

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA NT PRO-CNP DÜZEYİ

Dr. Reyhan YÜKSEK

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr Üyesi Mustafa CEYLAN

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 30.01.2019 tarih ve 1900031654 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Reyhan YÜKSEK' in "Huzursuz Bacak Sendromunda NT pro CNP Düzeyi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 08.02.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Dr Öğr Üyesi Mehmetnuri KOÇAK
Jüri Başkanı

Dr Öğr Üyesi Mustafa CEYLAN
Jüri Üyesi

Dr Öğr Üyesi Gökhan ÖZDEMİR
Jüri Üyesi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Huzursuz Bacak Sendromu Tanım ve Tarihçesi	3
2.2. Tanı, Semptomlar, Klinik Özellikler, Tanı Kriterleri ve Epidemiyoloji	4
2.3. Klinik Formlar ve Risk Faktörleri	8
2.4. Patofizyoloji	11
2.5. Ayırıcı Tanı	17
2.6. Tedavi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	59
EK-1. UHBSSG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özelliklere Göre Hazırlanan Anket Formu (Form 2).....	59
EK 2. Sosyodemografik Veri Sorgulama Anketi.....	61
EK-3. UHBSSG Tarafından Belirlenen Şiddet Skalası (Form 3)	62

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın 29.03.2018 tarih ve 137 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Reyhan YÜKSEK'e verilen **“Huzursuz Bacaklar Sendromunda NT pro CNP Düzeyi”** isimli Tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'nun 29.03.2019 tarihli 3 sayılı oturumunun 03 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. HBS kriterleri	6
Tablo 2. Semptomatik (Sekonder) HBS nedenleri	9
Tablo 3. HBS'ye benzeyen durumlar	17
Tablo 4. Dopamin Agonistleri için min-max dozlar	23
Tablo 5. HBS'de $\alpha 2\delta$ ligand önerilen dozları.....	24
Tablo 6. HBS' de tedavi seçimini etkileyen faktörler.....	24
Tablo 7. HBS ve kontrol grubunda sosyodemografik veriler ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ROC eğrisi	31
---------------------------	----



KISALTMALAR DİZİNİ

3-OMD	: 3-Orto-Metildopa
6-OHDA	: 6-OH Hidroksi Dopamin
ALS	: Amiyotrofik Lateral Sklerozis
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
BNP	: B-tipi Natriüretik Peptid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Cgmp	: Siklik Guanozin Monofosfat
cGMP-PrkG1	: cGMP' ye Bağlı Protein Kinaz 1
CNP	: C-tip Natriüretik Peptit
DAT	: Dopamin Taşıyıcı
DEHB	: Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu
DM	: Diyabetes Mellitus
EDHF	: Endotelyal Hiperpolarize Edici Faktör
fMRI	: Fonksiyonel MRI
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
HIF-1 α	: Hipoksi- indüklenbilir Faktör-1 α
KOAH	: Kronik Obstüktif Akciğer Hastalığı
MS	: Multiple Sklerozis
NPR	: Natriüretik Peptid Reseptörü
NREM	: Non-Rapid Eye Movements
NT-pro CNP	: Amino Terminal pro-C-Tip Natriuretik Peptid
PBH	: Periyodik Bacak Hareketleri
PBHTS	: Ağrılı Bacaklar ve Hareketli Ayak Parmakları Sendromu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PH	: Parkinson Hastalığı
SN	: Substansia Nigra
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UHBSSG	: Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu
UPBH	: Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri
USG	: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öğretim ve eğitimimde pay sahibi olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında sabrı, samimiyeti, tecrübesiyle bana daima yardımcı olan, her zaman örnek alacağım değerli hocam Dr Öğr Üyesi Mustafa CEYLAN'A,

Tez hastalarımı toplamamda gerçek bir özveriyle çalışan başta Dr.HASAN KARAMAN'a olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi ve kötü günleri beraber paylaştığımız AÜTF Nöroloji AD'nda görevli hemşire ve personele,

Yaşadığım müddetçe dürüstlüğü ve samimiyeti düstur edinmemi sağlayan ve hayal ettiğim herşeyi başarabileceğime beni inandıran biricik BABAM'a, bana koşulsuz sevmeyi öğreten ANNEM, kardeşlerim ve hayatıma eli değmiş tüm iyi insanlara teşekkür ederim.

Dr. Reyhan YÜKSEK

ÖZET

Huzursuz Bacaklar Sendromunda NT pro-CNP Düzeyi

Giriş ve Amaç: Huzursuz bacak sendromunun (HBS) patofizyolojisi net değildir. Demir eksikliği, dopaminerjik disfonksiyon ve hipoksiyi destekleyen klinik veya deneysel çalışmalar vardır. Son yıllarda birçok çalışmada patofizyoloji hakkında yorum yapabilmek için ya da tanı ve tedavi takibi için farklı serum biomarkerları kullanılmıştır. CNP farklı serebral yapılardan ve endotelden salınan bir nöropeptittir. Nörogenezde rol oynadığı bildirilmiştir. N terminal CNP (NT pro-CNP) CNP'nin daha stabil formudur. Daha önce HBS ve CNP ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda idiopatik HBS ile serum NT pro-CNP arasında ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 18-45 yaş arası 45 idiopatik HBS hastası ve 45 sağlıklı kontrolün sosyodemografik verileri, serum demir, demir bağlama kapasiteleri ve serum NT pro-CNP seviyeleri incelendi. NT pro-CNP'nin HBS şiddeti, demir ve ferritin seviyeleri arasında ilişki incelendi.

Bulgular: HBS olgularının yaş ortalaması 36,5 yıldır, kadın cinsiyet daha fazlaydı. HBS grubunda serum demir seviyesi ve NT pro-CNP seviyeleri daha düşüktü, ferritin seviyeleri arasında fark tespit edilmedi. NT pro CNP ile HBS şiddeti, demir ve ferritin arasında anlamlı korelasyon yoktu. NT pro-CNP HBS için %80 sensitif, %88,9 spesifiktir.

Tartışma: Tespitlerimiz hipoksik ve dopaminerjik mekanizmayı destekleyebilir. Çünkü hipoksi ile indüklenebilir faktör 1a yüksekliği endotel hasarına neden olabilir. Bu durum endotelden salgılanan düşük NT pro-CNP düzeyini açıklayabilir. Yine CNP reseptörünün serebral yapılarda ve spinal kordda yaygın şekilde eksprese edildiği bildirilmiştir. CNP'nin spinal kord dorsal duyusal nöron gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. HBS'nin duyusal semptomları dorsal duyusal nöronlarla ilişkilidir. Yani NT pro-CNP düşüklüğü HBS semptomları ile ilişkili olabilir.

Sonuç: HBS ile NT pro-CNP iliřkilidir ve serum seviyesi dūřūktūr. CNP’yi yūkseltecek bir farmakolojik ajan HBS tedavisinde etkili olabilir ve yine HBS’de tedavi etkinliēi takibinde serum NT pro-CNP seviyeleri kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacak Sendromu, Patofizyoloji, NT pro-CNP



ABSTRACT

Serum NT pro CNP Level in Restless Legs Syndrome

Introduction: The pathophysiology of restless leg syndrome (RLS) is unclear. There are clinical or experimental studies supporting iron deficiency, dopaminergic dysfunction and hypoxia. In recent years, several studies have used different serum biomarkers to comment on pathophysiology or to follow up the diagnosis and treatment. CNP is a neuropeptide released from different cerebral structures and endothelium. It has been reported to play a role in neurogenesis. N-terminal CNP (NT pro-CNP) is a more stable form of CNP. There is no study investigating the relationship between RLS and CNP. The aim of this study was to investigate the relationship between idiopathic RLS and serum NT pro-CNP.

Methods: In our study, sociodemographic data, serum iron, iron binding capacity and serum NT pro-CNP concentrations were measured in 45 patients with idiopathic RLS aged between 18 and 45 years and in 45 healthy controls.

Results: The mean age of RLS patients was 36,5 years and there were much more women. The serum iron level and NT pro-CNP levels significantly lower in patients with HBS than healthy controls but there was no difference between ferritin levels. There was no significant correlation between HBS severity and NT pro CNP , iron and ferritin levels. NT pro-CNP is 80% sensitive, 88.9% specific for HBS.

Discussion: Our findings may support the hypoxic and dopaminergic mechanism. Because factor 1a which is inducible with high level of hypoxia may cause endothelial damage. This may explain the low NT pro-CNP level secreted from the endothelium. It has also been reported that CNP receptor is widely expressed in cerebral structures and spinal cord. CNP has been reported to be effective in the development of spinal cord dorsal sensory neurons. Sensory symptoms of RLS are associated with dorsal sensory neurons. Low levels of NT pro-CNP may be associated with RLS symptoms

Comment: HBS is associated with low levels of NT pro-CNP. A pharmacological agent to increase CNP may be effective in treating HBS and in addition, serum NT pro-CNP levels may be used in the follow-up of treatment efficacy in RLS.

Keywords: Restless Leg Syndrome, Pathophysiology, NT pro-CNP



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) istirahat halinde sıklıkla bacaklarda ortaya çıkan, tarifi zor duyularla karakterize, sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Semptomların günün geç saatlerinde (akşamları ve gece) daha belirgin olması ve aktiviteyle kısmen veya tam düzelmesi HBS için tipik özelliklerdir. Semptomlara çoğunlukla ekstremitelerin derinlerinde anormal hisler eşlik eder, bu hisler unilateral ya da bilateral olabilir, ayak bileği, diz veya tüm alt ekstremitede hissedilebilir (1). HBS prevalansı %0.04-17 arasında değişmektedir (2). Türkiye’de ise prevalansı %3.19-9.71 arasında bulunmuştur (3). Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir ve insidans yaşla birlikte artar. Araştırmalar HBS’nin uykuyu, kognitif fonksiyonları ve yaşam kalitesini negatif etkilediğini göstermiştir (4). HBS için tek bir tanı testi yoktur, bu yüzden tanı klinik özelliklere ve tanı kriterlerine göre konur. Tanı kriterleri net olması nedeniyle ayırıcı tanıda güçlük çekilmez. HBS için klinik tanısal belirtiler Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSSG) tarafından belirlenmiştir (5). HBS' nin etiyolojisi ve patogenezi halen yeterince anlaşılmamıştır (6). Hastalığın patogenezi hakkında yapılan çalışmalar; genetik, demir metabolizması, dopaminerjik sistem ve immün/inflamatuvar yanıt üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalığın sirkadiyen ritminin, benzer ritmisitesi olan demir ve dopamin regülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7).

HBS patofizyolojisinde hipoksinin etkili olduğu farklı çalışmalarla desteklenmiştir. Yine kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi gibi periferik oksijen saturasyonun düştüğü durumlarda HBS' nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (8), (9). Periferik hipoksinin düzeltilmesi ile HBS semptomlarının iyileştiği bildirilmiştir (10). Otopsi çalışmaları hipoksinin patofizyolojisine açıklık getirmiştir (11). Hipoksi ve inflamasyon birbiriyle ilişkili mekanizmalardır. Birçok klinik çalışma inflamatuvar hastalık ve HBS ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmalarda HBS’nin prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (12, 13). HBS ve Parkinson hastalığı (PH) arasında ilişki olduğunu düşündüren birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunların ilki her iki hastalığın da dopaminerjik tedaviden belirgin fayda görmesidir. Bu tedavi göz önüne alındığında her iki hastalığın da santral sinir

sisteminin dopaminerjik mekanizmalarındaki eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Günümüzde birçok hastalıkta gerek patofizyolojik sürecin aydınlatılması gerekse tanı ve takip açısından bazı biyomarkerlar kullanılmaktadır. Son yıllarda farklı hastalıklarda C-tip natriüretik peptit (CNP) ilişkisinde incelenmiştir.

CNP atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) ile birlikte natriüretik peptit (NA) ailesine aittir (14). Fakat diğer natriüretik peptit üyeleri gibi natriüretik etkilerinin aksine hücre proliferasyonu ve farklılaşması gibi parakrin etkileri belirgindir (15). CNP ve spesifik reseptörü serebral yapıda ve spinal kordda yaygın olarak eksprese edilir (16). Daha önce epilepsi ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda serum seviyeleri araştırılmıştır. Her iki hastalık grubunda serum seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük tespit edilmiştir. Düşük tespit edilmesi mikrovasküler dolaşımdaki değişikliklerden, artmış kan beyin bariyeri geçirgenliğinden veya santral sinir sisteminde azalmış üretimden kaynaklabileceği bildirilmiştir (17).

Bu çalışmada idiopatik HBS tanısı olan hastalar ve sağlıklı bireyler arasında serum N-terminal pro-C-tip natriüretik peptit (NT- pro CNP) seviyelerinin karşılaştırılması ve HBS olgularında NT- pro CNP' nin semptomların şiddeti ile korelasyonun incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huzursuz Bacak Sendromu Tanım ve Tarihçesi

HBS bacaklarda, nadiren kollarda hareket ettirme isteği uyandıran, tarifi zor, hoş olmayan duyularla karakterize sık görülen nörolojik bir bozukluktur (18). Bu şikâyetler özellikle günün ileri saatlerinde daha belirgin olmakla birlikte istirahat dönemlerinde ortaya çıkar ve tipik olarak hareket ettirmekle düzelir. Semptomlar şiddetli derecede rahatsız edici olabilir ve sıklıkla ciddi uyku bozukluklarına neden olur. HBS terimi ilk defa Karl-Axel Ekbom tarafından tanımlanmıştır (19). Ekbom, daha önce hiç duymadığı, bacaklarda derin yerleşimli belirsiz ve rahatsız edici parestezi şikâyeti olan hastalarla karşılaşmış ve 1944 yılında 8 hastayı içeren bir çalışma bildirmiştir (20). 1945 yılında "huzursuz bacak: ayaklarda belirsiz parestezi, ağrı ve güçsüzlük ile karakterize, iki ana başlık altında incelenen (astezia krurum parestezia, astezia krurum doloroza), şimdiye kadar gözden kaçırılmış bir klinik çalışma" adlı bir doktora tezi yayınlamıştır. HBS kolaylıkla tanınabilmekle birlikte sık olarak normal popülasyonun %5'inde mevcuttur ve birçok hastanın bacaklarında benzer şikâyetleri bulunan bir ya da iki yakın akrabasının bulunması etyolojik planda hastalığın herediter yönünü düşündürmektedir. Ekbom ayrıca gebelikte, kanserli hastalarda ve kan bağışı yapanlarda bu sendromu tanımlamıştır. Bu durum sonraları gebelerde demir eksikliği anemisinin bir semptomu olarak kabul edilmiştir (21). Önceleri literatürde HBS'yi andıran yalnızca birkaç vaka bildirilmiş olup ancak bu vakalardaki semptomlar daha çok nöroasteni veya histeri olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte 1955 yılında Mc-Donald Critchley (22), HBS'ye benzer semptomları keşfettiğini bildirmiştir. 1974 yılında Karl Ekbom Jr ve K.A. Ekbom tarafından, Magnus Huss'un 1848 yılında kronik alkolizm üzerine yapmış olduğu bir çalışmadaki semptomların huzursuz bacak sendromundaki semptomlar ile uyuştuğunu bildirilmiştir. Hatta son zamanlarda 1763 yılına ait Boissier de Sauvages'in, 1898 yılına da Gilles de la Tourette'nin bildirdiği yayınlarda muhtemel HBS ve uykuda periyodik bacak hareketlerine (UPBH) özgü olabilecek tanımlara rastlanmıştır. Günümüzde kullanılan primer veya idiyopatik HBS tanımı 1995'te Walter tarafından: "Akşamları ve çoğunlukla geceleri kötüleşen, hareketle azalan, dinlenmekle artan, bacaklarda şiddetli olmak üzere ekstremitelerde şiddetli, hoşla gitmeyen, sevimsiz

duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensorio-motor bir bozukluk" olarak yapılmıştır (23). Ülkemizde yetişen değerli bilim adamı Prof. Dr. Şevket Akpınar, dünyada ilk kez dopaminerjik tedavinin HBS'de etkili olduğunu 1982 yılında bildirmiştir (24).

