



KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**“HUZURSUZ BACAK SENDROMLU HASTALARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU SEMPTOMLARI: KLİNİK ÖNEMİ VE GÜNLÜK
YAŞAM ÜZERİNE ETKİSİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İlknur YARDIMCI

KIRIKKALE-2021



KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**“HUZURSUZ BACAK SENDROMLU HASTALARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU SEMPTOMLARI: KLİNİK ÖNEMİ VE GÜNLÜK
YAŞAM ÜZERİNE ETKİSİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İlknur YARDIMCI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Murat ALPUA

KIRIKKALE-2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem içinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Murat ALPUA'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof.Dr.Ufuk ERGÜN'e, Prof.Dr.Özlem COŐKUN'a, Doç.Dr.Murat ALPUA'ya ve Dr.Öğr.Üyesi Bahar SAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve servis personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana olan desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen biricik aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.İlknur YARDIMCI

Kırıkkale 2021

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5-6
TABLO DİZİNİ.....	7
ÖZET.....	8-9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9-12
2. GENEL BİLGİLER.....	12-14
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	14-15
2.2. KLİNİK ÖZELLİKLER VE AYIRICI TANILAR.....	15-17
2.3. GENETİK.....	17
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	18-20
2.4.1. Demir Patofizyolojisi.....	18-19
2.4.2. Dopamin Patofizyolojisi.....	19
2.4.3. Diğer Patofizyolojik Nedenler.....	19-20
2.5. HBS TEDAVİSİ.....	20-21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21-23
4. BULGULAR.....	23-30
5. TARTIŞMA.....	30-32
6. SONUÇ.....	32-33

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBS:	Huzursuz bacak sendromu
SSS:	Santral sinir sistemi
DEHB:	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
PLM:	Periyodik bacak hareketleri
PLMS:	Uykuda periyodik bacak hareket bozukluğu
PLMW:	Uyanırken periyodik bacak hareket bozukluğu
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
MR:	Manyetik rezonans
ASRS:	Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği
ASRSA:	Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği A kısmı
ASRSB:	Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği B kısmı
ASRST:	Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği total puan
HAD:	Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği
HADA:	Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği anksiyete
HADD:	Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği depresyon
PUKI:	Pittsburgh uyku kalite indeksi
GH:	Genel sağlık

- PF:** Fiziksel fonksiyon
- PH:** Beden sağlığı
- EP:** Duygusal problemler
- SF:** Sosyal fonksiyon
- EWB:** Duygusal sağlık
- MOCA:** Montreal bilişsel değerlendirme



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. HBS’de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar

Tablo 2. Tanıyı destekleyici kriterler

Tablo 3. Uygulanan testler

Tablo 4. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 5. Hasta grubunun hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar

Tablo 6. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun test sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 7. Kontrol grubunda DEHB sınıflamasına göre test sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 8. Hasta grubunda DEHB sınıflamasına göre test sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 9. HBS’li hasta grubunda DEHB varlığını etkileyen faktörler

ÖZET

Amaç: Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) tanıli hastalarda, eşlik eden Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) bulgularını ve bunların kognisyon, yaşam kalitesi, uyku üzerine etkisini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 55 HBS ve cinsiyet, yaş, eğitim durumu açısından uyumlu 56 kontrol olmak üzere toplam 111 katılımcı dahil edildi. Her 2 gruba da; erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği(ASRS), hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, genel sağlık anketi, Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ) ve Montreal bilişsel değerlendirme anketleri uygulandı ve puanlama yapıldı.

Bulgular: HBS'li hasta grubunun ASRS-A, ASRS-B ve toplam ASRS puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, HBS'li hasta grubunun Anksiyete ve Depresyon puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek, genel sağlık anketi puanlarının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. HBS'li hasta grubunun Pittsburgh puanları sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek yani uyku kalitesi daha düşük saptanmıştır.

Sonuçlar: Çocukluk çağında sık görülen ve son zamanlarda erişkin popülasyonda sık görüldüğü bildirilen DEHB belirtilerinin, yetişkinlikte sık görülen ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara sebep olabilen HBS hastalığında yaygın olduğu unutulmamalıdır. Eşlik eden DEHB belirtilerinin yaşam kalitesinde bozulmayı attırabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik olarak HBS'li vakalarda, hastaları erişkin DEHB kendi bildirim ölçeği (ASRS) ile değerlendirmek ve yüksek puanlı hastaları ayrıntılı bir DEHB değerlendirmesi için yönlendirmek uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacak Sendromu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Anksiyete, Depresyon, Kognisyon, Yaşam Kalitesi, Uyku.

ABSTRACT

Aim: To determine the accompanying symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) and their effects on cognition, quality of life and sleep in patients diagnosed with Restless Legs Syndrome (RLS).

Material and methods: Total 111 participants were included, 55 of whom were suitable for Restless Leg Syndrome (RLS) and gender, age and educational status, whereas other 56 participants took place as a control group. For both groups, ASRS, Hospital Anxiety and Depression Scale, General Health Survey, Pittsburgh Sleep Quality Index and Montreal Cognitive Assessment Survey were done and then scored.

Findings: Compared with the healthy control group, it was statistically observed that the patients with RLS had higher scores in terms of ASRS-A, ASRS-B and ASRS-Total. Similarly, RLS patients had higher scores at Anxiety and Depression Survey but lower at General Health Survey Scores, by comparison. In addition, it was determined that RLS patient's Pittsburgh Sleep Quality Index scores were higher, it means their sleep quality is lower than healthy control group.

Conclusion: It should not be forgotten that the symptoms of ADHD, which can be seen rather frequently in the childhood period and now it can also be seen in the adult population, is very prevalent for RLS disease, which is also prevail in adult ages and it is capable of doing serious declines for one's quality of living. One also should bear in mind that accompanied ADHD symptoms can increase the degeneration of living quality. For clinical aspects, it will be proper to evaluate the RLS patients with ASRS and guide those high-scored patients for detailed ADHD assessment.

Keywords: Restless Leg Syndrome, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Anxiety, Depression, Cognition, Life Quality, Sleep.

1)GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS), özellikle bacaklarda olmak üzere tüm ekstremitelerde, tarifi zor bir his yani dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. HBS'ye; genetik ve çevresel faktörler katkıda bulunur. Şikayetler yılda birden hergüne kadar değişken sıklıklarda görülür. Çok şiddetli veya hafif düzeyde olabilir [1].

HBS'nin klinik özellikleri; özellikle uykuya dalma aşamasında bacaklarda ortaya çıkan ve karşı konulmasının mümkün olmadığı dizestezilerdir. Hastada, bacakları hareket etme isteğini oluşturur. Başlangıçta semptomlar tek taraflı olabilir ancak zamanla her iki alt ekstremitede de şikayetler ortaya çıkar. Semptomların gece istirahat halindeyken ortaya çıkması veya artması

HBS için karakteristiktir [2]. Uluslararası huzursuz bacak hastalığı çalışma grubu tarafından 2014 yılında düzenlenen HBS tanısı kriterleri şunlardır:

1. Bacaklarda genellikle olan ama her zaman olmayan hoş olmayan rahatsızlık hissi,
2. Bacaklardaki bu hoş olmayan rahatsızlık hissi; istirahat sırasında olur veya kötüleşir,
3. Bu durum ekstremiteleri hareket ettirmekle düzelir, en azından hareket boyunca şikayetler azalır,
4. Şikayetler sadece gece olur veya gece gündüze göre daha rahatsız edici düzeyde olur,
5. Mevcut şikayetler başka bir hastalık ile açıklanamaz [1, 3-5].

Türkiye'de prevalansı %3.19-9.71 arasında bulunan hastalığın özellikle Kore ve Japonya'da prevalansı düşüktür .

Araştırmalar sonucunda HBS'nin; kognitif fonksiyonları [6], uyku kalitesini [7] ve yaşam kalitesini [8] olumsuz etkilediğini saptanmıştır. Semptomlar medikal tedaviye ihtiyaç duyulacak kadar rahatsızlık verici olabilir [9]. Hipertansiyon, diyabet gibi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında HBS'de yaşam kalitesinin çok daha kötü olduğu tespit edilmiştir [10].

HBS'de kognisyon da etkilenebilir. Buna HBS'de gözlenen uyku bozukluklarının yol açtığı öne sürülmüştür. Bununla ilgili yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada tedavi altındaki HBS hastalarının kognitif testlerinin, almayanlara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir [11]. Bir başka çalışmada ise tedavi almayan HBS'li hastaların kognitif testlerinin, kontrol grubuna göre daha başarısız olduğu gözlenmiştir [12]. Diğer 2 çalışmada ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [13, 14].

HBS tanısı anamneze dayanmaktadır. Gerekirse ayırıcı tanı için laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılabilir. Hastalarda nörolojik muayene genelde normaldir. Kesin tanı için HBS tanı kriterinin karşılanması gerekmektedir.

Literatürde HBS'nin görülme sıklığı ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmalar hastalığın görülme sıklığına karşın, yeterli tanı konulamadığını göstermektedir [15].

