemlerde anlamlı ve önemli farklar saptanmıştır. Üriner, termoregulator ve cinsel fonksiyonlarda ise anlamlı ve önemli düzeyde değişiklik bulunmamış. Kişisel sorularda şikayetleri olan deneklerin yüzdesi kıyaslandığında, HBS'de anlamlı ve önemli düzeyde daha fazla denekte siyalore (kontrol grubunda %25'e kıyasla HBS'de %39; P = 0,046), konstipasyon (%31'e kıyasla %47; P = 0,03), erken abdominal dolgunluk (%22'ye kıyasla %44; P = 0,002), ayaktayken dengeyi kaybetme (%14'e kıyasla %27; P = 0,03) ve ısı intoleransı (%33'e kıyasla %51; P = 0,02) vardı. Yaş, cinsiyet ve UPHB varlığına göre düzeltmenin, HBS grupları ile kontrol grupları arasında SCOPA-AUT skorlarında ortalama farkı önemli düzeyde değiştirmedeği bildirilmiştir. İlaç kullanımı için yapılan düzeltme, gruplar arasındaki farkı azaltmıştır. Antidepresan ajanlar için düzeltme, SCOPA-AUT toplam skorunda ortalama farkı 4,1'den 3,0'a düşürmüş (%27 azalma) ve gastrointestinal skorda ortalama farkı %24 oranında azaltmıştır, üriner skorda ortalama farkı %5 oranında arttırmıştır. Kardiyovasküler skorda ortalama farkı %74 oranında azalttığı, termoregulator skorda ortalama farkı %37 oranında azalttığı ve pupillomotor skorda ortalama farkı %41 oranında azalttığı bildirilmiştir. HBS'li deneklerin çoklu otonomik alanlarda sübjektif şikayetlerinin benzer şekilde değerlendirilmiş kontrol popülasyonuna kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Otonomik şikayetler, özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler şikayetler ve ışığa aşırı hassasiyet, HBS'li deneklerde anlamlı ve önemli düzeyde fazlaydı. HBS'de

otonomik disfonksiyon sebepleri ilave araştırma gerektirmektedir, yorumunda bulunulmuştur (146).

HBS, uyku güçlükleriyle ilişkili olmasına rağmen, HBS'de otonomik fonksiyon konusunda çok az veri mevcuttur. Bir çalışmada, HBS ve UPHB'nin hipertansiyon ile arasındaki ilişki incelenmiş ve HBS semptomları yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları ile daha sık ilişkili bulunmuştur. HBS olan kadınlarda hipertansiyon sıklığı yüksek bulunmuş ve bu prevalansın sıklığı huzursuz bacak belirtileri ile artış göstermiştir (147). İki çalışmada Winkelman ve arkadaşları ile Hogg ve arkadaşları ise HBS ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmadığını ve hatta Rothdach ve arkadaşları tarafından yapılan MEMO çalışmasında ise zıt bir ilişki saptanmıştır (144).

Espinar-Sierra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada UPHB'nun prevalansı hipertansiyonun şiddeti ile orantılı bulunmuş. Grade III hipertansiyonu olan hastalarda UPHB prevalansı %36,4, grade I ve II hipertansiyonu olan hastalarda ise UPHB'nun prevalansını %13 olarak bulmuşlar (148).

Pennestri ve arkadaşları HBS'ü olan 10 hastada UPHB'nun öncesinde ve sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçmüşler. Bazal sistolik kan basıncında ortalama 22 mm Hg ve diyastolik kan basıncında ortalama 11 mm Hg yükselme saptamışlar. Yaşlı hastalarda ve daha uzun bir süredir HBS semptomları olanlarda kan basıncının yüksek olduğunu göstermişler. Periyodik bacak hareketleri ile ilgili tekrarlayan gece kan basıncı dalgalanmaları, özellikle yaşlılarda, huzursuz bacak sendromu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabilir, yorumunda bulunmuşlar (149). Winkelman ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada günlük HBS şikayeti olanlarda kardiyovasküler hastalığın daha fazla olduğunu saptamışlar (150). Başka bir çalışmada UPHB ile ilişkili geçici otonom aktivasyon gündüz hipertansiyon oluşturmadan, aterosklerotik plak oluşumunu teşvik ederek, kardiyovasküler riski arttırabilir, yorumunda bulunmuşlar (150).

Siddiqui ve arkadaşları ise UPHB olan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarında yükseklik saptamışlar fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (151).

Bizim çalışmamızda ise IRLSSG şiddeti ile kan basıncı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır.

Winkelman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 8 hastayı UPHB'den önce ve sonra olmak üzere 10 kardiyak siklus boyunca izlemiş ve 4 kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. UPHB olanlarda % 10 - % 40 arasında kalp hızında artış bulunmuş olmasına rağmen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (152).