2.2. Tanı, Semptomlar, Klinik Özellikler, Tanı Kriterleri ve Epidemiyoloji

HBS'nin temel klinik özelliği, bacaklardaki rahatsızlık hissi veren paraesteziye cevap vermek için dayanılmaz hareket isteğidir (25). Bacakları hareket ettirmek veya yürümek, dürtüleri iyileştirir. Hastalar sıklıkla semptomlarını dile getirmekte güçlük çekerler ve bu nedenle hekime bunu ifade etmede isteksiz olabilirler. Hastalar, 'bıçak saplanması', 'böcek yürümesi', 'karıncalanma', 'huzursuzluk', 'kramp', 'acı verici', 'elektriklenme', 'gerginlik', 'kaşıntı', 'yanma' ve 'diken batması' gibi bacak parestezi özelliklerini tanımlamak için geniş bir tanımlayıcı terim kullanırlar (1). Semptomlar sandalyede, otomobilde, uçakta otururken veya uyumaya çalışırken devam eder. Parestezi genellikle dizin distal bölgesinde görülür, ancak belirtiler diz proksimalini ve üst ekstremité gibi alanlarında etkileyebilir (26). Çoğu hasta, parestezinin kemikler veya kaslar gibi bacağın derinlerinde ve daha az sıklıkla yüzeysel olarak cildin yakınında ortaya çıktığını bildirmiştir. Semptomlar genellikle tek bacakta rahatsızlık hissi biçiminde başlar. Hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda her iki bacak veya kalçalar, gövde, kollar hatta yüz gibi bedenin diğer bölümlerinde de rahatsızlık hissedilebilir. Ancak her koşulda bacaklar etkilenmiştir ve genellikle bacakların diğer bölgelere göre daha önce ve daha ciddi etkilenmesi beklenmektedir. Semptom şiddeti, küçük bir rahatsızlıktan uykuyu tamamen bozan aşırı derecede zayıflatıcı bir duruma kadar değişebildiği gibi günlük değişkenlikte gösterebilir. Gebelik, psikiyatrik şikayetler, yorgunluk, kafeinli içeceklerin tüketilmesi, uzun süreli sıcak veya soğuk ortama maruz kalınması HBS belirtilerini arttırabilir ya da ortaya çıkışını tetikleyebilir. Klinik durumdaki değişkenlik özellikle genç erişkinlerde sıktır (27). Hastalık ilerledikçe hastaların %48'ine varan oranda kolların da tutulduğu tespit edilmiştir (18). Farklı bir çalışmada hastaların %49.5'inde semptomların zaman içinde ilerlediği ve %35.9'unda kol tutulumun olduğu bildirilmiştir (3). Bazı hastalarda tabloda ağrı belirgindir ve sendroma yanlılıkla kronik ağrı sendromu olarak tanı konulmasına yol açabilir.

HBS'nin motor belirtileri üç gruba ayrılabilir; istemli motor hareketler, istemsiz motor hareketler ve UPBH. İstemli motor hareketler genellikle bacaklarda nadiren de kollarda görülür. Hareketler çoğunlukla simetriktir fakat bazen asimetrik ve eş zamanlı olmayan hareketler de görülebilir. Motor hareketler genellikle yürümeyi, ayağı germeği, burkmayı, zemine sürtmeyi ve yatakta dönmeyi kapsar. Uykuda istemsiz motor hareketler miyoklonik ve distonik hareketleri içerir. Miyoklonik hareketler düzensiz olabilir ve grup halinde meydana gelir. Distonik hareketler; miyoklonik silkinmelere göre daha devamlı ve uzun sürelidir. UPBH ise HBS hastalarının %90'ında gözlenir. UPBH; NREM (Non-Rapid Eye Movements) uykusu sırasında çıkan tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerdir. Periyodik ortalama 20–40 saniye süren ve en az dört ardışık harekettir. Genellikle ayak başparmağında ekstansiyon, ayak bileğinde dorsifleksiyon ve diz-kalçada fleksiyon şeklindedir (28). UPBH bulguları uyku sırasında görüldüğünden hastaların bunları yakınma olarak ifade etmesi zordur. Bundan dolayı yakınmaları daha çok uyandıktan sonra bacaklarda ağrı ve yorgun uyanma şeklindedir. Hastalar HBS semptomları ile ilgili olarak doktora başvurduklarında uyku ile alakalı semptomların en önemli özellik olması muhtemeldir; bu nedenle hastaların uyumada ve geceleri uyanma konusunda sorunlar nedeniyle doktora başvurduklarında HBS'de olası bir tanı olarak araştırılmalıdır (29). HBS hastaları hem duysal hem de uyku ile ilgili semptomlar göstermektedir. Duysal semptomlar HBS'ye yönelik standart tanı kriterlerinin bir parçasını teşkil etmektedir ancak uyku ile ilgili semptomlar da HBS'nin klinik tanısına yardımcı olabilir. Yüksek yüzdeye sahip hafif veya şiddetli HBS'li hastalar HBS semptomları çekerken uykuya dalmak için 30 dakikadan daha fazla zaman harcadıklarını ve (yaygın kullanılan bir uykusuzluk belirtisi) gece üç veya daha fazla kez uykudan uyandıklarını belirtmişlerdir (29). Benzer sonuçlar Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSSG) kriterlerince HBS tanısı konulan 133 hasta üzerinde çalışma yapan Montplaisir ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiş ve bu hastaların %85'inin uykuya dalmada veya gece sık uyanmaktan şikâyet ettikleri bildirilmiştir (30). HBS için tek bir tanı testi yoktur, bu yüzden tanı klinik özelliklere ve tanısal kriterlere göre konur. HBS için klinik tanısal belirtiler 1995 yılında UHBSSG tarafından belirlenmiştir (23). 2002'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü konferansında UHBSSG üyelerinden oluşan ve epidemiyoloji konusunda uzman otörler tarafından

kriterler açık bir şekilde belirtilmiştir. Daha sonra UHBSSG tarafından gözden geçirme metni haline getirilmiş ve 2003’de yayınlanmıştır. Kesin tanı için dört temel kriterlerin tamamının karşılanması gerekmektedir (5).

Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

HBS tanısı için UHBSSG tarafından 1995 yılında tanı kriterleri oluşturulmuş ve 2003 yılında revize edilmiştir (5, 23). Bu kriterler 2014 yılında aynı grup tarafından geliştirilmiş, daha önce 4 olan tanı kriterleri 5’e çıkarılmış, kesin olmayan olgular için 4 destekleyici özellik, klinik seyir ve anlamlılık ile ilişkili belirteçler tanımlanmıştır (31). Beş tanı kriteri, HBS’nin karakteristik özelliklerine odaklanmıştır. Kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısı alırlar (**Tablo-1**)

Tablo 1. HBS kriterleri (31)

Temel tanı kriterleri	1. Bacaklarda rahatsız edici ve hoş olmayan duyular nedeniyle veya her zaman olmamakla birlikte bu duyularla birlikte bacakları hareket ettirme isteği ^{a,b} 2. Bacakları hareket ettirme isteği ve eşlik eden hoş olmayan duyuların, uzanma veya oturma gibi dinlenme/hareketsizlik dönemlerinde başlaması veya kötüleşmesi 3. Bacakları hareket ettirme isteği ve eşlik eden hoş olmayan duyuların en azından hareket devam ettiği sürece, yürüme ve gerinme gibi hareketlerle kısmen ya da tamamen iyileşmesi^c 4. Dinlenme veya hareketsizlik sırasında bacakları hareket ettirme isteği ve eşlik eden hoş olmayan duyuların gün boyunca sadece akşam veya gece dönemlerinde ortaya çıkması veya kötüleşmesi^d 5. Belirtilen özelliklerin ortaya çıkmasının başka bir tıbbi veya davranışsal durumun (miyalji, bacak ödemi, artrit, venöz staz, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık hissi, ayakları hafifçe vurma alışkanlığı gibi)^e primer semptomları olarak izah edilememesi
HBS klinik seyri için belirteçler^f	A.Kronik-persistan HBS: Tedavi edilmediğinde semptomların son bir yılda ortalama haftada en az iki kere ortaya çıkması B.Aralıklı HBS: Yaşam boyu en az beş kez karşılaşılmakla birlikte, tedavi edilmediğinde semptomların son bir yılda ortalama haftada ikiden az görülmesi ^a
HBS klinik anlamlılığı için belirteçler:	HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, kognisyon veya duygu durum üzerindeki etkileri ile sosyal, mesleki, eğitimsel ve diğer önemli işlevsel alanlarda ciddi sıkıntı ya da bozulmaya neden olur.

Tablo 1. (Devamı)

^a Bazen rahatsız edici duyular olmadan bacakları hareket ettirme isteği mevcuttur ve bazen de bacaklara ek olarak kollar veya vücudun diğer kısımları işe karışır.

^b Çocuklar için bu semptomların tanımı çocuğun kendi kelimeleri ile olmalıdır.

^c Semptomlar çok şiddetli olduğunda hareket ile rahatlama dikkate değer olmayabilir fakat geçmişte var olmalıdır.

^d Semptomlar çok şiddetli olduğunda akşam veya gece kötüleşme dikkate değer olmayabilir fakat geçmişte var olmalıdır.

^e Sıklıkla “HBS taklitleri” olarak anılacak olan bu durumlar özellikle araştırmalarda sıklıkla HBS ile karıştırılır çünkü bunlar karşılama kriterleri 1-4’ü karşılayan veya en azından karşılamaya çok yaklaşan semptomlara neden olur. Buradaki liste epidemiyolojik araştırmalar ve klinik uygulamalarda özellikle önemli olarak belirtilmiş birkaç örnek vermektedir. HBS bu durumların herhangi biriyle birlikte de ortaya çıkabilir, fakat HBS semptomları, genellikle diğer durumların parçası olarak ortaya çıkanlardan ifade veya karakter olarak daha yüksek seviyede olacaktır.

^f Klinik seyir kriteri pediatrik vakalar ve gebelik ya da ilaca bağlı HBS gibi sıklığı yüksek olabilen fakat tetikleyen durumun süresine sınırlı olan provoke edilmiş bazı özel vakalara uygulanmaz.

Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır.

Destekleyici klinik özellikler:

1. Aile öyküsü (Otozomal dominant kalıtımla uyumlu aile hikâyesi olguların üçte ikisinde vardır).
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt (Hastaların hemen hepsi dopaminerjik tedaviye yanıtı olduğundan destekleyici kriter olarak görülebilir).
3. Beklenen gündüz uykusu halinin olmaması.
4. Periyodik ekstremit hareketleri (uyanık veya uyku sırasında).

HBS hastalarında uyku veya uyanıklıkta istemsiz sıçrayıcı periyodik özellik gösteren hareketler (PBH) gözlemlenebilir. Yaklaşık %90’ına PBH eşlik edebilir. Polisomnografi (PSG) kayıtlarında, 5 ile 90 sn aralıklarla (ortalama 20–40 sn) tekrarlayan, 0,5 ile 5,0 sn süreli en az dört hareket bir periyodik hareket epizodu olarak kabul edilmektedir. Bu durumda da birincil tanı HBS’dir. HBS olmadığında PBH’ye uyku bozukluğu ya da gündüz uykululuk eşlik ediyorsa tanı uykuda periyodik hareket bozukluğu adını alır. HBS ve UPBH birlikteliğinde de birincil tanı HBS’dir. HBS

hastalarına eşlik eden UPBH paterni, genellikle gecenin ilk yarısında yoğunlaşan tiptedir (28). Son yıllarda HBS prevalansını belirlemek için yapılan çalışmalarda belirgin artış izlenmektedir. Farklı coğrafyalarda ve etnik popülasyonlarda yapılmış çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. HBS' nin tahmini prevalansı Kafkasyalılarda % 7-10 civarındadır (32). Asya popülasyonunda % 0.1' den % 12' ye kadar oranlar bildirilmiştir (33). Diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, HBS batı ülkelerinde çok daha yaygındır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda %5,5-15 gibi oranlar bildirilmiştir (34). Çoğu araştırma HBS' nin prevalansı ve şiddetinin, yaşla birlikte arttığı sonucuna varmıştır (34). Nörodejeneratif sürecin HBS' de önemli bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Yaşlı insanların yaşam tarzı, kardiyovasküler değişiklikler ve metabolizma değişiklikleri de dâhil olmak üzere yaşlılık değişiklikleri de HBS ile ilişkilidir (35). Yetişkinlerde, HBS insidansı, kadınlarda erkeklere göre iki kat yüksektir, bunun nedeninin östrojen ve progesteron gibi hormonların etkisi olabileceği bildirilmiştir (36).

2.3. Klinik Formlar ve Risk Faktörleri

HBS'nin primer (idiyopatik) ve sekonder (semptomatik) olmak üzere iki klinik formundan söz edilebilir, ancak her iki tip için klinik semptomlar benzerdir (37).