HBS'den sorumlu fizyolojik mekanizma veya anatomik bölgeler tam olarak bilinmemektedir [16]. Ancak HBS'nin; SSS'deki dopamin ve demir azlığının da tetiklediği bir dizi nedene bağlı olarak, beyin sapı düzeyinde ortaya çıkan ve spinal eksitabilitede sirkadiyen değişikliklere yol açan nedenlere bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir [6]. Ancak HBS semptomlarının gündüz de olabildiği bilinmektedir ve gündüz semptomların görülme nedeni ve önemi açıklanamamıştır.

Yapılan bir çalışmada hastaların; %57'sinin gündüz semptomları nedeniyle günlük aktivitelerini yapmakta zorlandığı ve %61'inin gün içinde hareketsiz durmakla şikayetlerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir [17]. Hastalığı orta veya şiddetli evrede olan HBS'li hastalarda gündüz semptomlarının daha sık olduğu görülmüştür [17]. Gündüz semptomlarının dopaminerjik ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır ancak ilaç kullanma süresi ile gündüz semptomlarının ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır [17].

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ise, genelde erken çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri erişkin dönemde de devam eden kronik, gelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur. Prevalansı %4.4'tür [18]. Temel bulguları dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik olan bu hastalık; hastaların erişkin dönemde de eğitim ve meslek alanlarında hayatlarında problem yaşamalarına neden olabilmektedir [19].

DEHB, çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklar arasında en çok çalışma yapılan bozukluklardandır ancak erişkin dönemi DEHB hakkında çok daha az şey bilinmektedir [20]. Erişkin dönemde %1-6 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir [21].

Çocukluk döneminde başlayan DEHB belirtilerinin; erişkin dönemde de devam edebilmesi ve hastada sosyal problemlere neden olması tanı ve tedavisinin önemini artırmaktadır.

DEHB, HBS tanılı hastalarda; aynı şekilde HBS de DEHB tanılı hastalarda daha sık görülmektedir. Bu durumun nedeni; HBS'de görülen uyku bozukluğunun DEHB'ye yol açması olabilir. Diğer bir sebep ise her iki hastalığın da ortak patofizyolojik nedenlerden kaynaklanması olabilir çünkü her ikisinde de kandaki demir düzeyinin ve santral sinir

sisteminde (SSS) dopamin eksikliğinin varlığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda DEHB'li kişilerde HBS sıklığı %20-34.5 iken [22, 23], HBS'lilerde ise DEHB sıklığı %9.5-%17.3 bulunmuştur [24, 25]. DEHB'nin; insomni ve HBS'li hastalarda varlığının karşılaştırıldığı bir çalışmada, HBS hastalarında DEHB daha sık bulunmuştur [11]. Bu da iki HBS ve DEHB arasındaki tek ilişkinin uykusuzluk olmadığını işaret etmektedir. Başka alışmalarda DEHB'li çocukların ebeveynlerinde HBS'nin ve HBS'li ebeveynlerin çocuklarında ise DEHB'nin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu da iki hastalık arasında ortak genetik yatkınlığa işaret etmektedir[11, 12, 25]. Bu birlikteliğinin sık olduğunun bilinmesi, tedaviyi etkileyebileceği için önemlidir.

Çalışmamızda; yk ve labaratuvar sonuçlarına göre HBS tanısı koyduğumuz gönüllü hastalarda, eşlik eden DEHB bulgularını ve bunların kognisyon, yaşam kalitesi, uyku üzerine etkisini tespit etmeyi amaçladık.

2) GENEL BİLGİLER

HBS'nin ilk tanımlanması, Sir Thomas Willis tarafından 1685'te yapılmıştır. 1945 yılında Karl-Axel Ekbohm tarafından hastalığa şimdiki ismi verilmiş ve temel klinik özellikleri tanımlanmıştır [26]. şevket Akpınar ise 1982'de hastalığın levodopa ve benserazid ile tedavi edilebilirliğini ortaya koymuştur [27].

Huzursuz bacak sendromu (HBS), özellikle bacaklarda olmak üzere tüm ekstremitelerde, tarifi zor bir his yani dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. HBS'ye; genetik ve çevresel faktörler katkıda bulunur. şikayetler yılda birden hergne kadar değişken sıklıklarda görülür. Çok şiddetli veya hafif düzeyde olabilir [1].

HBS'nin klinik özellikleri; özellikle uykuya dalma aşamasında bacaklarda ortaya çıkan ve karşı konulmasının mümkün olmadığı dizestezilerdir. Hastada, bacakları hareket etme isteğini oluşturur. Başlangıçta semptomlar tek taraflı olabilir ancak zamanla her iki alt ekstremitede de şikayetler ortaya çıkar. Semptomların gece istirahat halindeyken ortaya çıkması veya artması HBS için karakteristiktir [6]. Uluslararası huzursuz bacak hastalığı çalışma grubu tarafından 2014 yılında düzenlenen HBS tanısı kriterleri şunlardır:

1. Bacaklarda genellikle olan ama her zaman olmayan hoş olmayan rahatsızlık hissi,
2. Bacaklardaki bu hoş olmayan rahatsızlık hissi; istirahat sırasında olur veya kötüleşir,

3. Bu durum ekstremiteleri hareket ettirmekle düzelir, en azından hareket boyunca şikayetler azalır,
4. Şikayetler sadece gece olur veya gece gündüze göre daha rahatsız edici düzeyde olur,
5. Mevcut şikayetler başka bir hastalık ile açıklanamaz [1].

HBS; etyolojik açıdan idyopatik (primer) ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer formun başlangıç yaşı daha erkendir ve tedaviye daha dirençlidir, genelde ailesel kökenlidir [28]. Sekonder nedenler arasında ise gebelik, demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği, tiroid hastalıkları, multiple skleroz, periferik nöropatiler, romatolojik hastalıklar ve bazı ilaçlar (antihistaminikler, dopamin antagonistleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gibi) sayılabilir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilir [29].

HBS tanısı koymak için spesifik biyobelirteç yoktur, tanı kliniğe göre konulur. Ancak sekonder HBS’de bazı nörofizyolojik ve biyokimyasal testlerden faydalanılabilir. Primer HBS hastalarında nörolojik muayene normalken; sekonder HBS’de etyolojiye göre farklı bulgular saptanabilir [1].

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ise, genelde erken çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri (dikkatsizlik, hiperaktivite, dürtüsellik) erişkin dönemde de devam eden kronik, gelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur. Prevalansı %4.4’tür [18].

Bu iki hastalık arasında fizyopatolojik ortak özellikler gösterilmeye çalışılmıştır. Her iki hastalıkta da demir eksikliği ve dopamin bozukluğu olduğu saptanmıştır [30-33]. Çalışmalarda çocuklardaki DEHB semptomlarının, dopamin agonistleriyle gerilediği gösterilmiştir [34]. Uyku bozukluğu üzerinden de ilişki kurulmaya çalışılmıştır. HBS genelde PLMS ile virliktelik kurarak uyku kalitesini bozar ve bu da DEHB semptomlarına yol açabilir veya mevcut DEHB semptomlarını kötüleştirebilir [22-24]. Ancak DEHB’yi, sadece uyku bozukluğuna bağlamak doğru olmaz.

İki hastalık arasında genetik yatkınlığı araştıran çalışmalar da mevcuttur. Ancak çalışmalar yeterli düzeyde değildir [35].

HBS nedeniyle oluşan rahatsızlık hissi nedeniyle, hasta yerinde oturamayabilir ve bu da yanlışlıkla yetişkin DEHB teşhisi konulmasına neden olabilir. Aynı şekilde DEHB'ye bağlı gelişen huzursuzluk da yanlış HBS tanılarının konulmasına neden olabilir.

HBS'de kognisyonun da etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda kognisyonun HBS'de gelişen uyku bozukluğuna sekonder olduğu düşünülmüştür. Bir başka neden olarak da HBS'ye sık eşlik eden hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri öne sürülmüştür [36]. Başka bir teori ise, HBS'lilerde depresyonun sık görülmesi ve kognisyonun da buna sekonder bozulmasıdır [37].

HBS'de kognitif fonksiyonların incelendiği çalışmalarda bulunan sonuçlar birbirleriyle çelişkilidir. HBS ve kontrol grubun kognisyon açısından karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunamamışken [38, 39]; bazılarında ise HBS'de kognisyonun daha kötü olduğu tespit edilmiştir [13, 14, 40].

Saat 18'den önce gelişen HBS semptomları gündüz semptomları olarak değerlendirilmektedir. Çalışmalarda gündüz semptomlarının %13,8 – 55 arasında görüldüğü bildirilmiştir [15, 17, 41, 42]. Gündüz semptomlarında dopaminerjik ilaç kullanımına bağlı gelişen augmentasyon ve hastalığın ilerlemesi suçlanmaktadır. Semptomlar öncelikle dinlenme dönemlerinde ortaya çıkar ve hareket etmekle birlikte hafifler. Çalışmalarda; hastalığın süresi-şiddeti, ilaç kullanma süresi ve gece-gündüz semptomları arasında ilişki saptanmıştır [15, 42, 43]. HBS'lilerde gelişen gündüz semptomlarının, hastanın günlük aktivitelerini ve duyu durumunu daha da olumsuz etkilediği gösterilmiştir [15]. Gündüz semptomları en sık 06'da, daha sonra sırasıyla 10 ve 16'da görülmektedir [15, 42-44].