Sforza ve arkadaşları HBS olan 10 hastada UPHB ile ilişkili taşikardi, R-R aralığında kısalma saptamışlar (153). Guggisberg ve arkadaşları kalp hızı değişkenliği spektrumları ile ölçülen UPHB'na eşlik eden sempatik aktivasyonu değerlendirirken, UPHB'da diğer uykuda rastgele görülen periyodik olmayan hareketlere göre sempatik aktivitede artış olduğunu göstermiştir (154).

Kalp hızı değişkenliği ile yaş arasında ters ilişki olup yaşın ilerlemesi ile kalp hızı değişkenliği azalmaktadır (155).

Bir çalışmada 23 hasta ve 10 kontrol olgusu dahil edilmiş ve HBS'li hastalarda dopamin agonistinin kalp hızı değişkenliği yanıtı incelenmiştir. UPHB dışında HBS ve sağlıklı kontrollerde kalp hızı değişkenliği için fark bulunmamış. Bu sonuç HBS'de normal uyku sırasında kalp hızı kontrolü için temel mekanizmaların korunduğunu göstermektedir. HBS hastalarında pramipeksol tedavisinden sonra normal otonomik regülasyon sağlanmıştır (156). Ancak Parkinson hastalığı olanlarda dopamin agonistlerinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkili olmadığı rapor edilmiştir (157). UPHB olmadığı dönemlerde otonomik denge etkilenmemiş görünüyor. Tekrarlayan anormal kalp hızı yükseklikleri uzun vadede kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etki gösterebilir ve UPHB indeksi ile pozitif korelasyon göstermektedir. HBS hastaları uyku sırasında tonik sempatovagal dengenin anormalliği olmaksızın UPHB ile ilgili yüksek otonomik fazik aktivasyonunu gösterir (156). Bir başka çalışmada UPHB oluşumu kardiyak parasempatik aktivitede önemli bir değişiklik olmaksızın artmış sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuş (158).

Bir çalışmada HBS grubunda artmış sempatik ve azalmış vagal aktiviteyi gösteren KHD üçgen indeksi (HRVi) düşük bulunmuş, diğer KHD parametreleri ise benzer saptanmış (159).

Bizim çalışmamızda RR istirahat ve RR hiperventilasyon çalışmalarında HBS olanların kontrol grubuna göre oranları daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (RRilt) ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Küçük lif nöropatisi (SFN), birçok benzerlik temelinde HBS’de anormal duyuşal semptomun bir olası sebebi olarak da kabul edilmektedir, fakat ilişki henüz belirlenmemiştir. HBS ve SFN ortak risk faktörlerine ve belirgin duyuşal semptomlara, gece daha çok şiddetlenmesi ve ayak, distal bacak dağılımı da dahil benzer klinik özelliklere sahiptir (160).

SFN varlığı, HBS’lı hastalarda eksik tahmin edilebilir, çünkü rutin sinir iletim çalışmaları, yalnızca büyük lif nöropatisini belirleyebilir. Küçük lif disfonksiyonunun belirlenmesi, özel elektrofizyolojik testler, örneğin kantitatif duyuşal testler (QST) ve kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART) gerektirir (161).

Yapılan bir çalışmada HBS şiddeti skorları ile QST ve QSART sonuçları arasında herhangi bir bağıntı olmadığını göstermiştir. Bu bağıntının bulunmamasının sebebi bilinmemektedir, fakat küçük hücre fonksiyonunu değerlendiren bu elektrofizyolojik testler, HBS için iyi ayırt edici kabiliyete sahip olmayabilir, çünkü HBS semptomları doğrudan periferel bozulmuş duyuşal modülasyondan kaynaklanmamaktadır (162).

Bir diğeri çalışmada idiyopatik HBS’de anormal duyuşal algının küçük lif anormallikleriyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Sıcaklık belirleme eşikleri, HBS’li hastalarda anlamlı ve önemli düzeyde daha yüksek bulunmuş; postganglionik sempatik sudomotor fonksiyon bozulmadan kalmıştı. QST’de anormal kutanöz termal eşikler periferel ve santral somatosensör yolak boyunca herhangi bir yerde disfonksiyondan kaynaklanabileceğinden dolayı, normal otonomik C-lifi fonksiyonu, idiyopatik HBS’de küçük lif hasarından ziyade santral somatosensöryel değışikliği destekler. Bu sonuçlar, C-lifi nosiseptif fonksiyonunun termal hipestezili idiyopatik HBS hastalarında normal olduğunu gösteren bulgularla tutarlıdır. Bu bulgular, idiyopatik HBS’de anormal duyuşal algının küçük lif

anormalliklerinden daha ziyade santral somatosensöryel değişiklikten kaynaklanabileceğini göstermektedir, yorumunda bulunmuştur (143).