Primer HBS: Primer HBS, sekonder forma yol açtığı bilinen tüm klinik durumların olmadığı formdur. Laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testler normal olmalıdır. İdyopatik form tüm HBS olgularının %70-80'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda herediter geçiş dikkat çekicidir. İdyopatik HBS'li olguların 1. derece akrabalarında yaklaşık %50-70 oranında hastalığın görülebildiği ve kadınların daha çok etkilendiği bildirilmiştir (38). Bu herediter formda hastalık daha erken yaşta başlamakta, genellikle 45 yaştan önce tanı konmakta ve sekonder formlara göre oldukça yavaş progresyon izlenmektedir.

Sekonder HBS: HBS sıklığının genel popülasyonda beklenenden daha yüksek olduğu durumlar arasında demir eksikliği, renal yetmezlik, diyabetes mellitus, romatoid artrit, sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik bozukluklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi

pulmoner hastalıklar, parkinson hastalığı, multipl skleroz ve migren gibi nörolojik durumlar sayılabilir (39).

Tablo 2. Semptomatik (Sekonder) HBS nedenleri (40)

Nörolojik hastalıklar	Medikal hastalıklar	İlaç ve kimyasal maddeler
-Polinöropati	-Demir eksikliği anemisi	-Kafein
-Lumbosakral radikülopati	-Folat eksikliği	-Nöroleptikler
-ALS	-Diabetes mellitus	-Sedatif ve narkotiklerin kesilmesi
-Myelom	-Üremi	-Lityum
-Multipl Skleroz	-Amiloidozis	-Kalsiyum antagonistleri
-Parkinson Hastalığı	-Gastrektomi	
-Poliomyelit	-Malignensi	
-İsaac's Sendromu	-KOA	
-Hyperexplexia sendromu	-Periferik vasküler hastalıklar	
	-Romatoid artrit	
	-Fibromiyalji	
	-Hipotiroidizm	

Demir Eksikliği:

1953' ün başlarında, demir eksikliğinin, HBS' deki farmakolojik araştırmalarla desteklenen patofizyolojik sürecin önemli bir parçası olabileceğini öne sürüldü (41). HBS ve demir metabolizması üzerine yapılan çalışmalar, beyin demir konsantrasyonlarının, değişen dopamin seviyeleri üzerinde çok önemli rolü olduğunu göstermiştir. Demir dopamin sentez ve formasyonu için gereklidir ve eksikliğinde normal dopamin üretimi bozulmaktadır. Demir, dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir. Levodopa ise dekarboksile olarak dopamine dönüşür. HBS'li hastalarda %75'lere varan oranlarda demir eksikliği olabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada hastaların %62,5'inde serum demir düzeyleri düşükken, sadece %21'inde anemi ve %25'inde düşük ferritin düzeyi tespit edilmiş, normal sınırlarda olsa bile, serum ferritin konsantrasyonu <50 ng/ml olan hastalarda semptom şiddetinde artma, insomnia ve paresteziler anlamlı derecede daha sık izlenmiştir (38).

Gebelik: HBS, gebelikte en sık görülen hareket bozukluğudur. En sık 3. trimesterde olmak üzere, gebelerin %11-27'sinde HBS görüldüğü bildirilmiştir (38,

42). Genellikle gebelik sonlandıktan sonra bir ay içinde semptomlarda gerileme olmaktadır (43). Demir ve folat eksikliği, artmış östrojen, progesteron ve prolaktin düzeyleri ve radikülopati, gebelikte HBS gelişiminde rolü olduğu öne sürülen hipotezlerdir (44).

Böbrek Yetmezliği: HBS ile ilişkisi en iyi bilinen sekonder sebeplerdendir. Yaklaşık 40 yıldır, böbrek yetmezliği olan hastalarda genel popülasyona göre HBS'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir (45). Üremik hastalarda ortaya çıkan HBS, idiopatik gruba göre daha şiddetli seyretmekte ve dopaminerjik agonistlere yanıt daha az olmaktadır (46).

Romatolojik Hastalıklar: HBS, Romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi bazı romatolojik hastalıklarda normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir. Ayrıca HBS'li hastalarda ekstremit ve eklem ağrısı da görülebilmektedir. Daha önce, ağrı, HBS'yi dışlayan bir yakınma olarak kabul edilirken, yakın zamanda yapılan çalışmalarda, hastaların %50'den fazlasının ağrıyı rahatsızlıklarının primer komponenti olarak tanımladıkları bildirilmiştir (27).

Multipl Skleroz (MS): Yakın zamana kadar, MS hastalarında HBS, hastalığın duyuşal semptomu olarak bilinirken, yapılan çalışmalarda, MS'in sekonder sebeplerden olduğu kabul edilmiştir. HBS, MS hastalarının %32,7'sinde görülmektedir. Primer progresif formda sıklığı artmakta ve daha yüksek dizabilite skorlarına yol açmaktadır (47).

Diabetes Mellitus Tip 2 (DM): DM tip 2, HBS sıklığının arttığı endokrin hastalıklardandır. Çalışmalarda diabetik hastalarda %17-27 oranında görülebileceği bildirilmiştir (48).

Demir eksikliği diabetik hastalarda sık görülen bir morbitidedir, ancak HBS bu hastalarda demir düzeylerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca diabetik polinöropatinin diabetik hastalardaki artmış HBS prevalansından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, polinöropati varlığının DM'li hastalarda HBS için risk faktörü olduğu doğrulansa da diabetin kendisi de bağımsız bir risk faktörüdür (49).

2.4. Patofizyoloji

HBS'nin patofizyolojisi hala tam anlaşılamamıştır. Çalışmalara göre nöroanatomik, nörofizyolojik, nörofarmakolojik ve nörojenetik bulgular bu hastalıkla ilişkilidir (50).

Demir seviyesi ve HBS ilişkisi

HBS patofizyolojisinde serebral demir düzeyinin önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir, fakat mekanizma hala belirsizdir. Çalışmalarda demirin oksidatif fosforilasyon, miyelin üretimi, nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizması gibi çeşitli süreçlerde fonksiyonu olduğu gösterilmiştir (51). Bu nedenle demir eksikliğinin, lipid, karbonhidrat, protein ve DNA gibi hücrel bileşiklerin oksidasyonu ve modifikasyonu ile hücrel hasara yol açabileceği bildirilmiştir (51). Demir eksikliğinde artmış ekstraselüler dopamin ve azalmış dopamin taşıyıcı (DAT), D1 ve D2 reseptörleri dopaminerjik iletimin farklı şekillerde etkilendiğini göstermektedir (52).

Bazı çalışmalar düşük serum ferritin ve HBS semptomları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, ayrıca HBS semptomlarının oral veya intravenöz demir uygulanmasıyla düzeldiği bildirilmiştir (53, 54). Ayrıca idiyopatik HBS'de BOS'ta düşük ferritin ve yüksek transferrin seviyelerinin düşük serebral demir seviyesinin göstergesi olabileceği bildirilmiş ve yine substantia nigra'nın nöromelanin içeren hücrelerinde ferritinde azalma ve transferrin artışı gösterilmiştir (55). HBS olgularındaki düşük serebral demir seviyesi görüntüleme çalışmaları ile kanıtlanmıştır (56). Son zamanlarda yapılan ve Substantia Nigra'yı (SN) hedef alan birçok çalışmada düşük beyin demiri ile birlikte SN hipokojenitesine dikkat çekilmiştir (56-58)Buradan SN hipokojenitesinin SN'de demir eksikliği olduğu sonucu çıkarılmıştır. Yine ultrasonografi (USG) ile tespit edilen SN hipokojenitesi sekonder HBS'den daha çok idiyopatik HBS'lilerde görüldüğü bildirilmiştir (59).

Dopaminerjik sistem ve HBS ilişkisi

Klinik ve farmakolojik gözlemler, HBS patofizyolojisinde dopaminerjik

sistemin çok önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. HBS semptomları, dopamin agonist özelliklerine sahip ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Dopamin antagonistlerinin ise HBS semptomlarını arttırdığı veya HBS semptomlarına neden olduğu bildirilmiştir (60). Çok sayıda farmakolojik çalışma ve klinik bulgu dopaminerjik sistem disfonksiyonunun önemli olduğunu bildirmiştir (61). HBS' de dopaminerjik sistemin beyin görüntüleme çalışmaları çelişkilidir. Tedavi edilmeyen HBS hastalarında erken pozitron emisyon tomografisi (PET) ile striatumda daha düşük dopamin (D2) bağlanma potansiyeli gösterilmiştir (62). Benzer şekilde, farklı bir çalışmada düşük bir striatal dopamin (D2) bağlanma potansiyeli tespit edilmiş ve bu dopamin reseptör afinitesinde veya yoğunluğunda bir farklılık olmadığı, dopamin bağlanma potansiyelindeki düşüklüğün sinaptik dopamindeki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Benzer sonuçlar bildiren çalışmalar haricinde D2 bağlanma potansiyelinin normal olduğunda bildirilmiştir (64, 65). Farklı bir çalışmada hem striatumda hemde striatum haricindeki bölgelerde (anterior singulat korteks, insula, talamus) artmış D2-reseptör varlığı, daha yüksek reseptör yoğunluklarına veya daha düşük endojen dopamin seviyelerine karşılık gelebileceği bildirilmiştir (66). Postmortem bir çalışmada putamende D2 reseptörlerinin kontrollere göre daha az olduğu ve HBS şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, ayrıca substansia nigra da tirozin hidoksilazın kontrollere göre arttığı tespit edilmiştir (67). Tirozin hidoksilaz levodopanın dopamine dönüşümü için hız sınırlayıcı bir enzimdir. Demir, tirozin hidoksilazın etkisiyle L- tirozin' den L- dopa oluşumunda gerekli bir kofaktördür ve demir eksikliği sereberal dopaminerjik sistemi etkiler. Dopaminerjik ve serotonerjik metabolitlerin araştırıldığı BOS çalışmasında, sağlıklı kontrollerle HBS'liler arasında fark tespit edilmemiştir (68). Farklı bir çalışmada dopamin metaboliti olan 3-orto-metildopa (3-OMD) düzeyinin yaş ve cinsiyet eşleşmeli kontrol grubu ile farklılık göstermediği fakat HBS'nin şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiş, şiddetli HBS semptomlarında 3-OMD seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (69). HBS ve dopaminerjik sistem ilişkisi dopaminerjik A11 nöronları ile de ilişkili olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir. Bu nöronlar hipotalamustaki uyku ile ilişkili nükleuslara yakın olarak bulunmakta ve spinal kordun dopaminerjik innervasyonunun tek kaynağını oluşturmaktadır (70, 71). Hayvan modellerinde HBS oluşturmak için bu alana lokal olarak 6-OH hidroksi dopamin (6-OHDA) enjekte edilmiş ve spinal

korddaki dopaminin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (72). İlginç olarak A11'in 6-OHDA ile hasarlanması santral sinir sistemindeki (SSS) demir depolarını tükettiği görülmüştür (73). HBS'nin patofizyolojik yorumlarının birçoğunda sipinal korda ayrı bir önem verilmektedir. Farklı çalışmalarda farklı nöroanatomik bölgeler için yorumlar yapılmıştır. HBS'de spinal kord ile ilişkili patofizyolojik süreç, sipinal kordun motor ve duysal bileşenlerinin aşırı uyarılması ile ilişkilidir (74-76). Bu uyarılmışlığın sipinal kordun kendisinden mi yoksa daha üst merkezlerden mi kaynaklandığı net olmamakla birlikte, UPBH'nin de direkt olarak sipinal korda üretildiğine dair tartışmalar mevcuttur (77, 78). Ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülen HBS ve UPBH için yürütülen bir fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmasında, UPBH esnasında bilateral serebellum ve beyin sapı ile kontralateral talamik aktivasyon olduğu bildirilmiştir (79). Farklı bir fMRI çalışmasında UPBH esnasında red nukleus, inferior olive ve serebellar nukleuslarda aktivasyon tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda spinoserebellar ataksi ile HBS sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (80, 81).

Opioid sistem ve HBS ilişkisi

Endojen opioid sistem de HBS patofizyolojisinde yer alabilir, opioid ilaçların HBS semptomlarında terapötik yanıtın yeterli olduğu bildirilmiştir (82-84). HBS' de endojen opioid eksikliğinin bazı kanıtları vardır. HBS hastalarının post-mortem çalışması, HBS talamusunda beta- endorfin ve met- enkefalin gibi endojen opioidlerin kontrollere kıyasla anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (85). HBS'de demir eksikliğinin dopamin ve opioid sistemleri nasıl etkilediğinin araştırıldığı bir çalışmada, demir eksikliğine maruz kalan dopaminerjik hücrelerin hayatta kalma oranının azaldığı, ancak opioid reseptör agonizminin dopaminerjik hücreleri hücre ölümünden koruduğu bildirilmiştir (86).

Glutaminerjik sistem ve HBS ilişkisi

HBS ile ilişkili uyku- uyanıklık ve uyarılma anormallikleri olduğu bilinmektedir, ancak bu anormallikleri dopamin veya demir ile ilişkilendirmek zordur. Anormal duyular ve yüksek uyarılma, HBS' nin önemli özellikleridir ve her

ikisi de, HBS semptomları ortaya çıktığında talamusu harekete geçirebilir. HBS olgularında talamustaki glutaminerjik aktivitenin manyetik rezonans spektroskopisiyle incelendiği bir çalışmada glutamaterjik aktivitenin kontrollere göre arttığı bildirilmiştir (87). Artan talamokortikal uyarılma, uyanıklığın artmasına ve evre 2 uykusunun azalmasına neden olabilir. Bu patofizyolojiye uygun olarak, glutamat salımını azaltarak, HBS semptomlarını rahatlatan ve uyku sürekliliğini arttıran gabapentin ve pregabalinin HBS semptomlarına etkinliğinin açıklanabileceği bildirilmiştir (88, 89).

Serotonerjik sistem ve HBS ilişkisi

Serotonin biyoyararlanımını arttıran ilaçlar HBS semptomlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (90). Geniş bir epidemiyolojik çalışmada, serotonin geri alım inhibitörü kullanımı ile HBS riskinin arttığı tespit edilmiştir (91). HBS' de serotoninin patofizyolojik rolü nadiren incelenmiştir. Pons ve medullada serotonin taşıyıcısı, HBS ve kontrol grubunda benzer olmasına rağmen, serotonin taşıyıcının azalması HBS semptomlarının şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (92). Bu veriler, beyin sapındaki serotonerjik nörotransmisyon artışının, striatal dopaminerjik nörotransmisyon ve spinal motor ve duyuşal nöronların aktiviteleri üzerindeki modülasyonlarla HBS' yi daha da kötüleştirebileceği hipotezini desteklemektedir.