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

HBS'nin Türkiye'deki prevalansı %3.19-9.71 arasında bulunmuştur [3-5]. Genel olarak tüm populasyonlarda ve yaş gruplarında, kadınlar erkeklerden 2 kat daha çok etkilenmiştir [3, 4]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üzerindeki kadınlarda erkeklere göre 2,6 kat sık bulunması ve HBS prevalansının %9,7 bulunması da bu bilgiyi destekler niteliktedir [3]. Türkiye'de yapılan ve yaşlılarla ilişkili tek olan kesitsel bir çalışmada; Türk yaşlılarda HBS oranı Fransızlardan düşük (%24,2); Alman (%9.8) ve Japonlardan (% 0.96) ise yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada HBS prevalansı kadınlarda üç kat fazla tespit edilmiştir [45].

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB) prevalansı %4.4'tür [18]. DEHB, çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklar arasında en çok çalışma yapılan bozukluklardandır ancak erişkin dönemi DEHB hakkında çok daha az şey bilinmektedir [20]. Erişkin dönemde %1-6 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir [21].

2.2. KLİNİK ÖZELLİKLER VE AYIRICI TANILAR

HBS'deki huzursuzluk hissinin hastalar değişik şekillerde dile getirebilir. Genelde hareket ettirme isteği, huzursuzluk, karıncalanma, kramp girmesi, elektrik hissi, gerginlik, kaşıntı, yanıcı – batıcı his, ağrı gibi ifadeler kullanılır. Bu hisler genelde ayak bileği ile diz arasında olur ancak daha proksimale veya distale doğru da ilerleyebilir.

Mevcut şikayetler genellikle simetrik ve bilateral olmasına karşın, unilaterale de görülebilir. Bacaklarda daha şiddetlidir ancak hastalık ilerledikçe üst ekstremitelerde de görülebilir [1, 26]. Hastanın şikayetleri istirahat halindeyken, özellikle geceleri ortaya çıkar. HBS semptomları uzun süre hareketsiz durmayı gerektiren yolculuklarda, sinema veya tiyatro gibi yerlerde şiddetlenebilir [26].

HBS tanısı, benzer klinikteki hastalıklar dışlandıktan sonra konulabilir. Bunlar nöropatiler, romatolojik hastalıklar, myaljiler, kramplar, vasküler hastalıklardır. Periferik nöropati HBS'yi taklit edebilir. Ancak periferik nöropatide genellikle eşlik eden başka nörolojik semptomlar ve muayene bulguları da vardır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. HBS'de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar	
<ul style="list-style-type: none">• Periferik nöropatiler• Radikülopatiler• Myelopatiler• Miyaljiler• Miyopatiler• Ortostatik tremor	<ul style="list-style-type: none">• Bacak krampları• Romatolojik hastalıklar• Venöz staz• Bacak Ödemi• Vasküler ve nörojenik kladikasyo

<ul style="list-style-type: none"> • İlaça bağlı akatizi 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokal bacak yaralanması
---	---

HBS tanısında; öncelikle tanı kriterleri kullanılmakla birlikte, tanıyı destekleyici başka kriterler de vardır. Tanıyı destekleyici kriterler HBS'yi dışlamak için kullanılamaz. Tablo 2'de HBS tanısını destekleyen kriterlerden söz edilmiştir.

Tabloda adı geçen Periyodik Bacak Hareketleri; Uykuda (PLMS) ve uyanıkken (PLMW) olmasına göre isimlendirilir. Her ikisinde de hareketlerin morfolojisi benzerdir. Genelde ayak başparmağının ekstansiyonu; diz, ayak bileği ve kalçanın ise kısmi fleksiyonu görülür. Üst ekstremitede de benzer hareketlere neden olabilir. Hareketler genelde bilateraldir ancak senkron veya simetrik olmak zorunda değildir. Bu hareketler; 10-90 saniye periyodik aralıklarla 1,5 - 2,5 saniye kadar sürer [46].

PLMS'nin HBS ile birlikte görülmesi şart değildir, başka hastalıklarda da görülebilir. HBS ile ilişkilendirilmesi için HBS tedavisinden fayda görmesi gerekmektedir [47]. HBS'li bireylerin % 80-90'ında PLMS de görülür. PLMW ise morfoloji ve görülme şekli açısından PLMS ile benzer ancak HBS ile daha çok ilişkilendirilmektedir.

Tablo 2. Tanıyı destekleyici kriterler	
<ul style="list-style-type: none"> • Periyodik bacak hareketleri (PLM): uykuda (PMLS) veya uyanıkken (PMLW) görülebilir. Normalden daha yoğun periyodik bacak hareketlerinin olmasıdır. • Dopaminerjik tedavi yanıtı ile başlangıç döneminde hastalık belirtilerinde azalma olması beklenir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Birinci derece akrabalarında aile öyküsünün olması tanıyı destekleyicidir. • İleri derecede gündüz uyuklamasının olmaması beklenir.

--	--

HBS’de dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt beklenir. Levodopanın HBS tanısını desteklemede spesifitesi %80 iken sensitivitesi %100 bulunmuştur. Ancak bazı hastaların tedaviye beklenen yanıtı vermeyebilir, yine de tedaviye yanıtız HBS’de tanı yeniden gözden geçirilmelidir [48].

HBS’li bireyler orta- ciddi düzeyde uykusuzluk çekmelerine rağmen gün içi uyuklamaları beklenenden azdır. Günlük yaşamı etkileyecek düzeyde gündüz uyuklaması varsa, diğer hastalıklar tekrar araştırılmalıdır [49].

2.3. GENETİK

HBS’li hastalarda pozitif aile hikayesi, tanıyı destekleyici kriterlerdendir. Çalışmalarda %63 oranında birinci dereceden akrabalarından en az birinde hastalığın görüldüğü gösterilmiştir [50]. Monozigot ikizlerde %53,7; dizigotlarda ise %19 oranında HBS görülmüştür. Çalışmalarda 6 farklı gen (BTBD9, MEIS1, MAP2K5/ LBXCOR1, PTPRD, TOX3) ve allelik varyantlarının HBS’ye neden olabildiği saptanmıştır [51]. Ayrıca bu genlerden 6. kromozomda bulunan BTBD9, 2. kromozomdaki MEIS1, 15. Kromozomdaki Mitojen Aktive Protein Kinaz 5 (MAP2K5)/Ladybird Homeobox Korepresör 1 (LBXCOR1) ve 9. kromozom üzerinde bulunan bir reseptör türü protein tirozin fosfataz D (PTPRD) üzerinde toplam dört nukleotid polimorfizmi rapor edilmiştir [51]. Bu genlerin embriyonik nöronal gelişim ile ilgili görevleri olmakla birlikte, HBS patolojisindeki önemi henüz bilinmemektedir.

DEHB’de de genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. DEHB’li bireyin çocuğu da %57 oranında DEHB’li olacaktır. DEHB olan olguların kardeşlerinde de DEHB riski artmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde %50-84, çift yumurta ikizlerinde ise %30-40 civarında olduğu tespit edilmiştir. İkiz çalışmalarında hiperaktivitenin kalıtsallığı %64-77 oranında, dikkat eksikliğinin kalıtsallığı %76-98 oranında hesaplanmıştır [52]. Yapılan çalışmalarda, 3. kromozom üzerinde bulunan insan tiroid reseptör beta geninde, 11. kromozom üzerinde bulunan D4 reseptör geninde ve 5. kromozom üzerinde bulunan dopamin taşıyıcı geninde (DAT) mutasyon gözlenmiştir [53].

2.4. PATOFİZYOLOJİ

2.4.1. Demir Patofizyolojisi

Tirozin hidroksilaz enzimi L-tirozinden L-dopa oluşturur ve demir bu enzimin kofaktörüdür. HBS patofizyolojisinde demir eksikliği suçlanan en önemli faktörlerdendir. HBS hastalarında genel popülasyondan 9 kat daha fazla demir eksikliği anemisi görülür [54]. Vücuttaki demir düzeyini etkileyen son dönem Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve gebelik gibi durumlarda da HBS riski artmaktadır. Ancak HBS'li hastaların çoğunun serum ferritini normal sınırlarda ölçülür. Bu da HBS patofizyolojisinde periferik demirden çok, santral sinir sistemindeki demir düzeyinin suçlanmasına neden olmuştur. Yapılan 2 çalışmada HBS'li hastaların serum ferritin düzeyleri normal ölçülürken, Beyin Omurilik Sıvısındaki (BOS) düzeyleri düşük bulunmuştur [55, 56]. Yapılan Manyetik Rezonans (MR) çalışmalarıyla da SSS'deki yüksek demir içeren beyin bölgelerindeki (substantia nigra, nukleus ruber, putamen, nukleus caudatus) demir seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak HBS'de; demirin normalde de düşük seviyede bulunduğu talamusta demir miktarının daha azaldığı saptanmışken; yüksek seviyede bulunduğu dentat nükleusta bu azalma gösterilememiştir [55].