Büyük lif nöropatisi ve sekonder HBS arasındaki bağlantı zaten bilinmektedir. Nöropatiden muzdarip hastaların %35'i sonradan HBS'yi geliştirmektedir (163). Ayrıca, primer HBS'de periferik sinir sisteminin (PSS) etkilenmiş olduğu öne sürülmüştür. Ancak, sinir iletim çalışmalarında herhangi bir anormallik tespit edilememiştir ve yalnızca bir çalışmada cilt biyopsileri kullanarak, EMG anormallikleri yokluğunda, aksonal nöropatiyi düşündüren ince hasarı gözlenmiştir (164).

Nosiseptif ve termoaljesik duyuların taşınmasına küçük lifler (miyelinli A delta ve miyelinsiz C-lifleri) aracılık eder. Dolayısıyla, periferik duyu sistemini analiz etmek için şu iki yöntemin kullanılması önerilmektedir; Sempatik postganglionik C-lifleri için sempatik deri yanıtı (miyelinsiz C lifleri) ve termoaljesic yolu değerlendirmek için lazer evoked potential (LEP, çoğunlukla A delta lifleri üzerinden) çalışmalarıdır (165). Tanısal değeri sınırlı olmasına rağmen SDY gecikme, boyutu ve morfolojisi değişebilir. SDY'nın sadece yokluğu patolojik olarak kabul edilir (166).

10 HBS'lu hasta ve 10 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada hafif termo aljesik duyu sisteminin klinik bozuklukları ve duyu ayırımında azalma gözlenmesine rağmen, objektif olarak SDY veya LEP'de bir anormallik bulunmadı. Bu sonuçlar, duyu PSS tutulumu ve idiyoPATİK HBS fizyopatolojisinde spinotalamik yolun bir eksikliğini göstermektedir, yorumunda bulunulmuştur (165).

Bir çalışmada 57 HBS'lu hasta üzerinde kantitatif termal duyu test ve SDY çalışılmıştır. Hastaların yaklaşık % 66'sında kantitatif termal duyu testinde anormallik tespit edilmiş, hastaların % 30'unda da SDY elde edilememiştir (167).

HBS olan 24 birey ve 31 sağlıklı bireyde sinir iletim çalışması, SDY, R-R değişkenliği, F-dalga ve deri sessiz periyod çalışılmıştır. Sinir iletim çalışmasında HBS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ulnar ve tibial sinirlerden çalışılan F-dalga latanslarında da HBS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ulnar ve tibial F-dalga süresi/birleşik kas aksiyon potansiyel oranı ise hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Abduktor

pollicis brevis kası üzerinden ölçülen deri sessiz peryod süresi hasta grubunda kontrol grubuna göre uzun bulunmuş ama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tibialis anterior üzerinden yapılan deri sessiz peryod süresi ise hasta grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Sessiz peryot oranı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Derin nefes almaya kalp hızı değişkenliği ve SDY açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (168).

SDY ter bezi refleksinin aktivasyonu ile cildin derin katmanlarında oluşturulur (sempatik sudomotor lifler ve kolinerjik C-lifler yoluyla). Bizim çalışmamızda HBS ve kontrol grubunda normal SDY elde edilmiştir. SDY'nın normal bulunması miyelinsiz sempatik postgangliyonik C-liflerinin bütünlüğünü göstermektedir.

Bir çalışmada HBS olan hastalar ve kontrol grubuna Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Belirti Tarama Listesi-90 (SCL-90R) ölçekleri ile depresyon ve diğer psikolojik semptomlar araştırılmıştır. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği puanları, HBS hastalarında kontrol grubundakilerden anlamlı biçimde yüksek bulunmuş, fakat SCL-90R'da yalnızca somatizasyon ve yemek / uyku bozukluğu puanları, HBS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında depresyon da dâhil olmak üzere diğer semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçta; SCL-90R puanlarına göre, HBS hastalarında somatizasyonun, depresyondan daha ön planda olan bir semptom olabileceği yorumunda bulunulmuştur (8).

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılmış olan bir çalışmada sempatik deri yanıtında anlamlı farklılık görülmemesine rağmen hasta grubunda hem derin soluma ve istirahat sırasındaki RRID değerleri ortalaması ($20,16 \pm 7,64$), hem de derin soluma ve istirahat sırasındaki RRID değerleri arasındaki fark ($6,73 \pm 6,80$) kontrol grubuna kıyasla ($26,40 \pm 8,35$ ve $11,38 \pm 5,68$) düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu bulgular, anksiyete sırasında vagal parasempatik aktivitenin baskılandığı görüşünü ortaya koymuştur (9).