Hipoksi ve HBS ilişkisi

Periferik hipoksinin HBS ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada uzamış immobilizasyon sonrası olguların bacaklarında ölçülen kısmi oksijen basıncının HBS olgularında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (93). Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α), hipoksiye hücrel ve gelişimsel yanıtı düzenleyen transkripsiyon faktörü HIF-1' in bir alt-birimidir (11). HBS ve kontrol gruplarının substantia nigra dokusunun immünohistokimyasal analizlerinin yapıldığı bir çalışmada HBS olgularında HIF-1 α ' nın arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda tirozin hidroksilaz düzeylerinin de yükseldiği bildirilmiştir (67). Tirozin hidroksilaz aktivitesi için demir gerekmektedir fakat HBS' deki tirozin hidroksilaz aktivitesindeki artış, demir eksikliğine rağmen ortaya çıkar. Bu durum tirozin hidroksilaz gen promoter

bölgesinin hipoksiye cevap veren bir yapı içermesinin ve buna bağlı olarak tirozin hidroksilazın artan gen ekspresyonu ile açıklanabilir (94).

İnflamasyon ve HBS ilişkisi

Dopaminerjik fonksiyonun etkilenmesi ve demir eksikliği, HBS etiolojisinin en yaygın teorileridir. Bu konuda literatürde birçok çalışma bulunabilmesine rağmen, sistemik inflamasyon ve HBS arasındaki ilişki sadece son yıllarda incelenmiştir. İrritabl bağırsak sendromu ve aşırı ince bağırsak bakteriyel çoğalmasının tespit edildiği hastalarda HBS prevelansının arttığı bildirilmiştir (95). Diğer inflamatuvar hastalıklar da HBS ile ilişkilidir. HBS' nin sistemik lupus eritematozuslu kadınlarda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir, ayrıca obeziteninde de HBS için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (12). Yine romatoid artrit ve multiple sklerozda HBS prevevalnsının yüksek olduğu bildirilmiştir (96, 97). İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte olmuş hastalarda, genel popülasyona göre HBS için anlamlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları bildirilmiş ve yine başka bir kronik inflamatuvar hastalık olan hepatit C' nin nörolojik bir komplikasyonu olarak HBS gözleendiği bildirilmiştir (98, 99).

Genetik ve HBS ilişkisi

HBS ikiz çalışmalarıyla % 54 ve % 83 arasında ailesel kalıtılabildiği bildirilmiştir (100). HBS' deki pozitif genetik bulgular, ailesel bağlantı ve genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından gelmiştir. Farklı popülasyonlar ve çalışma grupları HBS ile ilişkili spesifik genleri tanımlamıştır. HBS' nin varlığı ile ilişkili olan genler BTBD9, MEIS1, PTPRD, MAP2K5, SKOR1 ve TOX3' ü içerir (101).

Periferik Sinir Sistemi ve HBS ilişkisi

HBS' nin amiloid nöropati, kriyoglobulinemik nöropati, Charcote-Mary Tooth tip-2, aksonal nöropati ve subklinik duysal nöropati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (102-106).

NT pro CNP

C -tip natriüretik peptit (CNP) atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) ile birlikte natriüretik peptit (NA) ailesine aittir (14, 107, 108). ANP ve BNP çoğunlukla kardiyak hormonlar olarak işlev görürler (15). CNP bir prekürsör pro-CNP proteini olarak sentezlenir ve pro-CNP' nin biyolojik olarak aktif hormon CNP' ye dönüşümü hücre içi endoproteaz furin tarafından gerçekleşir (109). CNP güçlü bir nöropeptiddir (110, 111), kemirgen hipokampal CA1-3 hücrelerinden, beynin çeşitli bölgelerinden, damar endotelinden, limbik kortexten ve endopiriform nukleusdan salgılanır (112, 113). İnsan serebral yapısında da kemirgenlerle benzer şekilde CNP tespit edilmiştir (16). CNP büyüme hormonu gibi fonksiyon görür (14, 107, 108). Nitrik oksit ve prostasiklinin gibi endotelial hiperpolarize edici faktör (EDHF) olduğu varsayılmıştır (114, 115). CNP' nin anti-fibrotik (116, 117) ve endotel hücreleri üzerinde yaygın olarak anti-inflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir (118), Genel olarak, üç tip reseptör, NPR (Natriüretik peptid reseptör) 1, 2 ve 3, natriüretik peptitlerin etkilerine aracılık eder (119-121). CNP, NPR 2 veya NPR 3 aracılığıyla hem nöronal hem de vasküler hücrelere etki eder (122-125). CNP NPR 3' üzerinden kan damarı duvarının bütünlüğünü koruyabildiği ve CNP' nin fonksiyon bozulması ile endotel fonksiyonunun etkilediği bildirilmiştir (126, 127). CNP / NPR 2 sisteminin, cGMP' ye bağlı protein kinaz 1 (cGMP-PrkG1) yolunun aktivasyonu ile dorsal kök ganglionunda duyuşal nöron gelişimini kontrol ettiğı (128, 129) ve gelişmekte olan beyindeki nörojenezini düzenlediğı bildirilmiştir (130). CNP' nin nöroprotektif etkisinin olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (131, 132). Farklı bir çalışmada CNP'nin NPR 2'yi aktive ederek cGMP'yi (siklik guanozin monofosfat) artırdığı ve dorsal kök giriş bölgesindeki duyuşal nöronların dallanmasında ve nöronal devre oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (14). Normal bir dallanma bilgi dağıtımı ve entegrasyonu için önemlidir (133, 134). CNP yolu aktivitesi, tirozin hidroksilazı eksprese eden nöronlar dâhil olmak üzere, subtalamik çekirdeklerde ve bazal ganglionlarda dopaminerjik nöronlarla ilişkilidir (135, 136).

Amino terminali pro-C-tipi natriüretik peptit (NT-proCNP), C-tipi natriüretik peptit öncüsünün N-terminal fragmanıdır. Pro-CNP' nin bölünme ürünü olan NT-pro-CNP, insan plazmasındaki eş değeri miktarda CNP ile sirküle eder ve CNP

biyosentezinin daha güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir (137). BOS'taki CNP seviyesinin serum NT proCNP seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(138). NT-proCNP beyin, kalp ve endotelyal hücrelerde baskın olan daha kararlı ve konsantre bir CNP dir (111).

2.5. Ayırıcı Tanı

HBS'ye benzer hastalıkların iyi bilinmesi tanı ve tedavi başarısı için önemlidir. HBS'ye benzeyen durumlar 4 ana başlığa ayrılabilir (**Tablo-3**).

Tablo 3. HBS'ye benzeyen durumlar (139)

<u>Anormal huzursuzluk ile mevcut olanlar</u>	<u>Kombine olağandışı motor aktivite ve bacak rahatsızlığı veya ağrı ile başvurular</u>
• Akathisia -Nöroleptik kaynaklı -Merkezi sinir sistemi dejeneratif veya bulaşıcı hastalık ile ilgili • Anormal kas aktivitesi bozuklukları -Myokymia -Miyoklonus -ortostatik tremor -Ortostatik miyoklonus • Anksiyete / depresyon • Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu • Otururken ortostatik hipotansif huzursuzluk • Bacak basmakalıp bozukluğu	• Gece bacak krampları da dâhil olmak üzere ağrılı kas krampları • Ağrılı bacaklar ve hareketli ayak sendromu • Kas ağrısı-fasikülasyon sendromu • Kramp-fasikülasyon sendromu • Causalgia-distoni sendromu • İntermittan klaudikasyo
<u>Gece bacak rahatsızlığı veya ağrı ile başvurular</u>	<u>Nöktürnal hipermotor aktivitesi ile başvurular</u>
• Büyüme ağrıları • Küçük lif nöropatileri • Venöz staz-varisli damarlar • Myalji • Artrit • Radikülopati • Delüzyonel parazitoz	• Ritmik hareket bozukluğu • Periyodik ekstremite hareketi bozukluğu • Hipnagojik ayak titremesi • Alternatif bacak kas aktivasyonu • Hipnik jerkler • Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus

Akatizi

Bu durum HBS ile karıştırılabilir, ancak birçok farklı özelliği vardır. Akatizi 20. yüzyılın ikinci yarısında nöroleptiklerin önemli bir yan etkisi olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum akut, kronik veya tardif olabilir ve nöroleptiklerin geri çekilmesi ile ilişkili olabilir. Motor ve içsel huzursuzluk şekline iki temel klinik bileşen vardır. Hastalar kendilerini anksiyöz, gergin, kilitlenmiş ve kaskatı bir şekilde hissedebilirler. Bu içsel huzursuzluk hissi hareket etmeyle ortadan kaldırılmaya çalışılır. Akatizideki motor rahatsızlık; vücut sallanma hareketleri, bir yöne ilerleme, ayakta sabit durma yeteneğinin olmaması, ritmik/aritmik ve simetrik/asimetrik istemli ekstremiteler hareketleri şeklinde olup motor rahatsızlık en çok gündüzleri olur. Muayenede ekstrapiramidal belirtiler saptanır ve antikolinergikler ile yapılan tedaviye iyi cevap verir (40).

Esansiyel Miyoklonus

Bu durum HBS'ye benzeyebilir ve tanı zorluğuna neden olabilir. Esansiyel miyoklonus genellikle yaşamın ilk veya ikinci on yılında görülür. Hareketler, senkron/asenkron, simetrik/asimetrik, jeneralize/fokal, ritmik/aritmik olarak görülebilen ani, şok benzeri kas kasılmalarından oluşur. Ekstremiteleri hareket ettirme dürtüsü yoktur. HBS gibi günün ileri saatlerinde veya hareketsizlik halinde ortaya çıkma yoktur (140).

Hipnik Jerkler

Bu hareketler düşme ilüzyonları ve canlı rüyalarla ilişkili olarak vücudun tümü veya bir kısmını içine alan ani ortaya çıkan jerkler şeklindedir.

Ağrılı Bacaklar ve Hareketli Ayak Parmakları Sendromu

Ağrılı bacaklar ve hareketli ayak parmağı sendromu (PBHTS), ayaklarda ya da ayakların alt kısmında ağrı (derin ağrı ya da çekilme) ile birlikte fleksiyon, ekstansiyon, abduksiyon ve adduksiyondan oluşan ayak parmaklarının spontan, amaçsız ve istemsiz hareketleriyle karakterizedir. Ayak parmaklarının hareketleri,

HBS' de belirtilenden farklı olarak ağrıyı hafifletmez. Hareketler günün ileri saatlerinde yoğun değildir.

Kas Ağrısı / Fasikülasyon Sendromu

Bu nadir durum, gece boyunca sık görülen kramp, fasikülasyon ve ağrı ile karakterizedir, yoğun egzersiz, anksiyete veya kahve tüketimi ile kötüleşir (141). Hastalar bacakların huzursuzluğundan şikâyet edebilirler, ancak semptomlar hareket ile düzelmez.

Causalgia-Distoni Sendromu

Bacaklarda distonik kas spazmlarının olduğu, sonrasında kollarında etkilendiği, nadir bir durumdur ve sirdadyen özellik yoktur (142).

Miyokimi

Miyokimi benign fasikülasyonlara benzeyen, ancak daha regüler ritmik kasılmalardır. Elektromiyografide regüler ikili veya üçlü motor ünit potansiyel grupları izlenmesi tipik özellikleridir. Uykuda devam edebilir, sıklıkla yüzde görülür, ponsu etkileyen lezyonlara bağlı ortaya çıkar. Sirkadyen özelliği yoktur.

Bacak basmakalıp bozukluğu

Bu durum çok iyi tanımlanmamıştır ve sıklıkla otururken olan, ayak parmaklarında 1- 2 Hz ritmik fleksiyon-ekstansiyon hareketleri izlenir. Hareketler saniyelerden saatlere kadar sürebilir ve ayakta dururken veya yürürken devam edebilir. Hareket gün boyunca olabilir, sirkadiyen özellik yoktur (143).

Ortostatik Hipotansif Huzursuzluk

Ortostatik hipotansiyon ile karakterize, otonom yetmezliği olan hastalarda ayrı bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır, sadece oturma pozisyonunda ortaya çıkan geçici olarak bastırılabilen bacak hareketleridir (144).

Ortostatik Tremor

Ortostatik tremor, bacakların titremesiyle karakterize, ayakta durma sırasında olan saniyelerle dakikalar arasında değişen klinik durumdur. Huzursuzluk hissi ve hareketle rahatlama HBS' ye benzer, fakat sirkadiyen özellik yoktur ve uzanmayla tremor düzelir (145).

İntermittan Klaudikasyo

Periferik vasküler hastalıktan kaynaklanan bu durumda, hastalar yürüme sırasında bacaklarda ağrı ve disesteziiden yakınır. Ancak dinlenme sırasında ya da yatmayla rahatlama HBS semptomlarından tamamen farklı olduğunu gösterir. İntermittan klaudikasyoda, harekete geçmek için bir dürtü yoktur ve sirkadiyen bir düzen yoktur.

Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu ve Büyüme Ağrıları

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu olan hastaların bazıları bacak parestezisi ile başvurmaktadır. Bu durum çocukluk başlangıçlı HBS' nin bir alt grubu olabilir. Bu hastalarda gece motor aktivitesi vardır ve polisomnografik çalışma bu hastaların çoğunda artmış UPBH indeksi gösterebilir. Bacaktaki rahatsızlıktan ötürü hareket etme ihtiyacı bulunması, huzursuz bacak sendromunu dikkat eksikliği hiperaktivite sendromundan ayırır. Bununla birlikte durum daha karmaşıktır, çünkü huzursuz bacak sendromu olan olgularda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu normal olgulardan daha sık görülmektedir (18). Büyüme ağrıları teşhisi konan birçok çocuk, HBS' nin erken belirtilerine sahip olabilir ve HBS' nin çocukluk çağındaki formu olabileceği bildirilmiştir, büyüme ağrıları olan bir hasta alt grubunda DEHB belirtileri izlenmiştir (146, 147). Büyüme ağrıları durumunda ağrılı semptomlar hareket yerine masaj ile rahatlatılabilir. Bununla birlikte, bazı büyüme ağrıalarının bir HBS formu veya yetişkin HBS' ye bir öncü olduğu görülmüştür (146).