HBS'li hastalarda otopsi ile demir eksikliği olan beyin bölgeleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Motor kortekste bulunan mikrodamarlarda, normalde demir azaldığında kompanzasyon amacıyla artması beklenen; demir düzenleyici protein 1 aktivitesinin, transferrinin ve reseptörünün, demir depolama proteinlerinin ve H-ferritininin azaldığı; buna karşın ferroproteininin aynı düzeyde kaldığı tespit edilmiştir. Başka bir bulgu ise substantia nigrada bulunan nöromelanin hücrelerinde transferrin reseptörlerinin azalması ve sonuçta demir transportunda bozukluk ortaya çıkmasıdır. Koroid pleksus da etkilenen beyin bölgelerindedir. Epitel hücrelerinde demir ve H-ferritin azalmış, ancak mitokondriyal demir alımı artmıştır. Mitokondri sitoplazmadaki demiri harcar böylece demir eksikliği olur [57, 58].

Hemoglobinle oksijen taşınması demir aracılığıyla gerçekleşir ve demir azaldığında hipoksi riski artar. Hipoksi ise dopaminerjik aktiviteyi artırır. Bazı çalışmalarda akşamları bacaklarda sabaha göre kan akımında azalma olduğu, bunun da hipoksiye neden olarak HBS'yi tetiklediği öne sürülmüştür [59]. Bu durum; Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında (KOA) ta HBS'nin yüksek prevalansını açıklayabilir [60].

Sinir sisteminde miyelin sentezi için demire gereksinim vardır. Çalışmalarda HBS olanların korpus kallosum, ön singulat ve presantral girusta beyaz maddede azalma bulunmuştur. Bu da demirin miyelin hasarına neden olarak da HBS'nin semptomlarına yol açmasını açıklayabilir [61].

Serum ferritini 50 µg/L'nin altındayken HBS semptomları artmaktadır. Bununla birlikte düşük ferritin düzeyiyle dopaminerjik tedaviye yanıt da azalmaktadır [62].

2.4.2. Dopamin Patofizyolojisi

HBS semptomlarının levodopaya yanıtı, HBS'de beyinde dopamin eksikliği olduğu görüşüne neden olmuştur. Ancak ilk çalışmalarda HBS ve sağlıklı bireylerin BOS içeriklerinde dopaminle ilişkili majör proteinlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Beyin görüntüleme çalışmaları ise çelişkili sonuçlar vermiştir.

Dopaminin sirkadyen bir ritmi vardır: geceleri azalır, sabahları ise salınımı artar. Bu nedenle gündüzleri postsinaptik D2 reseptörleri üzerinden down regülasyon olurken, geceleri up regülasyon olur. HBS'de ise gece saatlerindeki dopamin azalması kompanse edilemez. Yani dopamin genel olarak artmasına rağmen geceleri relatif olarak azalır [63]. Bu nedenle akşam düşük doz dopamin vermek faydalı olabilir. Zamanla verilen bu dopamin; reseptörlerin down regülasyonunu tetikler ve hasta daha yüksek dozlarda ilaç kullanma ihtiyacı hissedebilir yani augmentasyon gelişir [64]. Takviye edilen dopamin arttıkça semptomlar da ilerler, gündüz saatlerinde de ortaya çıkmaya başlar. Bu nedenle en başından itibaren minimal etki süreli ve düşük dozlu ilaçlar kullanılmalıdır.

2.4.3. Diğer Patofizyolojik Nedenler

Demir ve dopamin dışındaki nedenleri araştırmada yapılan çalışmalar daha azdır. Ancak suçlanan diğer patofizyolojik süreçlerden biri de kortikal eksitabilitedir. Ancak kortikal eksitabilitenin artışının HBS'nin klinik özellikleriyle ilişkisi tam olarak kurulamamıştır [65]. Görüntüleme çalışmalarında gösterilen beyaz cevherdeki azalma sensorimotor anormallikleri desteklemektedir [66].

HBS semptomlarının opiyatlardan da fayda görmesi, endojen opioid sisteminin de HBS'de rolü olduğunu düşündürmüştür [67]. Opioid reseptör agonistelerinin dopaminerjik hücreleri ölümden koruduğu bilinmektedir [68].

Ayrıca çalışmalarda HBS'de talamusta glutaminerjik uyarımın arttığı tespit edilmiştir [69]. Talamokortikal uyarı artışı ile birlikte, Non-REM evre 2 kısalır ve uyanıklılık artar. Gabapentin, pregabalin gibi ajanlar da glutamat salınımını azaltır, uykunun süresi uzar ve HBS semptomlarını azalır.

Sonuç olarak HBS patogenezinin birçok faktör suçlanmaktadır. Açıklayıcı nedenlere ulaşmak için çalışmalar yapılmıştır. Genel olarak duyu ve motor semptomlardan presantral-postsantral korteks, talamus ve striatum; huzursuzluk ve uykusuzluktan ise singulat girus, serebellum ve beyin sapının uyanıklık bölgeleri sorumlu tutulmuştur. SSS'deki demir ve opiyatın eksikliği; dopamin, glutamat ve serotonin ise fazlalığı yine suçlanan biyolojik mekanizmalardandır.

DEHB ise beyindeki yaygın anormalliklerle ilgili bilişsel ve işlevsel eksikliklerle ilişkilidir. Anterior singulat girus ve dorsolateral prefrontal korteks (DLFPC), DEHB'den etkilenmiş bireylerde daha atrofik bulunmuştur ki bu değişikliklerin amaca yönelik davranıştaki eksiklikleri açıkladığı düşünülmektedir [70]. Ayrıca hem HBS'de, hem de DEHB'de demir eksikliği ve dopamin bozukluğu olduğu saptanmıştır [30-33].

2.5. HBS TEDAVİSİ

Tedavi belirlenmeden önce asıl amaç altta yatan sekonder nedenlerin dışlanmasıdır ve tedavi edilmesidir. Serum ferritin düzeyi 50 µg/L'nin üzerinde hedeflenmelidir. Özellikle hemodiyalize giren KBY'ye sekonder HBS'nin tedavisi zordur. Diğer risk faktörü olan gebelik durumunda ise tedavide folik asit ve B12 preparatları kullanılabilir. HBS'nin primer olduğunda karar kılındıysa, hastalık seviyesi hastanın sosyal hayatını etkileyecek düzeyde olduğunda medikal tedavi başlanmalıdır.

Primer HBS'nin tedavisinde pramipeksol, rotigotin, kabergolin ve gabapentin kanıt A düzeyinde onay almıştır. Ropirinol ve pregabalin kanıt B, levodopa kanıt C düzeyinde önerilmektedir [71]. Diğer kullanılan ilaçlardan klonazepam, levetirasetam, opiyatlar ve demir için yeterli kanıt yoktur [72].

Hastada hangi tedaviye başlanacağına karar verilirken öncelikle yan etkiler göz önünde tutulmalıdır. Örneğin hastada dopaminerjik ilaçlara bağlı augmentasyon geliştirse, mümkün olduğunca dopamin agonistlerinden kaçınılmalıdır. Bu nedenle hastaya ilk defa ilaç başlanacaksa, pramipeksol yerine pregabalin tercih edilebilir gibi görülse de, bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. HBS'ye eşlik eden hastalıklardan PMLS için ropirinol kanıt A, pramipeksol, rotigotin, kabergolin, pregabalin ise kanıt B düzeyinde önerilmektedir. Dopamin agonisti kullanılmış ve buna augmentasyon gelişmişse, pregabalin ve kabergolin kanıt C seviyesinde önerilmektedir. Diğer tedavilere cevap vermeyen HBS'li kişilerde uzun salınımlı oksidon/nalokson tedavisi kanıt C düzeyinde önerilmektedir. Serum ferritin düzeyi 75 µg/L'nin altında ise; ferröz sülfat ve C vitamini kanıt B düzeyinde önerilmektedir. KBY'ye sekonder hemodiyalize giren hastalarda C ve E vitaminlerini takviye etmek kanıt B iken; ropirinol, levodopa ve egzersiz yapılması ise kanıt C düzeyindedir [71].

DEHB tedavisinde ise ilaçlar, bireysel görüşme, aile tedavisi, grup tedavisi, bilişsel-davranışçı tedaviler sık kullanılır. İlaç tedavileri içinde; metilfenidat, dekstroamfetamin, magnezyum pemolin ve dekstroamfetamin ve amfetamin tuzlarının oluşturduğu karışımlar yer almaktadır. Ayrıca desipramin, imipramin, fluoksetin, bupropiyon, venlafaksin, klonidin, guanfasin, tiyoridazin, klorpromazin, risperidon gibi ilaçlar da kullanılmaktadır [73].