Yaptığımız çalışmada katılımcıların tümüne Beck Anksiyete ve Beck Depresyon ölçeklerini uyguladık. Hem Beck Anksiyete ölçeği, hem de Beck Depresyon ölçeği puanları hasta grubunda daha yüksek bulundu. Ancak, Beck Depresyon ölçeği ile değerlendirilen depresyon şiddetine göre gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte kontrol grubunda şiddetli depresyonu olan olgu saptanmazken, HBS olan hastaların %12,5'inde ise şiddetli depresyon saptanmıştır. Beck Anksiyete ölçeği ile değerlendirilen anksiyete şiddeti ise HBS olan hastalarda yüksek bulundu ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgular HBS olan hastalarda anksiyetenin, depresyondan daha çok ön planda olduğunu göstermiştir.

8. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada HBS'ü olan hastalarda SDY ve KHD arasında RR tilt haricinde anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmamıza dopamin agonisti kullanan hastalar da dahil edilmiştir. HBS olan hastalara tedaviden önce ve tedaviden sonra otonomik testlerin çalışılması daha uygun olacaktır. HBS'lu hastalarda diğer otonomik testlerin değerlendirilmesinde yarar görmekteyiz.

Ayrıca HBS olan hastaların özellikle anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklar açısından sorgulanması gerekmektedir ve bu konuda daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:465-475.
2. Cotter PE and O'Keefe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Dec;2(4):465-75.
3. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of resless. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 26;164(2):196-202.
4. Fahn S, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Çeviri editörü M. Cenk Akbostancı, Veri medikal yayıncılık, 577-79. 2008.
5. Sevim S.Nöroloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin Türkiye Klinikleri *J Neurol-Special Topics* 2010;3(3):50-8.
6. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 289–93.
7. Bayram SN, Egemen A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir, Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 2007;16(4):245-54.
8. Tuncel D, Orhan FÖ, Karaaslan MF. The Levels of Depression and Somatization in Restless Legs Syndrome. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:143-147

9. Topalkara K, Dündar SE, Çorapçioğlu A, Akyüz A, Topaktaş S. Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Otonomik İşlev Değişiklikleri. Türk psikiyatri dergisi,1997; 8(4): 288-291
10. Allen RP, Pichietti DL, Heming WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-19.
11. Walters AS, Lebrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C;Validation of international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003;4:121-32.
12. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000; 160: 2137–41.
13. Richard P. Allen, PhD; Arthur S. Walters, MD; Jacques Montplaisir, MD, PhD; Wayne Hening, MD, PhD; Andrew Myers, PhD; Timothy J. Bell, PhD; Luigi Ferini-Strambi, MD. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study. Arch Intern Med. 2005;165:1286-1292.
14. Berger K, Kurth T. RLS Epidemiology-Frequencies, Risk Factors and Methods in Population Studies. Mov Disord 2007; Suppl 18:420-423.
15. Tasdemir M, Erdogan H, Boru U.T et al. Epidemiology of Restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey. A doorto-door study in rural area. Sleep Med 2008;10:08.

16. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A Population-Based Survey to Determine the Prevalence of Movement Disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Türk Nörol Derg.* 2009; 15(3): 109-118.
17. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000; 1: 11-9.
18. Winkelmann J. The genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3:S9-12.
19. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 803–07.
20. Şahin FK, Köken G, Coşar E, Solak Ö, Saylan F, Fidan F, Ünlü M. Gebelerde Huzursuz Bacak Sendromu Sıklığı. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2007; Cilt: 4 Sayı: 4 Sayfa: 246- 9.
21. AVECILLAS JF, GOLISH JA, GIANNINI C, YATACO JC. Restless legs syndrome: keys to recognition and treatment. *Cleve Clin J med* 2005 Sep;72;9:769-70, 773-6.
22. MUCSI I, MOLNAR MZ, AMBRUS C, SZEIFERT L, KOVACS AZ, ZOLLER R et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Mar;20;3:571-7.
23. AKSU M. Nöroloji AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(26):44-7
24. GAMALDO CE, EARLEY CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006 Nov;130; 5:1596-604.

25. Sharifian A, Firoozeh M, Pouryaghoub G, Shahryari M, Rahimi M, Hesamian M et al. Restless Legs Syndrome in shift workers: A cross sectional study on male assembly workers. *J Circadian Rhythms* 2009 Sep;14;7:12.
26. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.
27. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-1492.
28. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-885.
29. Ondo WG, Dat Vuong K, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000;55:1404-6.
30. Earley CJ, Barker P, Horska A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:458-61.
31. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004; 55: 372–80.
32. Özcan TA, Özcan H, Işık HS. Huzursuz Bacak Sendromu ve Migren. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2013;8(1):7-11.