Romatizmal Bozukluklar

Bacaklardaki ağrı ve rahatsızlık nedeniyle, artrit bazen HBS'yi taklit edebilir.

Bununla birlikte, semptomlar eklemlere lokalizedir ve HBS semptomlarının aksine, herhangi bir sirkadiyen patern olmadan hareket ve yürüme ile şiddetlenir.

2.6. Tedavi

HBS tedavisinde amaç semptomları ortadan kaldırmak ya da azaltmak, uyku bozukluğunu, gündüz yorgunluğu azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tedavide farmakolojik, non-farmakolojik seçeneklerden ve sekonder HBS hastalarında sebebe yönelik tedavi yaklaşımlarından faydalanılır.

Sekonder HBS tedavisi

En sık sekonder HBS sebebi demir eksikliği olup, bütün vakalarda demir deposunu araştırmak gerekmektedir. Serum ferritin seviyesi demir eksikliğinin en iyi göstergesidir ve demir replasmanına serum ferritin seviyesi 50µg/L yi geçinceye kadar devam edilmelidir (148). Nöropatili hastalarda HBS semptomları primer hastalığın tedavisi ile ancak düzelmektedir. HBS, özellikle yaşlı bireyler veya hamilelerde, bazen vitamin B12 ve folik asit eksikliği ile birlikte görülmektedir. Bu hastalarda eksik minerallerin replasmanını yapmak gerekmektedir (42). Birçok ilaç huzursuz bacağı tetikleyebilir veya semptomlarda artışa neden olabilir. Bu ihtimal göz önünde bulundurularak hastanın farmakoterapisi incelenmelidir.

Primer HBS tedavisi

Orta ve ağır şiddette semptomları olan HBS hastalarında farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. HBS'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar farklı farmakolojik sınıflara aittir; dopaminerjik ajanlar, opioidler, benzodiazepinler ve antiepileptikler. Hastalar, tedavi sürecinin ömür boyu sürebileceği konusunda bilgilendirilmeli ve kişi için en etkin efektif doz bulunmalıdır.

Farmakolojik Tedavi:

Levodopa

Levodopa HBS'nin gece semptomlarının tedavisinde etkilidir ve kontrollü çalışmalarda idiyopatik formda ve üremik hastalarda uykunun kalitesini subjektif ve objektif olarak artırdığı gösterilmiştir (149-151). Levodopa kısa etkili bir ilaçtır ve hafif düzeydeki ve semptomları aralıklarla ortaya çıkan, devamlılık göstermeyen hastalarda uygundur. Yavaş salınımlı Levodopa ve standart Levodopa kombinasyonu tek başına levodopa tedavisine göre üstündür (152, 153). Levodopa etkisinin hızlı başladığı ve bittiği bilinmektedir (154). Bu nedenle yan etkiler sık görülmektedir. levodopa + benserazid ile yapılan bir çalışmada hastaların %40'ında bir yıl içinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli 'augmentasyon' gelişmiştir (155). Bulantı ve sersemlik hissi levodopa tedavisinin diğer minör yan etkileridir.

Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistlerinin birçoğunun etkinliği placebo kontrollü, çift-kör çalışmalarda gösterilmiştir. L-dopa tedavisinin uzun dönem yan etkileri nedeniyle, HBS tedavisinde ilk tercih olarak dopamin agonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Dopaminerjik yan etkiler (ör: hipotansiyon, bulantı) nedeniyle dopamin agonistleri düşük dozda başlanıp yavaş bir titrasyonla artırılmalıdır.

Pramipexol

Nonergo dopamin agonistidir. HBS semptomlarında ciddi düzelme sağlanmıştır. 12 haftalık takibin yapıldığı bir çalışmada 0.25, 0.50 ya da 0.75 mg, günde tek doz Pramipexol ile HBS semptomlarında belirgin düzelmeler elde edilmiştir (156).

Ropinirol

Non-ergo dopamin agonistidir ve HBS'de etkindir (157, 158).

Tablo 4. Dopamin Agonistleri için min-max dozlar (159)

	Başlangıç Dozu	Maksimum Doz
pramipeksol	0.125 mg / gün	0.75 mg / gün
ropinirol	0.25 mg / gün	4 mg / gün

Opiyatlar

Opiyatlar bir tedavi seçeneği olarak Willis tarafından 1684'ün başlarında tanımlanmıştır (160). Oxycodone 15,9 mg ortalama dozda duysal ve motor huzursuzluğu azalttığı ve gün içinde görülen semptomları düzelttiği bildirilmiştir (83). Opiyatlarla yapılan bir çift-kör çalışmada, Oxycodone'a göre daha düşük potensli olan düşük doz dextropropoxyphene kullanılmış ve Levodopaya göre daha az etkin olmasına karşın HBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (151). Bağımlılık riski düşüktür. Nadir de olsa opiyatların kronik kullanımı ile uyku apnesinin ortaya çıkabileceği ya da var olan apnelerin artabileceği unutulmamalıdır (161).

Alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) ligandları ve Antikonvülzanlar

HBS tedavisinde kullanılan üç $\alpha 2\delta$ ligandı mevcuttur; gabapentin, enakarbil ve pregabalin (162). Gabapentin özellikle ağrılı semptomlarda, ağrılı periferik nöropati veya ilişkisiz kronik ağrı sendromları olan hastalarda tercih edilebilir (163). Gabapentin analogu pregabalini, pramipeksol ve plasebo ile karşılaştıran 52 haftalık randomize çift kör çalışmada hastalara günlük 300 mg pregabalin, 0,25 ya da 0,5 mg pramipeksol, ya da 12 haftalık plasebo ardından 40 hafta bu iki tedaviden biri verilmiştir. Pramipeksolda %6,6-9, pregabalinde %1,7 oranında semptom artışı saptanmıştır. Ayrıca pregabalin, 0,25 mg dozundaki pramipeksoldan daha etkili bulunmuştur. Pregabalin erken dönem tedavide pramipeksola oranla artmış intihar düşüncesi, sersemlik hissi, şuur bulanıklığı ve kilo artışı ile ilişkili olsa da semptom artışı açısından daha düşük risk taşıdığından ilk basamak HBS tedavisinde avantajlıdır (164). HBS hastalarında Karbamazepin ile yapılan ilk kontrollü çalışmada, %50 oranında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (165). Antikonvülzanlardan Karbamazepin'in etkinliği daha sonra yapılan 174 hastalık çift-kör düzenekli bir çalışmada gösterilmiştir (166). 200 mg yavaş salımlı Levodopa, 600 mg yavaş

salınlı Valproik Asit ile karşılaştırıldığında, her iki medikasyonun da etkili olduğu ve etkinliklerinde belirgin bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (167).

Tablo 5. HBS’de $\alpha_2\delta$ ligand önerilen dozları (159)

$\alpha_2\delta$ ligandları	65 yaştan küçük	65 yaştan büyük	Efektif günlük doz
Pregabalin	75 mg	50 mg	150–450 mg
Gabapentin	300 mg	100 mg	900–2400 mg

Benzodiyazepinler

Klonazepam, HBS hastalarıyla yapılan çeşitli çalışmalarda etkili bulunmuştur (168-171). Klonazepam (1 mg/gün) ve Temazepam’ın (30 mg/gün) karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki tedavi grubunda da benzer etkinlik düzeyleri elde edilmiş ve her ikisinin de HBS’de etkin oldukları gösterilmiştir (169, 172).

Tablo 6. HBS’de tedavi seçimini etkileyen faktörler (173)

Ajan seçimini etkileyen faktör	Tedavi seçimi
Gündüz semptom varlığı	Tercihen uzun etkili bir ajan veya Günde iki kez kısa etkili bir ajan
Uyku bozukluğu/ şiddetli insomnia	$\alpha_2\delta$ ligand
Gebelik	Demir preparatları
Böbrek yetmezliği	Renal olarak atılmayan bir ilacı seçin veya renal atılan ilaçların dozunu azaltın
Düşen riski	Dopamin reseptörü agonisti
Ağrılı huzursuz bacaklar	$\alpha_2\delta$ ligand
Dürtü kontrol bozukluğu öyküsü	$\alpha_2\delta$ ligand
Alkol veya madde bağımlılığı geçmişi	Dopamin reseptör agonisti veya $\alpha_2\delta$ ligand
Çok şiddetli HBS semptom varlığı	Dopamin reseptörü agonisti
Aşırı kilo, metabolik sendrom	Dopamin reseptörü agonisti
Komorbid depresyon	Dopamin reseptörü agonisti
Komorbid anksiyete bozukluğu	$\alpha_2\delta$ ligand
Çoklu ilaç kullanım varlığı	Hepatik metabolize olmayan ilacı seçin
Semptomatik UPBH	Dopamin reseptörü agonisti

Non-Farmakolojik Tedaviler: Alkol, kafein ve sigara kullanımından kaçınma, yürüyüş, bacak germe egzersizleri yapmak, düzenli bir uyku siklusu, bazı gevşeme teknikleri (vibrasyon, masaj, biyofeedback, yoga veya meditasyon), akupunktur, bilişsel davranışçı terapi, sallanan sandalye kullanımı gibi non-farmakolojik yaklaşımlar etkili bulunmuştur (174, 175).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif vaka-kontrol çalışmasıdır ve Ocak 2018- Temmuz 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onaylandı ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışmanın tüm aşamalarında Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu. Nöroloji polikliniğine bacalarda ağrı, uyuşma, yanma, sızlama, huzursuzluk yakınmaları ile başvuran 241 hastanın detaylı anamnezleri alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı ve IRLSSG (31) kriterlerine göre hazırlan anket formları (EK-1) uygulandı. 18-45 yaş arası HBS tanısı alan 146 hastaya laboratuvar tetkikleri (hemogram, karaciğer, böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyonları, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve D- vitamini düzeyleri) yapıldı. Sekonder HBS (gebeler, demir eksikliği anemisi olanlar, folik asit ve D-vitamini eksikliği olanlar, serebrovasküler hastalık, demiyelinizan-dismiyelinizan hastalık, primer-sekonder kas hastalığı, kas-kavşak hastalığı, epilepsi, parkinsonizm, mononöropati, polinöropati, radikülopati, pleksopati gibi akut-kronik nörolojik hastalığı olanlar, diyabetes mellitus tip 1-2, tiroid, paratiroid bozukluğu gibi endokrin hastalığı olanlar, akut-kronik böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer hastalığı olanlar, onkolojik hastalıklar ve tedavi öyküsü olanlar, romatoid artrit, sjögren, Behçet hastalığı ve sistemik lupus eritematozis gibi romatolojik hastalığı olanlar, primer psikiyatrik hastalığı olanlar) olan 68 hasta, son 6 ay içinde cerrahi öyküsü olan 4 hasta, herhangi bir sebeple belirtilen ilaçları (anti-epileptik, anti-depresan, beta-bloker, non-steroid anti-inflamatuar, dopaminerjik ilaçlar, dopamin antagonisti, pregabalin, gabapentin) kullanan 12 hasta ve anemi olmadan serum demir ve/veya ferritin seviyesi düşük olan 17 hasta çalışmaya dâhil edilmedi. 45 idiyaopatik HBS hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastalara sosyo-demografik veri formu (EK-2) ve IRLSSG tarafından belirlenen hastalık şiddet skalası (176) (EK-3) uygulandı. IRLSSG tarafından belirlenen hastalık şiddet skalası HBS semptomlarının sıklığını ve şiddetini sorgulamaya yönelik her biri 0-4 arasında derecelendirilen 10 sorudan oluşur ve toplam puanı 0-40 arasında değişmektedir. 0-10 puan hafif, 11-20 puan ılımlı, 21-30 puan şiddetli, 31-40 puan arası çok şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalardan uyku latansı 30 dakikadan uzun olanlar ve uykuyu sürdürme bozukluğu

olanlar (4'ten fazla uyanma) uyku bozukluğu olarak kayıtlıdır. Hasta sayısına eşit, sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu, sosyo-demografik veri formu uygulandı. Hasta grubunda değerlendirilen laboratuvar parametreleri çalışıldı ve her iki gruptan NT pro-CNP çalışılmak üzere serum örnekleri alındı.

Serum Örneklerinin Alınması

Serum örnekleri, her iki gruptan sabah açlık halinde, oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak alındı. Örnekler oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de, 15 dakika santrifüj edildi ve -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Biyokimyasal Analiz Serum örneklerinde NT-proCNP düzeyleri USCN marka (Kat No: CEC673Hu, Wuhan USCN Business Co., Ltd., Wuhan, China) marka kitle üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA (Enzim Linked İmmuno Sorbent Assay) okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin intra-assay coefficient of varyasyon (CV) değeri %10'un, inter-assay CV'si %12'nin altında idi.

İstatistiksel Değerlendirme

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı D'Agostino Pearson testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ile standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca ile aralık olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler (yaş, hemoglobin, üst ekstremitelerde semptom varlığı, uyku bozukluğu, en az bir akrabasında benzer hastalık varlığı, demir ve ferritin seviyeleri) ikili gruplar için bağımsız t testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı (NT pro- CNP seviyeleri). Nominal değişkenler (cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim düzeyi, ekonomik durum) ki kare testi ile karşılaştırıldı. Numerik parametreler arasındaki korelasyonun analizi için

Pearson korelasyonu kullanıldı (demir ve NT pro-CNP seviyeleri, ferritin ve NT pro-CNP seviyeleri, HBS semptom şiddeti, hastalık süresi ve NT pro-CNP seviyeleri). İki yönlü p değeri $<0,05$ 'ten küçük olan analizler anlamlı olarak kabul edildi. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler Medcalc istatistik programı (ver. 12, Ostend, Belçika) kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 45 HBS'li hastanın ve 45 sağlıklı kontrol grubunun sosyo-ekonomik özellikleri, laboratuvar parametreleri, NT pro- CNP düzeyleri ile hasta grubunda uyku bozukluğu varlığı, ailede benzer hastalık varlığı, hastalık süresi, semptomların zamanla değişimi, üst ekstremitelerde semptom varlığı ve hastalık şiddeti ile NT pro-CNP seviyeleri arasındaki istatistiksel ilişki araştırıldı. Hastaların yaş ortalaması $36,5 \pm (10,6)$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $34,3 \pm (7,8)$ yıl olarak tespit edildi ve her iki grubunun arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,279$). Hasta grubu 20 erkek, 25 kadın, kontrol grubu 21 erkek, 24 kadın cinsiyetten oluşmaktaydı ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmedi ($p=0,998$). Hasta ve kontrol grupları arasında medeni hal, meslek dağılımı, eğitim düzeyi ve ekonomik durum gibi sosyo-demografik özellikler arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo-7). Her iki grup arasında hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi, fakat serum demir, demir bağlama kapasiteleri ve NT pro-CNP arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. Serum demir ve demir bağlama kapasiteleri kontrol grubunda daha yüksekti. Yine hasta grubunda NT pro-CNP düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo-7).