3)GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan, Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre HBS tanısı alan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. HBS tanısı olmayan kişiler arasından yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi uyumlu olacak şekilde kontrol grubu oluşturulmuştur.

18 yaşından büyük HBS tanısı almış okur yazar kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. HBS'ye yol açabilen ilaç kullanımı bulunan veya HBS için gündüzü kapsayacak şekilde tedavi alan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

Katılımcılara sırasıyla; erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği(ASRS), hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, SF-36 genel sağlık anketi, Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ) ve Montreal bilişsel değerlendirme anketleri uygulanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3- Uygulanan testler	
Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS)	A bölümü (ASRSA) 6, B bölümü (ASRSB) 12, totalde (ASRST) ise 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Doğan ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olduğuna dair çalışma yapılmıştır [74]. Her iki alt ölçekten birinden toplam puanı 24 veya daha fazla olan bireyler DEHB için yüksek riskli, 17-23 arası puanlar ise şüpheli kabul edilir. 0-16 arasında DEHB riski düşüktür.
Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD)	7 tane anksiyete (HADA), 7 tane de depresyon (HADD) ile ilgili sorular içeren totalde 14 sorudan oluşan bir ölçektir. Tek sayılı maddeler anksiyete ve çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dördümlü Likert tipi bir değerlendirme aracıdır ve maddelerinin puanları 0-3 arasındadır. Ancak her maddenin puanlaması değişik biçimdedir; 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan, 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3 biçiminde puanlanırlar. Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilir. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. HAD Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası ise 7 olarak bulunmuştur. Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edilebilir.
Genel sağlık anketi (GH, PF, PH, EP, SF, Pain, Energy, EWB)	Genel sağlık (GH), Fiziksel fonksiyon (PF), Beden sağlığı (PH), Duygusal problemler (EP), Sosyal fonksiyon (SF), Duygusal sağlık (EWB) ile ilgili sorulardan oluşan ölçektir. SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [75]. Ölçek 36 maddeden

	<p>oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde) Ölçek son 4 hafta göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme 4. ve 5. maddeler dışında Likert tipi (üçlü- altılı) yapılmaktadır; 4. ve 5. maddeler evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir.</p>
Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ)	<p>Toplam 11 sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçeğin her alanı 0-3 arasında değişen ayrı puan hesaplanmaktadır, yüksek puanlar uyku kalitesinin bozuk olduğunu göstermektedir. Bu testte toplam değer 0-21 arasında bir puandır. <5 puan sağlıklı uykuyu göstermektedir.</p>
Montreal bilişsel değerlendirme anketi (MOCA)	<p>Toplam 11 sorudan oluşan bir ölçektir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.</p>

4)BULGULAR

Çalışmaya 55 HBS, 56 kontrol olmak üzere toplam 111 katılımcı dahil edildi. Her 2 gruba da; erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği(ASRS), hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, genel sağlık anketi, Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ) ve Montreal bilişsel değerlendirme anketleri uygulandı.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için Tukey HSD testi kullanılmıştır. HBS'li hastalarda DEHB'i etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanılmış ve sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4'te HBS'li hasta (n:55) ve sağlıklı kontrol grubunun (n:56) demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 41,88±10,03 yıl, hasta grubunun yaş ortalaması 44,76±12,72 yıl olarak hesaplanmış ve iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,186). Sağlık kontrol grubunun %64,3'ü kadın ve %35,7'si erkek iken HBS'li hasta grubunun %72,7'si kadın ve %27,3'ü erkektir. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,339). Sağlıklı kontrol grubunun %44,6'sı ilkökul, %3,6'sı ortaokul, %12,5'i lise ve %39,3'ü üniversite mezunudur. HBS'li hasta grubunun %40'ı ilkökul, %10,9'u ortaokul, %21,8'i lise ve %27,3'ü üniversite mezunudur. Çalışma gruplarına göre eğitim düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,185).

Tablo 4- Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	Sağlıklı (n:56)	Hasta (n:55)	p
Yaş (yıl)	41,88±10,03(24-65)	44,76±12,72(18-65)	0,186
Cinsiyet			
Erkek	20(35,7)	15(27,3)	0,339
Kadın	36(64,3)	40(72,7)	

Eğitim durumu

İlkokul	25(44,6) ^a	22(40) ^b	0,185
Ortaokul	2(3,6) ^a	6(10,9) ^a	
Lise	7(12,5) ^a	12(21,8) ^a	
Üniversite	22(39,3) ^a	15(27,3) ^b	

Bulgular ort±SS (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Pearson ki-kare test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

HBS'li hastaların hastalık süresi ve kullandığı ilaçlara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 5'te verilmiştir. Medyan hastalık süresi 5 yıl, en küçük değer 0,5 yıl ve en büyük değer ise 30 yıl olarak hesaplanmıştır. 30 hastanın (%54,6) kullandığı herhangi bir ilaç bulunmazken, 22 hastanın (%40) Pramipeksol, 1 hastanın (%1,8) Pregabalin ve 2 hastanın (%3,6) Gabapentin kullandığı görülmüştür.

Tablo 5- Hasta grubunun hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar

n:55	
Hastalık süresi (yıl)	5(0,5-30)
İlaçlar	
Yok	30(54,6)
Pramipeksol	22(40)
Pregabalin	1(1,8)
Gabapentin	2(3,6)

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) değerler ile sunulmuştur.

Tablo 6'te çalışma gruplarına göre test sonuçları karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, HBS'li hasta grubunun ASRS-A, ASRS-B ve toplam ASRS puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,001). Benzer şekilde, HBS'li hasta grubunun Anksiyete (p<0,001) ve Depresyon (p=0,005) puanlarının da sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun GH (p=0,010), PF (p<0,001), PH (p=0,005), SF (p=0,048), Pain (p=0,001), Energy (p=0,033), EWB (p=0,022) ve MOCA (p=0,001) puanlarının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu

saptanmıştır. Çalışma gruplarının EP puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,274$). HBS'li hasta grubunun Pittsburgh puanları sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

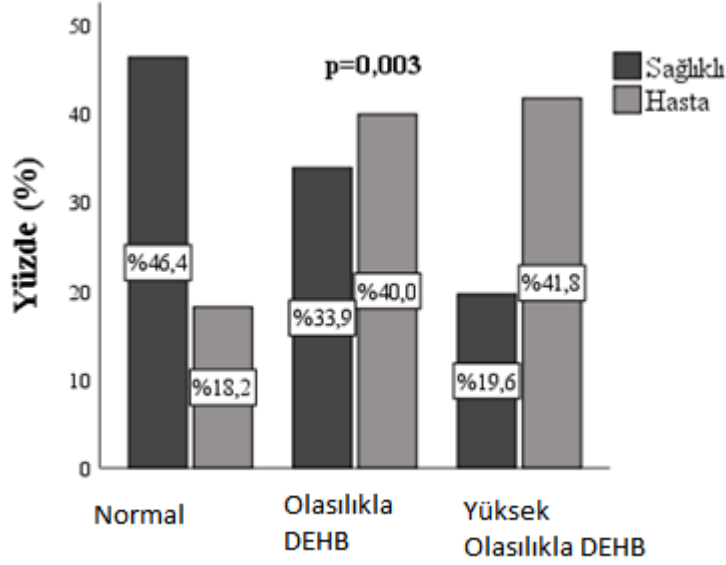
Tablo 6- Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun test sonuçlarının karşılaştırılması

	Sağlıklı (n:56)	Hasta (n:55)	p
ASRSA	8(2-21)	11(0-24)	<0,001
ASRSB	16,68±8,66(1-38)	22,33±7,28(2-40)	<0,001
ASRST	24,91±11,55(4-59)	33,65±10,59(2-64)	<0,001
Anksiyete (HADA)	7(0-19)	9(2-21)	<0,001
Depresyon (HADD)	6,36±3,66(0-16)	8,4±3,86(1-16)	0,005
GH	65(25-100)	57(17-88)	0,010
PF	95(25-100)	80(20-100)	<0,001
PH	100(0-100)	33(0-100)	0,005
EP	100(0-100)	67(0-100)	0,274
SF	75(0-100)	63(0-100)	0,048
Pain	78(0-100)	45(0-100)	0,001
Energy	55(5-100)	45(0-80)	0,033
EWB	62(4-96)	56(8-88)	0,022
MOCA	28(26-30)	27(21-30)	0,001
Pittsburgh	6(0-16)	10(2-20)	<0,001

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test.

Şekil 1'de çalışma gruplarına göre dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun dağılımı gösterilmiştir. Hasta grubunda normal kişi yüzdesi %18,2 ve kontrol grubunda %46,4'tür. HBS'li hastalarda yüksek olası DEHB bulunan hasta yüzdesi %41,8 ve kontrol grubunda %19,6'dır. Sağlıklı kontrol grubunda DEHB semptomlarının bulunma oranının daha düşük olduğu görülürken HBS'li hasta grubunda ise DEHB semptomlarının bulunma oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,003$). Olası DEHB oranlarının her iki grupta da benzer olduğu görülmektedir.