33. O'Keefe ST. Restless legs syndrome. *Arch Intern Med*, 1996;156:243-48.
34. Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med*. 2004;5:317-28.
35. Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Suzuki K, Hirata K. Pathophysiology of restless legs syndrome: *Brain Nerve*. 2009 May;61(5):523-32.
36. Akpınar Ş. The primary restless legs syndrome pathogenesis depends on the dysfunction of EEG a activity. *Medical Hypotheses* 60: 190-198, 2003.
37. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review*. *Sleep* 1999;22: 970-99.
38. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39: 739.
39. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-50.
40. Lai Y et al. Altered sleep-wake pattern produced by neurotoxic lesions of the ventral portion of the mesopontine reticular formation. *Sleep Res. Abstr* 1995;24:10.

41. Khaldy H Leon J, Escames G, Bikjdaouene L, Garcia JJ, Acuna-Castroviejo D. Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment. *Neuroendocrinology*; 2002;75 (3):201-208.
42. Rye DB, Bliwise DL. Movement disorders specific to sleep and nocturnal manifestation of waking movement disorder. In: Watts RL, Koller WC eds, *Movement disorders*. New York: McGraw-Hill;1997:687-713.
43. Skagerberg G, Lindwall O. Organization of diencephalic neurons projecting to spinal cord in the rat. *Brain Res*. 1985;342:340-351.
44. Ellrich J, Treede RD. Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta Physiol Scand* 1998; 163:391-401.
45. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54:1609-1616.
46. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. 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.
47. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:1060-3.

48. Entezari T, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG. Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology* 1999;53:1201-5.
49. 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.
50. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986;9:399-404.
51. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2001;5:277-86.
52. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-3.
53. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34:1089-95.
54. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome, a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
55. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.

56. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-700.
57. Earley CJ, Connors JR, Allen RP: RLS patients have abnormal reduced CSF ferritin compared to normal controls. *Neurology* 52(Suppl. 2):A111-A112, 1999.
58. Scales WE, Vander AJ, Brown MB, Kugler MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 1988;65:1840-6.
59. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep* 2005;28:1069-1075.
60. Tarquini B. Iron metabolism, clinical chronobiological aspects. *Chronobiologica* 5:315-336, 1978.
61. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000;130:2831-7.
62. Kolster KS, Trenkwalder C, Fogel W, Greulich W, Hahne M, Lachenmayer L, Oechsner M, Oertel WH. Restless legs syndrome-new insights into clinical characteristics, pathophysiology and treatment options. *J Neurol*, 2004;251 (suppl 6):39-43.

63. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?-pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol. 2004;115:1975-88
64. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. Neurology 1999;52:932-7.
65. Winkelmann J, Müller-Mysok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. Ann Neurol 2002; 52: 297–302.
66. Karadeniz D, Benbir G. Nöroloji AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Genetik Özellikleri. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2011;4(2):52-9.
67. Kushida CA. Clinical Presentation, Diagnosis and Quality of Life Issue in Restless Legs Syndrome. The Am J Med 2007;120: S4-S12.
68. Schapira A.H.V. Restless Legs Syndrome. Drugs 2004;64:149-58.
69. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev 2007 Jun;12;2:101-12.
70. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1953;16:166-71.

71. Lugaresi E, Tassinari CA, Cocagna G, Ambrosetto C. Particularities cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inferieurs. Rev Neurol 1965;113:545- 55.
72. 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.
73. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al: Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 12:61-65, 1997.
74. Montplaisir J, Godbout R, Bogen D, et al: Familial restless legs with periodic movements in sleep: Electrophysiological, biochemical and pharmacological study. Neurology 1985;35:130-4.
75. American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, Second Edition, 2005.
76. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of rest less legs syndrome. Mayo Clin Proc 2004;79:916-22.
77. Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, et al. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. Park Rel Dis 2001;7:21-25.
78. Saletu M, Anderer P, Hogl B et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. J Neural Transm 2003;110(6):611-626.

79. Allen RP, Early CJ. Augmentation of restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
80. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong, et al. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61(9):1393-1397.
81. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional SR-L-dopa in L-dopa responsive RLS with late night symptoms. *Neurology* 1999;52:285-290.
82. Allen RP, Early CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-147.
83. Walters AS, Hening WA, Kavey N, et al. A double-blind randomized cross-over trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24(3):455-458.
84. Winkelmann J, Wetter TC, Stiasny K, et al. Treatment of restless legs syndrome with pergolide-an open clinical trial. *Mov Disord* 1998;13:566-569.
85. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. PEARLS Study Group; Pergolide European Australian RLS. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004;62(8):1391-7.
86. Stiasny K, Roebbecke J, Schüller P, Oertel WH. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2- agonist cabergoline- an open clinical trial. *Sleep* 2000;23(3):349-354.

87. Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14(1):138-140.
88. Estivill E, de la Fuente V. The efficacy of ropinirole in the treatment of chronic insomnia secondary to restless legs syndrome: polysomnography data. *Rev Neurol* 1999;29(9):805-807.
89. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000;41(4):190-199.
90. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938-943.
91. Stiasny K, Oertel WH. Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome. An open label trial. *Neuropsychobiology* 2004;50(1):65-70.
92. Stiasny K, Kohnen R, Schollmayer E, et al. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord*. 2004;19(12):1432-1438.
93. Sonka K, Pretl M, Kranda K. Management of restless legs syndrome by the partial D2 agonist terguride. *Sleep Med* 2003;4:455-457.
94. Evidente VGH, Adler CH, Caviness JN, et al. Amantadine is beneficial in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15(2):324-327.

95. Reuter I, Ellis CM, Chauduri KR. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999;100(3):163-167.
96. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16(4):327-3332.
97. Lauerma H, Markkula J Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):241-244.
98. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, et al. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a doubleblind study. *Br Med J (Clin Res Ed)*:1984;288(6415):444-446.
99. Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, et al. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effects of carbamazepine treatment. *Funct Neurol* 1989;4(3):263-271.
100. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, et al. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:574-578.
101. Happe S, Klösch G, Saletu B et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001;57:1717-1719.
102. Borreguero DG, Larrosa O, Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Neurology* 2002;59:1573-1579.

103. Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. Clin Neuropharmacol 1997;20(2):148-151.
104. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP, et al. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001;38:104-108
105. Micozkadioğlu H, Özdemir FN, Kut A, et al. Gabapentin versus Levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. Ren Fail 2004; 26(4):393-397.
106. Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. Am J Medicine 1996;100(3):333-7.
107. Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. Ann Neurol 1984;15:234-239.
108. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. Sleep 1996;19(1):52-58.
109. Acar S, Gencer AM. Huzursuz bacak sendromunda güncel tedavi. Romatizma, Cilt: 20, Sayı: 2, 2005.
110. Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, et al. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. J Clin Psychiatry 2000;61:858-862.

111. Perez AV. Topiramate use as treatment in restless legs syndrome. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32(3):132-7.
112. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve.* 1997; 20: 919-37.
113. Öge AE, Baykan B (editörler). İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri. Nöroloji 2.baskı. Nobel Tıp kitabevleri Ltd. Şti 2011: s725-28.
114. Snell RS. Klinik Nöroanatomi. Çeviri editörü Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000; s459-78.
115. Adams RD, Victor M: Principles of neurology. Türkçe çeviri editörü Murat Emre 2011 sayfa 505-516.
116. Ertekin C (editör). Sentral ve Periferik EMG. *Anatomi-Fizyoloji-Klinik.*2006: s891-903.
117. Choi BO, Bang OY, Sohn YH, Sunwoo IN. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J.* 1998;39(5):439-445.
118. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practice.* Türkçe çeviri editörü Tan E, Özdamar SE, Veri Medikal Yayıncılık, 2008, s2260-2.

119. 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 Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996; 17: 354-81.
120. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004; 105:108-16.
121. Selçuk B, Atlı D, Kurturan A, İnanır M, Akyüz M. Serebrovasküler Olay Sonrası Hemipleji Gelişen Hastalarda Sempatik Deri Yanıtları, *Türk Fiz. Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2003: 18-23.
122. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1553-79.
123. Schondorf R. New investigations of autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993; 10: 28-38.
124. Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1987; 95 (5): 293-7.
125. Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardelli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 358-366.
126. Yıldız SK, Türkoğlu A, Yıldız N ve ark. Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation. *Aut Neu.* 2007; 134: 85-91.

127. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*.1984; 47: 536-42.
128. Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *ElectromyogrClinNeurophysiol*. 1997; 37: 399-407.
129. Milanlıoğlu A, Tombul T, Sayın R. Migrenlilerdeki sempatik deri cevapları. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2011; 2 (1): 16-21.
130. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apne a syndrome. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 490-4.
131. Versace F, Mozzato M, De Min Tona G, Cavallero C, Stegagno L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol*. 2003; 63: 149-62.
132. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages.A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction.*Circulation*.1995; 91: 1918-22.
133. Nogue MA, Stalberg EV. Automaticanalysis of heart rate variation: II. Findings in patientsattending an EMG laboratory. *MuscleNerve*. 1989 Dec;12(12):1001-8.
134. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989; 10: 1060-74.