Tablo 7. HBS ve kontrol grubunda sosyodemografik veriler ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

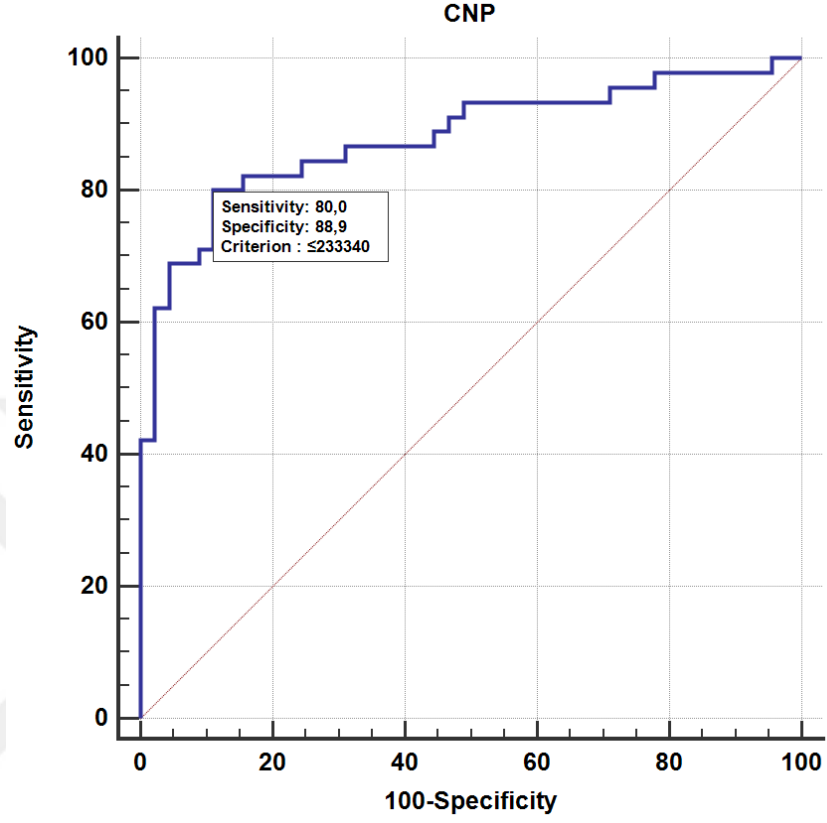
	HBS (n=45)	Kontrol (n=45)	p değeri
Yaş, ortalama $\pm$ SS	36,5 $\pm$ 10,6	34,3 $\pm$ 7,8	0,279
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	20 (44,4)	21 (46,7)	0,998
<i>Kadın</i>	25 (55,6)	24 (53,3)	
Medeni Hal			
<i>Evli</i>	35 (77,8)	33 (73,3)	0,806
<i>Bekâr</i>	10 (22,2)	12 (36,7)	
Meslek			
<i>Ev hanımı</i>	14 (31,1)	11 (24,4)	0,882
<i>Memur</i>	8 (17,8)	10 (22,2)	
<i>Sağlık Çalışanı</i>	7 (15,6)	5 (11,1)	
<i>Öğrenci</i>	6 (13,3)	7 (15,6)	
<i>Diğer</i>	10 (22,2)	12 (26,7)	

Tablo 7. (Devamı)

Eğitim Düzeyi			
<i>Eğitimsiz</i>	9 (20,0)	7 (15,6)	
<i>≤8 yıl eğitim</i>	7 (15,6)	11 (24,4)	0,747
<i>8-12 yıl</i>	9 (20,0)	8 (17,8)	
<i>>12</i>	20 (44,4)	19 (42,2)	
Ekonomik Durum			
<i>Düşük</i>	19 (42,2)	17 (37,8)	0,634
<i>Orta</i>	10 (22,2)	14 (31,1)	
<i>Yüksek</i>	16 (35,6)	14 (31,1)	
Hemoglobin (g/dL) ortalama ±SS	14,2±2,1	14,6±1,5	0,419
Serum demir (ug/dL) ortalama ±SS	61,2±41,4	79,6±35,1	0,025
Demir Bağlama Kapasitesi (ug/dL) ortalama ±SS	295,4±90,9	260,7±71,8	0,047
Ferritin (mg/L) ortalama ±SS	57,9±98,2	52,7±59,9	0,753
NT pro- CNP (pg/ml), ortanca (aralık)	110,1 (23,1–876,1)	576,9 (100,9–1012,6)	<0,001

HBS olgularının %84.4'ünde (n=38) uyku latansında uzama (≥ 30 dk) ve/veya uykuyu sürdürmede (4'ten fazla uyanma) problem olduğu tespit edildi. %44,4'ünde (n=20) benzer yakınmaların kolda da olduğu öğrenildi. Yine olguların %40'ında (n=18) en az bir akrabasında benzer yakınmasının olduğu öğrenildi. Semptomların ortalama 3.2 ± 1.37 yıl olduğu tespit edildi. Yine hastalık süresi ile NT pro-CNP seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r: -0.233$, $p: 0.123$). Hasta ve kontrol gruplarında demir ve NT pro-CNP seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (sırayla $p: 0.850$, $p: 0.464$). Hasta ve kontrol gruplarında ferritin ve NT pro-CNP seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (sırayla $p: 0.715$, $p: 0.548$). Olguların %17,8'inde semptomların orta şiddette olduğunu, %62,2'sinde ciddi, %20'sinde ağır şiddette olduğunu tespit ettik. Semptomların hafif olduğunu söyleyen olgumuz yoktu. Hastalık şiddeti ile NT pro-CNP seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r: -0.233$, $p: 0.123$). Hasta ve kontrol grubunun ayrımında NT pro-CNP seviyesinin öngörücü etkisi incelendi. Hasta

ve kontrol grubunun ayırımında eğri altı alanı (EAA) 0,862, NT pro-CNP cut off değeri 233,34 pg/ml idi. Sensivite % 80, spesifite %88,9 idi (Şekil 1).



Şekil 1. ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

HBS'lilerin yaş ortalaması 36,5 yıldır ve kadın olgu sayısı daha fazlaydı. Ayrıca olguların %44,4'ünde bacaklardaki semptomların haricinde kolda da semptomların olduğunu ve %40'ında en az bir akrabasında benzer yakınmaların olduğunu tespit ettik. Semptomları ciddi ve ağır olanların oranını %82,2 ve uyku bozukluğu varlığını %84,4 olarak tespit ettik.

HBS'nin cinsiyetle ilişkisini inceleyen çalışmaların birçoğunda kadınlarda HBS prevalansının erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (177). Prevalans çalışmalarında olguların çoğunluğunun 30-40 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir (178). Semptomların bacaklar haricinde yaklaşık %36'sında koldada görülebildiği (3) ve yine olguların yaklaşık %50'sinde en az bir akrabasında benzer öykünün olduğu bildirilmiştir (179). Hastaların %85'i uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte zorlanmaktadır (30). Semptomları orta-çok ciddi olan olguların oranında %97,2 olarak bildirilmiştir (180). Çalışmamızda elde ettiğimiz demografik ve klinik sonuçlar literatür ile uyumluydu.

NT pro-CNP, demir ve ferritin seviyeleri ile HBS ilişkisi araştırıldığında, HBS grubunda demir seviyeleri düşük, demir bağlama kapasiteleri daha yüksek iken ferritin seviyeleri her iki grup arasında farklı değildi, yine serum NT pro-CNP düzeyleri HBS grubunda daha düşüktü. Fakat NT pro CNP seviyesi HBS şiddeti ile korele değildi. Demir ve ferritin seviyeleri ile NT pro-CNP arasında anlamlı korelasyon yoktu. Serum NT pro CNP seviyesinin cut off değeri cut off değeri 233,34 pg/ml, sensitivite % 80, spesifite %88,9 idi.

HBS' nin etyolojisi ve patogenezi hala belirsizdir (181). HBS patofizyolojisinde lokal beyin demir düzeyinin önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir, ancak mekanizma hala belirsizdir. Beyindeki demirin etkisiyle ilgili biyokimyasal çalışmalar, demir içeren çeşitli proteinlerin, oksidatif fosforilasyon, oksijen taşınması, miyelin üretimi ve nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizması gibi çeşitli süreçlere dahil olduğunu göstermiştir (51). HBS' li hastaların önemli bir yüzdesi intravenöz demir tedavisine cevap verir (182, 183) ve hayvan modellerinde ve

insanlarda patofizyoloji çalışmalarında HBS' de demir eksikliği hipotezini destekler (8). Her ne kadar serum demir eksikliği HBS ile ilişkilendirilmiş olsa da, düşük serum ferritini idiyopatik HBS' li erişkin hastalarda kontrollerle karşılaştırmalı çalışma sayısı yeterli değildir (2). Serum ferritin düzeylerinin idiyopatik HBS ile kontrol grubu arasında fark olmadığı, ve yine HBS şiddeti ile serum ferritin düzeyleri arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (184). Çalışmamızda HBS'li olgularda serum demir seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktü ve ferritin seviyelerinin arasında fark yoktu. Tespitlerimiz literatür ile uyumluydu.

HBS'de dopaminerjik fonksiyonun bozulması yaygın bir şekilde kabul edilmekle birlikte (185) hipoksinde rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek rakımda yapılmış çalışmalarda HBS sıklığı ve şiddetinin arttığı tespit edilmiştir (186). Hipoksik bir ortamda bırakılmış HBS olgularında periyodik bacak hareketlerinde artış izlenmiştir (187). HBS'de hücre içi demir, nitrik oksit ve adenosin düzeyleri ile ilişkili olarak hipoksik yolun aktive olduğu kabul edilmektedir (188). Hipoksi ile indüklenen faktör 1-alfanın (HIF 1-a) aktivasyonu serebral mikrovasküler endotelde kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığı bildirilmiştir (189). Yani endotel hasarı ile HIF 1-alfa yüksekliği ilişkilidir. Otopsi çalışmasında HBS'li olguların substansia nigralarında HIF 1-alfa seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Farklı bir çalışmada HBS'li olguların beyin omurilik sıvılarında kontrol gruplarına göre hipoksi ile yükselen beta hemoglobinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (190). Daha önce NT pro-CNP ile HBS arasındaki ilişkiyi açıklayan klinik veya deneysel çalışma bildirilmemiştir. Fakat farklı serebral yapılardan ve endotel dokudan salgılandığı bilinen bir nöropeptid olan CNP'nin HBS patofizyolojisinde rolü olabilir. Hipoksik mekanizmanın vasküler endotel hücre hasarı ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, endotelden salgılandığı bilinen CNP'nin santral üretimi azalmış olabilir ve buda daha önceki çalışmalarda (138) bildirilen periferik NT pro-CNP seviyelerinin düşük seviyelerini açıklayabilir. Yine tespitimiz hipoksik mekanizmanın varlığını destekleyebilir.

HBS motor ve duyuşal semptomlara dayanan bir hastalıktır ve omuriliğin dorsal kısmının duyuşal nöronlarında sinyal işlenmesi ile ilişkilidir (191). Duyuşal ve motor semptomların oluşmasında dopaminerjik yolların etkili olduğu

savunulmaktadır (192). Duyusal nöronlarda sinyal işlenmesini etkileyen bir süreç HBS semptomlarını ortaya çıkarıyor olabilir. Bazı çalışmalarda duyusal nöronun gelişiminde CNP'nin etkili olduğu bildirilmiştir (129). C tipi natriüretik peptid (CNP) güçlü bir nöropeptiddir (110, 111) ve büyüme hormonu gibi fonksiyon gördüğü bildirilmiştir (14, 107, 108). CNP, NPR2 veya NPR3 aracılığıyla hem nöronal hem de vasküler hücrelere etki eder (122-125). CNP / NPR2 sisteminin, cGMP'ye bağlı protein kinaz 1 (cGMP-PrkG1) yolunun aktivasyonu ile dorsal kök ganglionunda duyusal nöron gelişimini kontrol ettiği (128, 129) ve gelişmekte olan beyindeki nörojenezi düzenlediği bildirilmiştir (130). CNP'nin cGMP'yi artırarak dorsal kök giriş bölgesindeki duyusal nöronların dallanmasında ve nöronal devre oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir, bu durum CNP ile aktive olan Npr2'nin cGMP'yi arttırması ile gerçekleşmektedir (14). Guanosin 3', 5'-siklik monofosfat (cGMP) sinaptik plastisite, nörotransmitter salınımı, beyin gelişimi ve fizyolojisinde önemli etkileri olan sinyal iletiminde görevlidir (14, 193-195). Bazı çalışmalarda guanilil siklaz Npr2 yada cGMP bağımlı kinaz 1 eksikliğinde dorsal kök giriş bölgesinde duyusal aksonların dallanma göstermediği bildirilmiştir (196). Bu bilgiler doğrultusunda HBS'de düşük olan NT pro-CNP seviyeleri dorsal kök duyusal aksonal dallanmada veya sinyal iletiminde eksikliğe neden olabilir ve HBS semptomlarının ortaya çıkmasını açıklayabilir.

Son yıllarda birçok çalışmada HBS ve PH arasındaki ilişki araştırılmıştır ve birçoğunda, HBS ve PH'nin ortak bir nöropatolojiyi paylaşılabileceği hipotezi desteklenmiştir (197, 198). PH ile CNP ilişkisi araştırılmıştır ve BOS'ta kontrol grubuna göre CNP seviyesi daha düşük tespit edilmiş, fakat monoamin oksidaz inhibitörü ile tedaviden sonra CNP seviyeleri yükseldiği tespit edilmiş (199). Aynı çalışmada hastalığın şiddeti ile CNP seviyeleri arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. CNP'nin, tirozin hidroksilazı eksprese eden nöronlar dâhil olmak üzere, subtalamik çekirdeklerde ve bazal ganglionlarda dopaminerjik nöronlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (135, 136). Ratlarda yapılmış bir çalışmada intraserebroventriküler CNP uygulanması ile sinaptik dopaminin arttığı tespit edilmiş (200). Farklı bir çalışmada plazma NT proCNP seviyeleri PH'lı hastalarda kontrol grubuna göre düşük tespit edildiği ve yine hastalık süresi ve şiddeti ile NT Pro CNP seviyelerinin ilişkili olmadığı

bildirilmiştir (138). Ayrıca dopaminerjik tedavi ile NT pro CNP seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (138). PH ve HBS'nin ortak patofizyolojik mekanizmaları kabul edildiğinde tespitlerimiz literatürü desteklemektedir.