Şekil 1-Sağlıklı ve hasta grubuna göre DEHB riski dağılımı



Tablo 7’de sağlıklı kontrol grubunda DEHB sınıflamasına göre test sonuçları karşılaştırılmıştır. DEHB riski bulunan kişilerde Anksiyete ($p=0,008$) ve Pittsburgh ($p=0,021$) puanlarının normal gruba göre daha yüksek olduğu görülürken Energy ($p=0,021$) puanlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Şüpheli ve DEHB riski bulunan kişilerde Depresyon ($p=0,004$) puanlarının normal gruba göre daha yüksek ve EWB ($p=0,001$) puanlarının ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin GH ($p=0,169$), PF ($p=0,065$), PH ($p=0,545$), EP ($p=0,089$), SF ($p=0,476$), Pain ($p=0,136$) ve MOCA ($p=0,168$) puanları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 7- Kontrol grubunda DEHB sınıflamasına göre test sonuçlarının karşılaştırılması

	Normal (n:26)	Olasılıkla DEHB (n:19)	Yüksek Olasılıklı DEHB (n:11)	p
Anksiyete (HADA)	6,19±2,98(0-13) ^a	8,37±3,27(3-15) ^{a,b}	10,18±5,15(3-19) ^b	0,008
Depresyon	4,73±2,78(0-10) ^a	7,32±3,64(2-16) ^b	8,55±4,08(2-16) ^b	0,004

(HADD)				
GH	77(25-92)	63(29-100)	60(25-92)	0,169
PF	95(50-100)	85(25-100)	95(60-100)	0,065
PH	100(0-100)	100(0-100)	100(0-100)	0,545
EP	100(0-100)	100(0-100)	33(0-100)	0,089
SF	88(25-100)	75(0-100)	75(25-100)	0,476
Pain	90(23-100)	55(0-100)	45(23-100)	0,136
Energy	62,69±16,93(35-100) ^a	50,11±25,54(5-100) ^{a,b}	42,73±20,78(10-75) ^b	0,021
EWB	76(24-92) ^a	52(24-96) ^b	46(4-72) ^b	0,001
MOCA	28(26-30)	28(26-30)	29(26-30)	0,168
Pittsburgh	4(1-14) ^a	6(1-16) ^{a,b}	10(0-16) ^b	0,021

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test, ANOVA. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Tablo 8’de HBS’li hastalarda DEHB sınıflamasına göre test sonuçları karşılaştırılmıştır. DEHB sınıflamasına göre Anksiyete (p=0,103), EP (p=0,122) ve MOCA (p=0,454) puanları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. DEHB hastalarının Depresyon puanları şüpheli kişilere göre daha yüksektir (p=0,036). Normal gruptaki kişilerin GH (p=0,039), PF (p=0,005), PH (p=0,009), Energy (p=0,022) ve EWB (p=0,043) puanlarının DEHB’li kişilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Normal gruptaki kişilerin SF puanlarının Şüpheli ve DEHB gruptakilere göre daha yüksek (p=0,036), DEHB grubundaki kişilerin Pain puanlarının normal ve şüpheli gruptakilere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,006). DEHB’li hastalarda Pittsburgh puanları normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,021).

Tablo 8- Hasta grubunda DEHB sınıflamasına göre test sonuçlarının karşılaştırılması

	Normal (n:10)	Olasılıkla DEHB	Yüksek Olasılıklı DEHB	p
--	------------------	--------------------	------------------------------	---

		(n:22)	(n:23)	
Anksiyete (HADA)	7,9±3,14(3-14)	10,64±4,69(2-21)	11,09±3,46(4-18)	0,103
Depresyon (HADD)	7,5±4,6(1-14) ^{a,b}	7,18±3,67(2-16) ^a	9,96±3,25(4-16) ^b	0,036
GH	68,5(46-78) ^a	58(17-88) ^{a,b}	50(21-83) ^b	0,039
PF	97,5(55-100) ^a	80(20-100) ^{a,b}	60(20-100) ^b	0,005
PH	100(0-100) ^a	50(0-100) ^{a,b}	0(0-100) ^b	0,009
EP	100(0-100)	67(0-100)	33(0-100)	0,122
SF	88(38-100) ^a	63(13-100) ^b	63(0-100) ^b	0,036
Pain	68(0-100) ^a	47,5(20-90) ^a	35(0-80) ^b	0,006
Energy	65(0-80) ^a	50(0-80) ^{a,b}	25(5-80) ^b	0,022
EWB	68(20-80) ^a	64(8-88) ^{a,b}	36(8-76) ^b	0,043
MOCA	26,7±2,63(21-30)	27,36±2,04(23-30)	26,52±2,37(21-30)	0,454
Pittsburgh	6,5(2-15) ^a	9(3-20) ^{a,b}	11(2-20) ^b	0,021

Bulgular ort±SS (min-maks) veya medyan (min-maks) değerler ile sunulmuştur. Kruskal-Wallis test, ANOVA. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

HBS'li hastalarda DEHB varlığını bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon analizi ile incelenmiş ve Tablo 9'da sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, yaş, cinsiyet ve SF puanı DEHB için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. HBS'li hastalarda depresyon (OR:1,274; %95 CI: 1,037-1,567; p=0,021) ve PUKİ (OR:1,187; %95 CI: 1,003-1,414; p=0,048) puanı arttıkça DEHB görülme riskinin arttığı saptanmıştır.

Tablo 9- HBS'li hasta grubunda DEHB varlığını etkileyen faktörler

Değişkenler	OR(%95 GA)	p
Yaş	0,966(0,916-1,019)	0,203
Cinsiyet (Ref:Kadın)	3,237(0,776-13,511)	0,107
Depresyon	1,274(1,037-1,567)	0,021
SF	1,019(0,988-1,05)	0,228

5)TARTIŞMA

Huzursuz bacak sendromu (HBS), özellikle bacaklarda olmak üzere tüm ekstremitelerde dizestezi yani tarifi zor bir his ile karakterize bir hastalıktır. Türkiye’de sık görülen bu hastalığın prevalansı %3.19-9.71 arasında bulunmuştur. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ise, genelde erken çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri erişkin dönemde de devam eden kronik, gelişimsel bir psikiyatrik bozukluktur. Prevalansı %4.4’tür [18]. DEHB, çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklar arasında en çok çalışma yapılan bozukluklardandır ancak erişkin dönemi DEHB hakkında çok daha az şey bilinmektedir [20]. Erişkin dönemde %1-6 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir [21].

DEHB, HBS tanılı hastalarda; aynı şekilde HBS de DEHB tanılı hastalarda daha sık görülmektedir. Bu durumun nedeni; HBS’de görülen uyku bozukluğunun DEHB’ye yol açması olabilir. Diğer bir sebep ise her iki hastalığın da ortak patofizyolojik nedenlerden kaynaklanması olabilir çünkü her ikisinde de kandaki demir düzeyinin ve santral sinir sisteminde (SSS) dopamin eksikliğinin varlığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda DEHB’li çocukların ebeveynlerinde HBS’nin ve HBS’li ebeveynlerin çocuklarında ise DEHB’nin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu da iki hastalık arasında ortak genetik yatkınlığa işaret etmektedir [11, 12, 25]. Nitekim bizim çalışmamızda da HBS’li bireylerde ASRS ile değerlendirilen DEHB semptomlarının daha sık olduğu görülmüştür.

Araştırmalar sonucunda HBS’nin; kognitif fonksiyonları [2], uyku kalitesini [7] ve yaşam kalitesini [8] olumsuz etkilediğini saptanmıştır. Semptomlar medikal tedaviye ihtiyaç duyulacak kadar rahatsızlık verici olabilir [9]. Hipertansiyon, diyabet gibi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında HBS’de yaşam kalitesinin çok daha kötü olduğu tespit edilmiştir [10]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HBS’li hastalarda kognitif fonksiyonların bozulduğu, uyku kalitesinin azaldığı ve genel sağlık ölçülerinin düştüğü gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda HBS'li hasta grubunun; ASRS-A, ASRS-B, ASRST puanlarının ($p<0,001$), Anksiyete ($p<0,001$) ve Depresyon ($p=0,005$) puanlarının, Pittsburgh puanlarının ($p<0,001$) sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum HBS'li bireylerin DEHB, depresyon ve anksiyete, düşük uyku kalitesi açısından daha riskli olduğu anlamına gelmektedir. Nitekim ayrı ayrı yapılan birçok çalışmada da HBS'li bireyler; DEHB, anksiyete ve depresyon açısından sağlıklı kontrollere göre daha yüksek riskli bulunmuştur. HBS'nin uyku kalitesinde düşmeye neden olduğu da saptanmıştır [23-25, 76, 77].

Sağlıklı kontrol grubunun SF-36'nın alt başlıkları olan GH ($p=0,010$), PF ($p<0,001$), PH ($p=0,005$), SF ($p=0,048$), Pain ($p=0,001$), Energy ($p=0,033$) ve EWB ($p=0,022$) ile bilişsel test olan MOCA ($p=0,001$) puanlarının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ise HBS grubunun sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında genel sağlık, fiziksel fonksiyon, beden sağlığı, sosyal fonksiyonlar, duygusal sağlık açısından daha düşük puan aldığını gösterir. Aydın ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiş olup literatürle uyumludur [75]. HBS'li bireylerde bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir çalışmada; idiyopatik HBS hastalarında özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellek gibi bilişsel alanlar üzerinde daha belirgin şekilde bilişsel fonksiyonların hastalık süresi ile ilişkili olarak olumsuz etkilendiği saptanmıştır [78]. Bizim çalışmamızda da sağlıklı grupta MOCA ($p=0,001$) puanlarının, HBS'li gruba göre daha yüksek olduğu yani HBS'li grupta bilişsel etkilenme olduğu sonucuna ulaşılmıştır. DEHB ve bilişsel fonksiyonları değerlendiren başka bir çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada tedavi altındaki DEHB hastalarının bilişsel bozukluk açısından biraz daha düşük riskli olduğu belirtilmiştir [79].

Çalışma gruplarının EP puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,274$). Oysa 2019'da gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, HBS'li kadınların tüm SF-36 alt ölçeklerinde HBS olmayanlara göre daha düşük puan aldığı tespit edilmiştir [80].

Sonuç olarak sağlıklı kontrol grubunda DEHB semptomlarının bulunma oranının daha düşük olduğu görülürken, HBS'li hasta grubunda ise DEHB semptomlarının bulunma oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,003$). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DEHB tanılı hastaların %44'e varan oranlarda HBS veya HBS semptomuna sahip olduğu, HBS olanların ise %26'ya varan oranlarda DEHB veya DEHB semptomuna sahip olduğu görülmektedir [81]. Olası DEHB oranlarının ise her iki grupta da benzer olduğu

görülmektedir. Literatürde bununla benzer bir sonuca rastlamadık. Bu bulgu HBS semptomlarının artmasıyla DEHB semptomlarının korele olabileceği yorumuyla açıklayabiliriz ancak biz çalışmamızda HBS'li hastaları HBS şiddeti açısından sınıflamadık ve bu çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak belirtilebilir.

Bizim çalışmamızda HBS'li hastalarda depresyon (OR:1,274; %95 CI: 1,037-1,567; p=0,021) ve PUKİ (OR:1,187; %95 CI: 1,003-1,414; p=0,048) puanı arttıkça DEHB görülme riskinin arttığı saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da benzer olarak HBS veya düşük uyku kalitesinin DEHB'ye neden olabileceği ifade edilmiştir ve dopaminerjik eksikliğin her iki bozuklukta da rol oynayabildiği belirtilmiştir [25]. Becker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da DEHB'li bireylerde uyku kalitesinin düştüğü, buna bağlı olarak anksiyete ve depresyon riskinin arttığı belirtilmiştir [82].

DEHB riski bulunan kişilerde Anksiyete (p=0,008), depresyon (p=0,004) ve Pittsburgh (p=0,021) puanlarının normal gruba göre daha yüksek olduğu görülürken Energy (p=0,021) puanlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. 2018'de yapılan çalışmada da benzer şekilde DEHB'li bireylerde uyku kalitesinin düştüğü, buna bağlı olarak anksiyete ve depresyon riskinin arttığı belirtilmiştir [82]. Genel sağlık anketindeki energy kategorisindeki düşüklük de bunlarla ilişkili olabilir.

DEHB şüpheli ve sağlıklı kontrol grubundaki kişiler arasındaki GH (p=0,169), PF (p=0,065), PH (p=0,545), EP (p=0,089), SF (p=0,476), Pain (p=0,136) ve MOCA (p=0,168) puanları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Oysa DEHB şüpheli kişilerde EWB (p=0,001) puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. DEHB olan çocuklar ve ailelerinde yaşam kalitesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise SF-36 verilerine göre DEHB li grupta Pain, GH, PH altölçek puanlarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır. PF, EP ve SF altölçek puanlarında ise iki grup arasında fark bulunmamıştır [83].

6. SONUÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), sıklıkla hoş olmayan bir duyumun da eşlik ettiği, sıklıkla bacaklarda olan hareket ettirme dürtüsü yaratan bir hareket bozukluğu hastalığıdır.

DEHB, HBS tanıli hastalarda; aynı şekilde HBS de DEHB tanıli hastalarda daha sık görülmektedir. Bu durumun nedeni; HBS'de görülen uyku bozukluğunun DEHB'ye yol

açması olabilir. Diğer bir sebep ise her iki hastalığın da ortak patofizyolojik nedenlerden kaynaklanması olabilir çünkü her ikisinde de kandaki demir düzeyinin ve santral sinir sisteminde (SSS) dopamin eksikliğinin varlığı gösterilmiştir. Çalışmamız da bu birlikteliği destekleyici şekilde sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak, çocukluk çağında sık görülen ve son zamanlarda erişkin popülasyonda sık görüldüğü bildirilen DEHB belirtilerinin, yetişkinlikte sık görülen ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara sebep olabilen HBS hastalığında yaygın olduğu unutulmamalıdır. Eşlik eden DEHB belirtilerinin yaşam kalitesinde bozulmayı attırabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik olarak HBS'li vakalarda, hastaları erişkin DEHB kendi bildirim ölçeği (ASRS) ile değerlendirmek ve yüksek puanlı hastaları ayrıntılı bir DEHB değerlendirmesi için yönlendirmek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria–history, rationale, description, and significance*. Sleep medicine, 2014. **15**(8): p. 860-873.
2. Allen, R., et al., *The impact of restless legs syndrome (RLS) on sleep and cognitive function*. Eur J Neurol, 2002. **9**(suppl 2): p. 50.
3. Özbek, S.E., et al., *A population-based survey to determine the prevalence of movement disorders in Orhangazi district of Bursa, Turkey*. Turkish Journal of Neurology/Türk Noroloji Dergisi, 2009. **15**(3).
4. Salas-Crisóstomo, M., et al., *Therapeutic approaches for the management of sleep disorders in geriatric population*. Current medicinal chemistry, 2019. **26**(25): p. 4775-4785.
5. Sevim, S., et al., *Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey*. Neurology, 2003. **61**(11): p. 1562-1569.
6. Benbir, G., D. Kaynak, and H. Kaynak, *Huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu*. Türk Nöroloji Dergisi, 2004. **10**(2): p. 117-123.
7. Allen, R.P. and C.J. Earley, *Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale*. Sleep medicine, 2001. **2**(3): p. 239-242.
8. Abetz, L., et al., *Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome*. Clinical therapeutics, 2004. **26**(6): p. 925-935.
9. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(11): p. 1286-1292.

10. Avidan, A.Y., et al., *The effect of gabapentin enacarbil on quality of life and mood outcomes in a pooled population of adult patients with moderate-to-severe primary restless legs syndrome*. CNS drugs, 2016. **30**(4): p. 305-316.
11. Gamaldo, C.E., et al., *Childhood and adult factors associated with restless legs syndrome (RLS) diagnosis*. Sleep medicine, 2007. **8**(7-8): p. 716-722.
12. Steinlechner, S., et al., *Restless legs syndrome as a possible predictor for psychiatric disorders in parents of children with ADHD*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2011. **261**(4): p. 285-291.
13. Fulda, S., *Cognitive Functioning, in Restless Legs Syndrome/Willis Ekbom Disease*. 2017, Springer. p. 59-72.
14. Fulda, S., et al., *Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients*. Movement disorders, 2010. **25**(15): p. 2641-2648.
15. Hening, W., et al., *Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study*. Sleep medicine, 2004. **5**(3): p. 237-246.
16. Çetinkaya, Y., et al., *Gerilim Tipi Baş Ağrısı Olan Anemili Hastalar ile Huzursuz Bacak Sendromu Birlikteliğinin Araştırılması*. Journal of Neurological Sciences, 2009. **26**(3).
17. Tzonova, D., et al., *Breakthrough symptoms during the daytime in patients with restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease)*. Sleep medicine, 2012. **13**(2): p. 151-155.
18. Faraone, S.V., et al., *Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2006. **60**(10): p. 1081-1087.
19. Wender, P.H., *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults*. Psychiatric Clinics of North America, 1998. **21**(4): p. 761-774.
20. Memik, N.Ç., et al., *Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2007. **18**(4): p. 353-363.
21. Smith, R.A., et al., *American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers: Also: update 2001—testing for early lung cancer detection*. CA: a cancer journal for clinicians, 2001. **51**(1): p. 38-75.
22. Zak, R., et al., *Preliminary study of the prevalence of restless legs syndrome in adults with attention deficit hyperactivity disorder*. Perceptual and motor skills, 2009. **108**(3): p. 759-763.
23. Snitselaar, M.A., M.G. Smits, and J. Spijker, *Prevalence of restless legs syndrome in adult ADHD and its subtypes*. Behavioral sleep medicine, 2016. **14**(5): p. 480-488.
24. Wagner, M.L., A.S. Walters, and B.C. Fisher, *Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome*. Sleep, 2004. **27**(8): p. 1499-1504.

25. Gao, X., et al., *RLS in middle aged women and attention deficit/hyperactivity disorder in their offspring*. Sleep medicine, 2011. **12**(1): p. 89-91.
26. Ekblom, K. and J. Ulfberg, *Restless legs syndrome*. Journal of internal medicine, 2009. **266**(5): p. 419-431.
27. Akpınar, Ş., *In restless legs syndrome, the neural substrates of the sensorimotor symptoms are also normally involved in upright standing posture and biped walking*. Medical hypotheses, 2009. **73**(2): p. 169-176.
28. Allen, R.P. and C.J. Earley, *Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset*. Sleep medicine, 2000. **1**(1): p. 11-19.
29. Allen, R.P., et al., *The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia*. American journal of hematology, 2013. **88**(4): p. 261-264.
30. Philipson, A., M. Hornyak, and D. Riemann, *Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder*. Sleep medicine reviews, 2006. **10**(6): p. 399-405.
31. Cortese, S., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis*. Medical Hypotheses, 2008. **70**(6): p. 1128-1132.
32. Oner, P., et al., *Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder*. The Tohoku journal of experimental medicine, 2007. **213**(3): p. 269-276.
33. Červenka, S., et al., *Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding*. Brain, 2006. **129**(8): p. 2017-2028.
34. Walters, A.S., et al., *Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD*. Pediatric neurology, 2000. **22**(3): p. 182-186.
35. Schimmelmann, B., et al., *Exploring the genetic link between RLS and ADHD*. Journal of psychiatric research, 2009. **43**(10): p. 941-945.
36. Trenkwalder, C., et al., *Restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept*. Neurology, 2016. **86**(14): p. 1336-1343.
37. Picchietti, D. and J.W. Winkelman, *Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression*. Sleep, 2005. **28**(7): p. 891-898.
38. Rist, P.M., et al., *Restless legs syndrome and cognitive function: a population-based cross-sectional study*. The American journal of medicine, 2015. **128**(9): p. 1023. e33-1023. e39.
39. Gupta, R., V. Lahan, and D. Goel, *Prevalence of restless leg syndrome in subjects with depressive disorder*. Indian journal of psychiatry, 2013. **55**(1): p. 70.
40. Pearson, V.E., et al., *Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS)*. Sleep medicine, 2006. **7**(1): p. 25-30.
41. Tison, F., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study*. Neurology, 2005. **65**(2): p. 239-246.

42. Quan, S.F., et al., *Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study*. *Sleep medicine*, 2006. **7**(6): p. 498-507.
43. Kohnen, R., et al., *Rating of daytime and nighttime symptoms in RLS: Validation of the RLS-6 scale of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease*. *Sleep medicine*, 2016. **20**: p. 116-122.
44. Garcia-Borreguero, D., et al., *Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease)*. *Sleep*, 2013. **36**(7): p. 1101-1109.
45. Safak, E.D., et al., *The prevalence and related factors of restless leg syndrome in the community dwelling elderly; in Kayseri, Turkey: A cross-sectional study*. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2016. **65**: p. 29-35.
46. Ferri, R., et al., *Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome*. *Sleep*, 2006. **29**(12): p. 1587-1594.
47. Stiasny, K., W.H. Oertel, and C. Trenkwalder, *Clinical symptomatology and treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder*. *Sleep Medicine Reviews*, 2002. **6**(4): p. 253-265.
48. Stiasny- Kolster, K., et al., *Validation of the "L- DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006. **21**(9): p. 1333-1339.
49. Fulda, S. and T.C. Wetter, *Is daytime sleepiness a neglected problem in patients with restless legs syndrome?* *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2007. **22**(S18): p. S409-S413.
50. Montplaisir, J., et al., *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 1997. **12**(1): p. 61-65.
51. Winkelmann, J., et al., *Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12. 1*. *PLoS Genet*, 2011. **7**(7): p. e1002171.
52. DURMAZ, G.B., et al. *KNOWLEDGE LEVELS OF PRESERVICE TEACHERS CONCERNING ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER*. in *International Engineering, Science and Education Conference (INESEC) Science Proceeding Book*.
53. Şimşek, D., *Denizli kent merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı*. 2011.
54. Allen, R.P. and C.J. Earley, *The role of iron in restless legs syndrome*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2007. **22**(S18): p. S440-S448.
55. Earley, C.J., et al., *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. *Neurology*, 2000. **54**(8): p. 1698-1700.
56. Mizuno, S., et al., *CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome*. *Journal of sleep research*, 2005. **14**(1): p. 43-47.

57. Connor, J.R., et al., *Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome*. *Brain*, 2011. **134**(4): p. 959-968.
58. Snyder, A.M., et al., *Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome*. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2009. **68**(11): p. 1193-1199.
59. Salminen, A.V., V. Rimpilä, and O. Polo, *Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease)*. *Neurology*, 2014. **82**(21): p. 1856-1861.
60. Kaplan, Y., et al., *Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Canadian journal of neurological sciences*, 2008. **35**(3): p. 352-357.
61. Connor, J.R., et al., *Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome*. *Sleep medicine*, 2011. **12**(6): p. 614-619.
62. Picchietti, M.A. and D.L. Picchietti, *Advances in pediatric restless legs syndrome: iron, genetics, diagnosis and treatment*. *Sleep medicine*, 2010. **11**(7): p. 643-651.
63. Allen, R.P., *Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology*. *Sleep medicine clinics*, 2015. **10**(3): p. 207-214.
64. Garcia- Borreguero, D., et al., *Augmentation as a treatment complication of restless legs syndrome: concept and management*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2007. **22**(S18): p. S476-S484.
65. Lanza, G., et al., *Direct comparison of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome*. *Sleep medicine*, 2015. **16**(1): p. 138-142.
66. Unrath, A., et al., *Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging*. *Movement disorders*, 2008. **23**(9): p. 1250-1255.
67. Walters, A.S., *Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome*. *Sleep medicine*, 2002. **3**(4): p. 301-304.
68. Sun, Y.-M.J., et al., *Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease*. *Journal of the neurological sciences*, 2011. **304**(1-2): p. 93-101.
69. Allen, R.P., et al., *Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep*. *Neurology*, 2013. **80**(22): p. 2028-2034.
70. Magnus, W., et al., *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*. 2017.
71. Garcia-Borreguero, D., et al., *Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation*. *Sleep medicine*, 2016. **21**: p. 1-11.
72. Garcia-Borreguero, D., et al., *The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report*

- from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep medicine*, 2013. **14**(7): p. 675-684.
73. Güçlü, O. and M. Erkıran, *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yükünlük*. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2004. **7**(1): p. 32-41.
74. Doğan, S., et al., *Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS-v1. 1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği*. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2009. **10**(2): p. 77-87.
75. Düğer, T., et al., *Kol, omuz ve el sorunları (disabilities of the arm, shoulder and hand-DASH) anketi Türkçe uyarlamasının güvenilirliği ve geçerliği*. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 2006. **17**(3): p. 99-107.
76. Aydın, Ş. and C. Özdemir, *The Relationship Between Restless Legs Syndrome and Anxiety, Depression, and Quality of Life*. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 2019. **30**(2).
77. Tuaç, S.T., et al., *Huzursuz Bacaklar Sendromu Hastalarında Depresyon ve Uyku Kalitesi*. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2017. **4**: p. 1-5.
78. Aydın, Ş., *Restless Legs Syndrome and Cognitive Functions*. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2019. **6**(2): p. 22.
79. Helene Bergly, T. and M. Julius Sømhovd, *The Relation Between ADHD Medication and Mild Cognitive Impairment, as Assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), in Patients Entering Substance Use Disorder Inpatient Treatment*. *Journal of Dual Diagnosis*, 2018. **14**(4): p. 228-236.
80. Akbaş, P. and Ş.Y. Sözbir, *Restless legs syndrome and quality of life in pregnant women*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019. **65**(5): p. 618-624.
81. ŞAHİN, B., A. BOZKURT, and K. KARABEKİROĞLU, *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Uyku Sorunları*. *Duzce Medical Journal*, 2018. **20**(3).
82. Becker, S.P., et al., *Sleep in a large, multi-university sample of college students: sleep problem prevalence, sex differences, and mental health correlates*. *Sleep health*, 2018. **4**(2): p. 174-181.
83. KILIÇ, B.G.T.D. and H.Y. KANDEMİR, *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar ve ailelerinde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi*. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim*

[2]

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 06/11/2019

Toplantı Sayısı: 2019/18

Karar No: 2019/10/11

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 06.11.2019 Çarşamba günü saat 11:30'da Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT başkanlığında toplanarak Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. Dr. Öğr. Üyesi Murat ALPUA'nın "**Huzursuz Bacak Sendromlu Hastalarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Semptomları: Klinik Önemi ve Günlük Yaşam Üzerine Etkisi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.

KARAR:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. Dr. Öğr. Üyesi Murat ALPUA'nın "**Huzursuz Bacak Sendromlu Hastalarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Semptomları: Klinik Önemi ve Günlük Yaşam Üzerine Etkisi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.