135. Tuncay F, BormanP, Kocaoğlu S, Yorgancıoğlu ZR. The autonomic dysfunction in patient swith rheumatoid arthritis: a clinical and electrophysiological study: romatol tıp rehab. 2009;20(3):77-83.
136. Bektaşlı F, Yıldız ÖK, Segmen H, Bolayır E, Topaktaş S. Heart Rate Variability in Patients With Multiple Sclerosis: Journal of Neurological Sciences [Turkish] 26:(3)# 20; 271-278, 2009.
137. Korpelainen JT, Toloen U, Sotaniemi KA, et al. Supressed sympathetic skin response in brain infarction. Stroke 1993;24(9):1389-1392.
138. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003; 6: 1562-9.
139. Hisli N (1989) Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji Dergisi, 7:3-13.
140. Eren Z, Bakır EA, Kaspar EÇ, Bakır S, Balsak F, Özbilir S Hemodiyaliz Hastalarının Yaşamında Neleri Değiştirebiliriz? Bir Projenin Sonuçları. Turk Neph Dial Transpl 2012; 21 (3): 273-281.
141. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. J Cogn Psychother, Int Q, 1998; 12:163-172.
142. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Fantini ML, Castronovo V, et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements. Sleep Med 2007;8:491-7.

143. Lim YM, Chang SE , Chung S, Kanga BH, Kim KK. Small fiber function in drug naïve patients with idiopathic restless legs syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience* 19 (2012) 702–705.
144. Walters AS, Rye DB. Review of the Relationship of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep to Hypertension, Heart Disease, and Stroke. *SLEEP* 2009;32(5):589-597.
145. Gao X, Schwarzschild MA, O'Reilly EJ, Wang H, Ascherio A. Restless legs syndrome and erectile dysfunction. *Sleep* 2010;33:75–9.
146. Shneyder N, Adler CH, Hentz JG, Shill H, Caviness JN, Sabbagh MN, Beach TG, Driver-Dunckley E. Autonomic complaints in patients with restless legs syndrome (Article in press, doi:10.1016/j.sleep.2013.08.781. Epub 2013 Sep 21).
147. Batool-Anwar S, Malhoutra A, Forman J, Winkelman J, Li Y, Gao X. Restless legs syndrome and hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2011;58:791–6.
148. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosciences* 1997;51:103-107.
149. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213-8.

150. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Associations of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
151. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1923-30.
152. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;22:575-80.
153. 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.
154. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007;30:755-66.
155. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, et al. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. *Eur J Epidemiol* 2009;24:123–42.
156. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Clemens S, Rundo F, Oldani A, et al. Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep. *Sleep Medicine* 12 (2011) 47–55.

157. Senard JM, Verwaerde P, Rascol O, Montastruc JL. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians. *Hypertens Res* 1995;18(Suppl. 1):S175–7.
158. Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, Rubio JH, Roche F. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clinical Neurophysiology* 116 (2005) 1096–1104.
159. Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, Kinas BE, Sztajzel J, Cakirca M, Arslan AG, Ereğ 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.
160. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115–21.
161. Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J NeurolSci* 2004;227:119–30.
162. Schattschneider J, Bode A, Wasner G, et al. Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004;251:977–82.
163. Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, Vitetta F, Alfieri S, Marbini A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *MovDisord* 2006;21:1254-7.
164. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *MovDisord* 1995;10:2-9.

165. Tyvaert L, Laureau E, Hurtevent JP, Hurtevent JF, Derambure P, Monaca C. A-delta and C-fibres function in primary restless legs syndrome. *Clinical Neurophysiology* (2009) 39, 267—274.
166. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:258-67.
167. Shukla G, Goyal V, Srivastava A, Behari M. Quantitative thermal sensory testing and sympathetic skin response in primary Restless legs syndrome A prospective study on 57 Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Oct;15(4):260-2
168. Isak B , Uluc K, Salcini C, Agan K, Tanridag T, Us O. A neurophysiological approach to the complex organisation of the spine: F-wave duration and the cutaneous silent period in restless legs syndrome. *Clinical Neurophysiology* 122 (2011) 383–390.

EK

EK 1: IRLSSG Değerlendirme Ölçeği

1. Bacak ve kollarınızdaki şikayetleri hangi oranda oluyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
2. HBS nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
3. Hareket ettirmek HBS semptomlarınızı ne derecede rahatlatıyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
5. HBS nedeni ile hangi şiddette yorgunluk uygukuzluk oluyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
6. Genellikle HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
8. HBS semptomları ne kadar sürüyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
9. HBS hangi şiddette günlük sosyalaktivitelerinizi etkiliyor?	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
10. HBS nedeniyle ruhsal durumunuz hangi şiddette etkileniyor? (Anksiyete, depresyon, irritabilite vb.)	a) Çok Şiddetli (4)	b) Şiddetli (3)	c) Orta derecede (2)	d) Hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)

EK 2: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:

Tarih:

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi anımsatmaya yöneliktir. 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki (0) ile (3) arasında dikkatlice okuduğunuz sonra, size en çok uyandıran, yani sizin durumunuza en iyi anlatımı yapılabileceğini düşünüldüğü

- 1 (0) Üzgün ve sükunetsiz değilsin.
(1) Kendini üzmemiş ve sükunetsiz hissediyorsun.
(2) Her durumda üzgün ve sükunetsiz. Bundan kurtulamıyorsun.
(3) O kadar üzgün ve sükunetsiz ki, artık dayanmıyorsun.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve kararlı değilsin.
(1) Gelecek için kararlısın.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düşünebileceğimi gibi geliyor.
- 3 (0) Kendini başarısız biri olarak görmüyorsun.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğuma hissediyorsun.
(2) Geçmişte beklediğim başarımlarla dolu olduğuma görüyorsun.
(3) Kendini tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorsun.
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorsun.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorsun.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden zevk almıyorsun.
- 5 (0) Kendini herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorsun.
(1) Kendini zaman zaman suçlu hissediyorsun.
(2) Çoğu zaman kendini suçlu hissediyorsun.
(3) Kendini her zaman suçlu hissediyorsun.
- 6 (0) Kendinden memnunsun.
(1) Kendinden pek memnun değilsin.
(2) Kendine küpürsün.
(3) Kendinden nefret ediyorsun.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğuna inanmıyorsun.
(1) Hastaların ve diğer insanların yaşadığına inanmıyorsun.
(2) Hastalardan dolayı kendinden utanıyorsun.
(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendini kabahtar buluyorsun.
- 8 (0) Kendini öldürmek gibi düşüncelerin yok.
(1) Kimi zaman kendini öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendini öldürmek istersin.
(3) Fikirleri bulam kendini öldürürsün.
- 9 (0) İçinden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorsun.
(3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi hiçsem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğundan daha cansız ve enerjisiz değilsin.
(1) Eskisine oranla daha kolay cansız oluyorsun ve uyuyorsun.
(2) Her şey cansız geliyor ve kendini hep enerjisiz hissediyorsun.
(3) Cansız olan şeylere bile artık katılmıyorsun.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğini kaybetmedin.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorsun.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içinden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorsun.
- 12 (0) Karar verirken etkilerinden fazla güçlük çekmiyorsun.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorsun.
(2) Eskisi kadar karar vermekte çok güçlük çekiyorsun.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorsun.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğünü sanmıyorsun.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorsun.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yarılmış ve çirkinleşmiş hissediyorsun.
(3) Kendimi çok çirkin hissediyorsun.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş yapılabiliyorsun.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi görselinde büyüyor.
(2) Ufak işler için bile kendimi çok zorlayarak yapılabiliyorsun.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorsun.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorsun.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorsun ve kolay kolay tekrar uykuya dalmıyorsun.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorsun ve bir daha uyuyamıyorsun.
- 16 (0) Kendini her zamankinden yorgun hissetmiyorsun.
(1) Eskisi oranla daha çabuk yoruluyorsun.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendini hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorsun.
- 17 (0) İştah her zamanki gibi.
(1) Eskiden daha iştahsız.
(2) İştah çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorsun.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 kg erdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 kg erdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 kg erdim.
- 19 (0) Sağlığında ilgili kaygılar yok.
(1) Ağrı, mide sancuları, kabızlık gibi şikayetlerin oluyor ve bunlar beni rahatsız ediyor.
(2) Sağlığında olduğumdan çok kaygılanıyorsun ve kafanı başka şeylere vermede zorlanıyorsun.
(3) Sağlık durumum hakkında o kadar korkuyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorsun.
- 20 (0) Seksüel ilgi konusunda herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seksüel ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel ilişik duyuyorsun.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptımı sanmıyorsun.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilir olduğumu düşünmüyorsun.
(2) Cezamı çekmeye bekliyorsun.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:

Değerlendirme: Dr. İbrahim KÖRÜKÇÜ

EK 3:Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı.....

Tarih:.....

Ayda bir kez veya daha endişeli olduğun zamanlarda yaşadığın bazı belirtiler veriliyor.
Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddeyi belirttiniz **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiği
yöntemine uygun yeri (1) işaretli koyarak belirtiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Çoklu düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Cevçeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sınırlılık				
11. Boşuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Feriit İNÇİR M.D.