Serum NT pro-CNP seviyelerini HBS için oldukça yüksek sensitif ve spesifik tespit ettik ve sonuçlarımız CNP ve HBS arasındaki ilişkiyi ı ışık tutsada, deneysel çalışmalarla ve daha büyük örneklemlili klinik çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca çalışmamızın bazı eksik yönleri vardır. NT pro-CNP seviyelerini BOS ve serum örnekleri ile incelenmesi patofizyoloji yorumlarını dahada kuvvetlendirebilirdi.



6. SONUÇ

Çalışmamızda HBS’de kontrol grubun göre daha düşük NT pro CNP seviyelerinin olduğunu tespit ettik ve NT pro-CNP seviyesinin hastalık şiddeti ve uyku bozukluğu ile ilişkisi yoktu. Ayrıca serum NT pro-CNP seviyeleri HBS için oldukça sensitif ve spesifikti. Tespitlerimiz HBS’de demir eksikliğinin ve hipoksik mekanizmaların önemli olduğunu, bu farklı mekanizmaların ortak olarak dopaminerjik transmisyonu etkilediğini ve muhtemelen birbirinden bağımsız patofizyolojik süreçler olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar HBS tedavisinde kullanılabilecek yeni farmakolojik ajanlara yol gösterebilir veya mevcut tedavilerin etkinliğini araştırmak için kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome Clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47(6):1435-41.
2. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(4):261-4.
3. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*. 2003;61(11):1562-9.
4. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Early C, Kirsch J, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clinical therapeutics*. 2004;26(6):925-35.
5. Group IRLSS. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2003;4(2):121-32.
6. Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, Caniklioglu A, Kocyigit M, Aksu M. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2012;13(4):414-8.
7. Allen RP. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep medicine clinics*. 2015;10(3):207-14.
8. Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep medicine*. 2017;31:61-70.
9. Lin S-W, Chen Y-L, Kao K-C, Yang C-T, Chuang L-P, Chou Y-T, et al. Diseases in patients coming to a sleep center with symptoms related to restless legs syndrome. *PloS one*. 2013;8(8):e71499.
10. Shiohira S, Yoshida T, Sugiura H, Yoshida S, Mitobe M, Shimada K, et al. Effect of the antiplatelet agent cilostazol on endovascular inflammatory biochemical parameters and the clinical symptoms of peripheral artery disease and restless

legs syndrome in hemodialysis patients. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(6):893-9.

11. Patton S, Ponnuru P, Snyder A, Podskalny G, Connor J. Hypoxia - inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *European journal of neurology*. 2011;18(11):1329-35.
12. Hassan N, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Ng R, Bernatsky S. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2011;jrheum. 101039.
13. Weinstock L, Walters A. Restless legs syndrome is associated with small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Sleep Med*. 2011;12:610-3.
14. Schmidt H, Stonkute A, Jüttner R, Koesling D, Friebe A, Rathjen FG. C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;pnas. 0906571106.
15. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocrine reviews*. 2005;27(1):47-72.
16. Komatsu Y, Nakao K, Suga S-i, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology*. 1991;129(2):1104-6.
17. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Laloglu E. Serum NT-pro CNP levels in epileptic seizure, psychogenic non-epileptic seizure, and healthy subjects. *Neurological Sciences*. 2018;39(12):2135-9.
18. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *The lancet neurology*. 2005;4(8):465-75.
19. Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Côté L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome Treatment with opioids. *Neurology*. 1986;36(10):1363-.

20. Ekbom K-A. Asthenia Crurum Paraesthetica («Irritable legs») A New Syndrome Consisting of Weakness, Sensation of Cold and Nocturnal Paresthesia in the Legs, Responding to a Certain Extent to Treatment with Priscol and Doryl.—A Note on Paresthesia in General. *Acta Medica Scandinavica*. 1944;118(1 - 3):197-209.
21. Ekbom K. Restless legs in blood donors. *Svenska lakartidningen*. 1956;53(47):3098.
22. Montagna P, Provini F, Plazzi G, Liguori R, Lugaresi E. Propriospinal myoclonus upon relaxation and drowsiness: a cause of severe insomnia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1997;12(1):66-72.
23. Walters AS, Aldrich MS, Allen R, Ancoli - Israel S, Buchholz D, Chokroverty S, et al. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995;10(5):634-42.
24. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of Neurology*. 1982;39(11):739-.
25. Yeh P, Ondo WG, Picchietti DL, Poceta JS, Allen RP, Davies CR, et al. Depth and distribution of symptoms in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(12):1669-80.
26. Karroum EG, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 2012;320(1-2):26-31.
27. Allen RP, Picchietti D, Hening 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 medicine*. 2003;4(2):101-19.

28. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(2):324-9.
29. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep medicine*. 2004;5(3):237-46.
30. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1997;12(1):61-5.
31. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, 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):860-73.
32. Ohayon MM, O’Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep medicine reviews*. 2012;16(4):283-95.
33. Cho S-J, Hong JP, Hahm B-J, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. *Sleep*. 2009;32(8):1069-76.
34. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2137-41.
35. Koh SY, Kim MS, Lee SM, Hong JM, Yoon JH. Impaired vascular endothelial function in patients with restless legs syndrome: a new aspect of the vascular pathophysiology. *Journal of the neurological sciences*. 2015;359(1-2):207-10.

36. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of internal medicine*. 2004;164(2):196-202.
37. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001;18(2):128-47.
38. Patrick L. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Alternative Medicine Review*. 2007;12(2).
39. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. *Critical care clinics*. 2015;31(3):459-72.
40. Chokroverty S, Jankovic J. Restless legs syndrome A disease in search of identity. *Neurology*. 1999;52(5):907-.
41. NORDLANDER NB. Therapy in restless legs. *Acta Medica Scandinavica*. 1953;145(6):455-7.
42. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, İnan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Movement disorders*. 2007;22(5):627-31.
43. Kushida CA. Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *The American journal of medicine*. 2007;120(1):S4-S12.
44. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*. 2004;63(6):1065-9.
45. Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics*. 2007;62(9).
46. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end - stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Movement Disorders*. 2008;23(6):811-6.
47. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007;14(5):534-9.

48. Lopes LA, de MM Lins C, Adeodato VG, Quental DP, De Bruin PF, Montenegro RM, et al. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(11):2633-6.
49. Merlino G, Fratticci L, Valente M, Giudice AD, Noacco C, Dolso P, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep*. 2007;30(7):866-71.
50. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny - Kolster K, Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless - legs - syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(S18):S431-S9.
51. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*. 2014;13(10):1045-60.
52. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(6):594-600.
53. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*. 1998;21(4):381-7.
54. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep medicine*. 2009;10(9):973-5.
55. Earley CJ, Connor J, Beard J, Malecki E, Epstein D, Allen R. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54(8):1698-700.
56. Allen RP, Barker P, Wehrl F, Song H, Earley C. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263-5.
57. Earley CJ, Barker PB, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early-and late-onset restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2006;7(5):458-61.

58. Connor JR, Boyer P, Menzies S, Dellinger B, Allen R, Ondo W, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61(3):304-9.
59. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005;58(4):630-4.
60. Kraus T, Schuld A, Pollmächer T. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19(5):478-9.
61. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgänsberger W, Trenkwalder C. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep medicine*. 2001;2(1):57-61.
62. Turjanski N, Lees A, Brooks D. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology*. 1999;52(5):932-.
63. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas RE, Brašić JR, et al. Increased synaptic dopamine in the putamen in restless legs syndrome. *Sleep*. 2013;36(1):51-7.
64. Eisensehr I, Wetter T, Linke R, Noachtar S, Lindeiner Hv, Gildehaus F, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;57(7):1307-9.
65. Tribl G, Asenbaum S, Klösch G, Mayer K, Bonelli R, Auff E, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2002;59(4):649-50.
66. Červenka S, Pålhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselényi Z, Matthews JC, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*. 2006;129(8):2017-28.

67. Connor JR, Wang X-S, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009;132(9):2403-12.
68. Stiasny - Kolster K, Möller JC, Zschocke J, Bandmann O, Cassel W, Oertel WH, et al. Normal dopaminergic and serotonergic metabolites in cerebrospinal fluid and blood of restless legs syndrome patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(2):192-6.
69. Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep medicine*. 2009;10(1):123-8.
70. 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? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(1):154-8.
71. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *The Lancet Neurology*. 2006;5(10):878-86.
72. Zhao H, Zhu W, Pan T, Xie W, Zhang A, Ondo WG, et al. Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6 - OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(5):1065-76.
73. Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in a11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007;66(5):383-8.
74. 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(8):1609-16.

75. Rijsman R, Stam C, De Weerd A. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clinical neurophysiology*. 2005;116(1):204-10.
76. Stiasny - Kolster K, Magerl W, Oertel W, Möller J, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain*. 2004;127(4):773-82.
77. Lee M, Choi Y, Lee S, Lee S. Sleep - related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1996;11(6):719-22.
78. Högl B, Frauscher B, Seppi Ka, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia A prospective study. *Neurology*. 2002;59(11):1705-7.
79. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1997;41(5):639-45.
80. Trenkwalder C, Paulus W. Why do restless legs occur at rest?—pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clinical Neurophysiology*. 2004;115(9):1975-88.
81. Abele M, Bürk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *Journal of neurology*. 2001;248(4):311-4.
82. Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2002;3(4):301-4.
83. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep*. 1993;16(4):327-32.
84. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Movement disorders*. 2005;20(3):345-8.

85. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome?: A pilot post-mortem study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;279(1-2):62-5.
86. Sun Y-MJ, Hoang T, Neubauer JA, Walters AS. 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):93-101.
87. Allen RP, Barker PB, Horská A, Earley CJ. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology*. 2013;10.1212/WNL.0b013e318294b3f6.
88. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Parapatics S, Gruber G, Nia S, et al. Comparative placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies on the acute effects of gabapentin versus ropinirole in restless legs syndrome. *Journal of neural transmission*. 2010;117(4):463-73.
89. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(6):1805-15.
90. Page RL, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;28(2):271-80.
91. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(1):547-54.
92. Jhoo J, Yoon I-Y, Kim Y, Chung S, Kim J-M, Lee S, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2010;74(6):513-8.
93. Salminen AV, Rimpilä V, Polo O. Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology*. 2014;82(21):1856-61.
94. Schnell PO, Ignacak ML, Bauer AL, Striet JB, Paulding WR, Czyzyk - Krzeska MF. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel–

- Lindau tumor suppressor protein and hypoxia - inducible transcription factors. *Journal of neurochemistry*. 2003;85(2):483-91.
95. Weinstock LB, Walters AS. Restless legs syndrome is associated with irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Sleep medicine*. 2011;12(6):610-3.
 96. Gjevre JA, Taylor Gjevre RM. Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*. 2013;2013.
 97. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(10):1652-3.
 98. Tembl J, Ferrer J, Sevilla M, Lago A, Mayordomo F, Vilchez J. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology*. 1999;53(4):861-.
 99. Happe S, Kundmüller L, Reichelt D, Husstedt I-W, Evers S. Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection. *Journal of neurology*. 2007;254(10):1401.
 100. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Research and Human Genetics*. 2004;7(6):589-95.
 101. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *New England journal of medicine*. 2007;357(7):639-47.
 102. Salvi F, Montagna P, Plasmati R, Rubboli G, Cirignotta F, Veilleux M, et al. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990;53(6):522-5.
 103. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Terzano M. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology*. 1999;52(5):1064-.

104. Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S, Margarito FP, Pavesi G, et al. Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 1997;152(2):218-23.
105. 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. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995;10(1):2-9.
106. Polydefkis M, Allen R, Hauer P, Earley C, Griffin J, McArthur J. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55(8):1115-21.
107. Xia C, Nguyen M, Garrison AK, Zhao Z, Wang Z, Sutherland C, et al. CNP/cGMP signaling regulates axon branching and growth by modulating microtubule polymerization. *Developmental neurobiology*. 2013;73(9):673-87.
108. Zhao Z, Ma L. Regulation of axonal development by natriuretic peptide hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(42):18016-21.
109. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(28):25847-52.
110. Kaneko T, Shirakami G, Nakao K, Nagata I, Nakagawa O, Hama N, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) is the major natriuretic peptide in human cerebrospinal fluid. *Brain research*. 1993;612(1-2):104-9.
111. Stingo AJ, Clavell AL, Heublein DM, Wei C, Pittelkow M, Burnett Jr J. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1992;263(4):H1318-H21.
112. Langub Jr MC, Watson Jr RE, Herman JP. Distribution of natriuretic peptide precursor mRNAs in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*. 1995;356(2):183-99.

113. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor. *Annual review of physiology*. 1992;54(1):11-27.
114. Ahluwalia A, Hobbs AJ. Endothelium-derived C-type natriuretic peptide: more than just a hyperpolarizing factor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005;26(3):162-7.
115. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2005;105(2):85-93.
116. Hu P, Wang J, Hu B, Lu L, Xuan Q, Qin YH. Increased urinary C-type natriuretic peptide excretion may be an early marker of renal tubulointerstitial fibrosis. *Peptides*. 2012;37(1):98-105.
117. Li ZQ, Liu YL, Li G, Li B, Liu Y, Li XF, et al. Inhibitory effects of C-type natriuretic peptide on the differentiation of cardiac fibroblasts, and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and plasminogen activator inhibitor-1. *Molecular medicine reports*. 2015;11(1):159-65.
118. Ichiki T, Boerrigter G, Huntley BK, Sangaralingham SJ, McKie PM, Harty GJ, et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;304(2):R102-R9.
119. Cao L-H, Yang X-L. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system. *Progress in neurobiology*. 2008;84(3):234-48.
120. Murthy K, Teng B-Q, Zhou H, Jin J-G, Grider J, Makhoul G. Gi-1/Gi-2-dependent signaling by single-transmembrane natriuretic peptide clearance receptor. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2000;278(6):G974-G80.
121. Zhou H, Murthy KS. Identification of the G protein-activating sequence of the single-transmembrane natriuretic peptide receptor C (NPR-C). *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003;284(5):C1255-C61.
122. Bennett B, Bennett G, Vitangcol R, Jewett J, Burnier J, Henzel W, et al. Extracellular domain-IgG fusion proteins for three human natriuretic peptide

- receptors. Hormone pharmacology and application to solid phase screening of synthetic peptide antisera. *Journal of Biological Chemistry*. 1991;266(34):23060-7.
123. Koller KJ, Lowe DG, Bennett GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, et al. Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science*. 1991;252(5002):120-3.
 124. G Lumsden N, S Khambata R, J Hobbs A. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(37):4080-8.
 125. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130(1):229-39.
 126. Khambata RS, Panayiotou CM, Hobbs AJ. Natriuretic peptide receptor - 3 underpins the disparate regulation of endothelial and vascular smooth muscle cell proliferation by C - type natriuretic peptide. *British journal of pharmacology*. 2011;164(2b):584-97.
 127. Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubb KJ, Baliga RS, Lumsden NG, et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(9):4039-51.
 128. Zhao X, Strong R, Zhang J, Sun G, Tsien JZ, Cui Z, et al. Neuronal PPAR γ deficiency increases susceptibility to brain damage after cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(19):6186-95.
 129. Zhao Z, Wang Z, Gu Y, Feil R, Hofmann F, Ma L. Regulate axon branching by the cyclic GMP pathway via inhibition of glycogen synthase kinase 3 in dorsal root ganglion sensory neurons. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(5):1350-60.
 130. Muller D, Hida B, Guidone G, Speth RC, Michurina TV, Enikolopov G, et al. Expression of guanylyl cyclase (GC)-A and GC-B during brain development:

- evidence for a role of GC-B in perinatal neurogenesis. *Endocrinology*. 2009;150(12):5520-9.
131. Ma J, Yu W, Wang Y, Cao G, Cai S, Chen X, et al. Neuroprotective effects of C-type natriuretic peptide on rat retinal ganglion cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(7):3544-53.
 132. Ma Q, Zhang L. C-type natriuretic peptide functions as an innate neuroprotectant in neonatal hypoxic-ischemic brain injury in mouse via natriuretic peptide receptor 2. *Experimental neurology*. 2018;304:58-66.
 133. Acebes A, Ferrús A. Cellular and molecular features of axon collaterals and dendrites. *Trends in neurosciences*. 2000;23(11):557-65.
 134. Portera-Cailliau C, Weimer RM, De Paola V, Caroni P, Svoboda K. Diverse modes of axon elaboration in the developing neocortex. *PLoS biology*. 2005;3(8):e272.
 135. Thiriet N, Jouvert P, Gobaille S, Solov'Eva O, Gough B, Aunis D, et al. C - type natriuretic peptide (CNP) regulates cocaine - induced dopamine increase and immediate early gene expression in rat brain. *European Journal of Neuroscience*. 2001;14(10):1702-8.
 136. Jouvert P, Revel M-O, Lazaris A, Aunis D, Langley K, Zwiller J. Activation of the cGMP pathway in dopaminergic structures reduces cocaine-induced EGR-1 expression and locomotor activity. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(47):10716-25.
 137. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Aznaouridis K, Baou K, Bratsas A, et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):649-55.
 138. Woodward Z, Prickett TC, Espiner EA, Anderson TJ. Central and systemic C-type Natriuretic Peptide are both reduced in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;43:15-9.

139. Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, Cook TS. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9).
140. Chokroverty S, Manocha MK, Duvoisin RC. A physiologic and pharmacologic study in anticholinergic - responsive essential myoclonus. *Neurology*. 1987;37(4):608-.
141. Hudson AJ, Brown WF, Gilbert JJ. The muscular pain - fasciculation syndrome. *Neurology*. 1978;28(11):1105-.
142. Tahmoush A, Alonso R, Tahmoush G, Heiman-Patterson T. Cramp, fasciculation syndrome A treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology*. 1991;41(7):1021-.
143. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *The Lancet Neurology*. 2014;13(1):100-12.
144. Cheshire WP. Hypotensive akathisia: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting. *Neurology*. 2000;55(12):1923-6.
145. Sander HW, Masdeu JC, Tavoulareas G, Walters A, Zimmerman T, Chokroverty S. Orthostatic tremor: an electrophysiological analysis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(4):735-8.
146. Rajaram S-S, Walters AS, England SJ, Mehta D, Nizam F. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep*. 2004;27(4):767-73.
147. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention - deficit hyperactivity disorder. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1999;14(6):1000-7.
148. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep medicine reviews*. 2001;5(4):277-86.

149. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with l - dopa: a double - blind, controlled study. *Neurology*. 1988;38(12):1845-.
150. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep*. 1995;18(8):681-8.
151. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep*. 1993;16(8):717-23.
152. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter T, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, et al. A controlled study of additional sr-l-dopa in l-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology*. 1999;52(2):285-.
153. Saletu M, Anderer P, Högl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W, 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. *Journal of Neural Transmission*. 2003;110(6):611-26.
154. Beneš H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep*. 1999;22(8):1073-81.
155. Trenkwalder C, Seidel VC, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, et al. One - year treatment with standard and sustained - release levodopa: appropriate long - term treatment of restless legs syndrome? *Movement Disorders*. 2003;18(10):1184-9.
156. McCormack PL, Siddiqui MAA. Pramipexole. *CNS drugs*. 2007;21(5):429-37.
157. Saletu B, Gruber G, Saletu M, Brandstätter N, Hauer C, Prause W, et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. *Neuropsychobiology*. 2000;41(4):181-9.

158. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence - based review and implications for clinical practice. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(16):2267-302.
159. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, 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;21:1-11.
160. Willis T, Eugenius P. *The London practice of physick*. London: Bassett, Dring, Harper, and Crook.
161. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long - term follow - up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(6):1105-9.
162. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep medicine*. 2015;16(6):678-90.
163. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(S18):S466-S75.
164. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):621-31.
165. Lundvall O, Åbom P-E, Holm R. Carbamazepine in restless legs. *European journal of clinical pharmacology*. 1983;25(3):323-4.
166. Telstad W, Sørensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6415):444-6.

167. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Solti SR, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *Journal of neurology*. 2004;251(5):579-83.
168. Montagna P, de Bianchi LS, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta neurologica scandinavica*. 1984;69(6):428-30.
169. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Hauer C, Saletu B. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in restless legs syndrome. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2002;252(4):185-94.
170. Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1987;50(12):1679-81.
171. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1992;46(3):727-32.
172. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep*. 1986;9(3):385-92.
173. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, 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):675-84.
174. Clark M. Restless legs syndrome. *Current Clinical Practice. Essential Practice Guidelines in Primary Care* Ed Skolnik NS Totowa NJ, Humana Press Inc. 2007;6:317-21.
175. Yee B, Killick R, Wong K. Restless legs syndrome. *Australian family physician*. 2009;38(5):296.

176. Hening W, Walters A, Rosen R, LeBroca C, Hirsch L, Dhar A, editors. The international RLS study group rating scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. *Neurology*; 2001: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
177. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(16):2363-9.
178. Vogl FD, Pichler I, Adel S, Pinggera GK, Bracco S, De Grandi A, et al. Restless legs syndrome: epidemiological and clinicogenetic study in a South Tyrolean population isolate. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(8):1189-95.
179. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*. 2006;129(1):76-80.
180. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults A nationwide survey: The INSTANT Study. *Neurology*. 2005;65(2):239-46.
181. Symvoulakis E, Anyfantakis D, Lionis C. Restless legs syndrome: literature review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2010;128(3):167-70.
182. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep medicine*. 2011;12(9):906-13.
183. Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep medicine*. 2016;25:16-23.
184. Dauvilliers Y, Chenini S, Vialaret J, Delaby C, Guiraud L, Gabelle A, et al. Association between serum hepcidin level and restless legs syndrome. *Movement Disorders*. 2018;33(4):618-27.

185. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*. 2011;34(3):341-7.
186. Gupta R, Ulfberg J, Allen RP, Goel D. High prevalence of restless legs syndrome/Willis Ekbom Disease (RLS/WED) among people living at high altitude in the Indian Himalaya. *Sleep medicine*. 2017;35:7-11.
187. Högl B, Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations. *Movement Disorders*. 2017;32(5):669-81.
188. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *The Lancet Neurology*. 2018.
189. Yeh W-L, Lu D-Y, Lin C-J, Liou H-C, Fu W-M. Inhibition of hypoxia-induced increase of blood-brain barrier permeability by YC-1 through the antagonism of HIF-1 α accumulation and VEGF expression. *Molecular pharmacology*. 2007.
190. Patton SM, Cho YW, Clardy TW, Allen RP, Earley CJ, Connor JR. Proteomic analysis of the cerebrospinal fluid of patients with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2013;10(1):20.
191. Koblinger K, Füzesi T, Ejdrygiewicz J, Krajacic A, Bains JS, Whelan PJ. Characterization of A11 neurons projecting to the spinal cord of mice. *PloS one*. 2014;9(10):e109636.
192. Zucconi M, Manconi M, Strambi LF. Aetiopathogenesis of restless legs syndrome. *Neurological Sciences*. 2007;28(1):S47-S52.
193. Guevara - Guzman R, Emson PC, Kendrick KM. Modulation of in vivo striatal transmitter release by nitric oxide and cyclic GMP. *Journal of neurochemistry*. 1994;62(2):807-10.
194. Lin AMY, Kao LS, Chai C. Involvement of nitric oxide in dopaminergic transmission in rat striatum: an in vivo electrochemical study. *Journal of neurochemistry*. 1995;65(5):2043-9.

195. Zhuo M, Hu Y, Schultz C, Kandel ER, Hawkins RD. Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation. *Nature*. 1994;368(6472):635.
196. Schmidt H, Werner M, Heppenstall PA, Henning M, Moré MI, Kühbandner S, et al. cGMP-mediated signaling via cGKI α is required for the guidance and connectivity of sensory axons. *The Journal of cell biology*. 2002;159(3):489-98.
197. Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(13):2142-7.
198. Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parkinson's disease and restless legs syndrome. *European neurology*. 2015;73(3-4):212-9.
199. Espiner E, Dalrymple-Alford J, Prickett T, Alamri Y, Anderson T. C-type natriuretic peptide in Parkinson's disease: reduced secretion and response to deprenyl. *Journal of Neural Transmission*. 2014;121(4):371-8.
200. Deschatrettes E, Romieu P, Zwiller J. Cocaine self-administration by rats is inhibited by cyclic GMP-elevating agents: involvement of epigenetic markers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16(7):1587-97.

8. EKLER

EK-1. UHBSSG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özellikere Göre Hazırlanan Anket Formu (Form 2) (31)

1. Bacaklarınızı huzursuzluk veya nahoş hisler sebebiyle hareket ettirmek zorunda kalıyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

2. Nahoş hisler ya da hareket ettirme isteğinin yatma ya da oturma sırasında başladığı ya da kötüleştiği oluyor mu?

Evet ☐

Hayır ☐

3. Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün yürüme, bükme, esneme gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen iyileşiyor mu?

Evet ☐

Hayır ☐

4. Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsü akşam veya gece gündüze göre daha kötü oluyor mu?

Evet ☐

Hayır ☐

5. Uyku bozukluğunuz var mı? (Uyku bozukluğundan kastımız uykuya dalmanız >30dk sürmesi veya gece >3 uyanmanız)

Evet ☐

Hayır ☐

6. Yakın akrabalarınız arasında benzer şikayeti olan var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

7. Şikayetleriniz ne zaman başladı?.....

8. Zaman içinde şikayetleriniz büyük oranda

Aynı kaldı ☐

Arttı ☐

Azaldı ☐

9. Bacaklarınızdakine benzer şikayetler kollarınızda oluyor mu?

Evet ☐

Hayır ☐



EK 2. Sosyodemografik Veri Sorgulama Anketi (Form 1)

TARİH:

ANKET NO:

HASTA ADI VE SOYADI:

TEL. NO:

CİNSİYET :

YAŞ:

☐BAY

☐BAYAN

MEDENİ HAL:

☐Evli

☐

Bekar

☐

Diğer

MESLEK:

☐ Ev hanımı

☐ Memur

☐ Sağlık çalışanı

☐ Öğrenci

☐ Diğer

EĞİTİM DÜZEYİ:

☐ Eğitimsiz

☐ ≤8 yıl eğitim

☐ 8-12 yıl

☐ >12

EKONOMİK DÜZEY:

☐ Düşük

☐ Orta

☐ Yüksek

EK-3. UHBSSG Tarafından Belirlenen Şiddet Skalası (Form 3) (176)

1. Kollarınızdaki ve bacaklarınızdaki huzursuzluğun derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

2. HBSsemptomları nedeniyle hareket etme ihtiyacının derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?

(4) Çok şiddetli(3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

3. Hareket etmekle kol ve bacaklarınızdaki huzursuzluk nasıl rahatlıyor?

(4) Rahatlamıyor (3) Hafif rahatlıyor(2) Orta derecede rahatlıyor

(1) Tam veya tama yakın rahatlıyor(0) HBSsemptomu yoksa bu soru sorulmaz

4. HBSsemptomları nedeniyle uyku bozukluğunuz ne düzeyde?

(4) Çok şiddetli(3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

5. HBSsemptomları nedeniyle yorgunluk ve uykusuzluk halinin şiddeti nasıl?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta(1) Hafif (0) Yok

6. Bir bütün olarak HBS'nizin şiddeti nasıl?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

7. HBSsemptomlarının sıklığı nasıl?

(4) Çok şiddetli (Haftada 6-7 gün) (3) Şiddetli (Haftada 4-5 gün)

(2) Orta (Haftada 2-3 gün)(1) Hafif (Haftada 1 gün veya daha az) (0) Yok

8. HBSsemtomları bir günde ortalama ne kadar sürüyor?

(4) Çok şiddetli (24 saate 8 saat veya daha fazla) (3) Şiddetli (24 saate 3-8 saat)

(2) Orta (24 saate 1-3 saat) (1) Hafif (24 saate 1 saatten daha az) (0) Yok

9. HBSsemtomları günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor? (Örneğin; aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatı)

(4) Çok şiddetli(3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

10. HBSsemtomlarından moraliniz nasıl etkileniyor? (Örneğin; kızgınlık, sıkıntı, üzüntü veya huzursuzluk)

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok