

**T.C.  
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**



**PRİMER HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU TANILI  
HASTALARDA OTONOM DİSFONKSİYONUN; SERUM  
CHI31L DÜZEYİ, KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TAHSİN BAKKAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Canan AKÜNAL**

**BOLU, 2023**

**T.C.  
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**



**PRİMER HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU TANILI  
HASTALARDA OTONOM DİSFONKSİYONUN; SERUM  
CHI31L DÜZEYİ, KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TAHSİN BAKKAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Canan AKÜNAL**

**BOLU, 2023**

## ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
  - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
  - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
  - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
  - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarımı kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/320 sayısıyla ile etik izin alınmıştır.

.....  
**TAHSİN BAKKAL**

## ÖZET

### PRİMER HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU TANILI HASTALARDA OTONOM DİSFONKSİYONUN; SERUM CHI3L1 DÜZEYİ, KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TAHSİN BAKKAL

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ CANAN AKÜNAL)

BOLU, KASIM 2023

XIV + 95

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) hastalarında otonom disfonksiyonun saptandığı çalışmalar mevcut olsa da literatürdeki çalışmalar arasında fikir ayrılıkları mevcuttur ve yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada otonom fonksiyonları hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak değerlendirerek, serum CHI3L1 düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık

Çalışmamızı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi nöroloji kliniğine başvuran primer HBS tanısı almış toplam 20 hasta ve benzer yaş ve cinsiyete göre seçilmiş 20 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirdik. Katılımcıların demografik verileri, klinik özellikleri sorgulandı. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi için COMPASS-31 otonom semptom ölçeği, R-R aralık değişkenliği (RRAD) ve Sempatik deri yanıtı (SDY) kullanıldı. Katılımcılardan serum CHI3L1 düzeyi çalışılmak üzere serum örneği alındı.

Çalışmamıza 9'u erkek 11'i kadın olmak üzere 20 hasta ve aynı cinsiyet dağılımında 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $46,55 \pm 9,34$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $46,15 \pm 7,05$  yılı. Gruplarda cinsiyet dağılımı ve yaş yönünden anlamlı farklılık bulunmuyordu. Hasta grubunda COMPASS-31 toplam skoru kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ortostatik intolerans, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem ve mesane işlevleri alt ölçeği skorları hasta grubunda daha yüksek olarak saptanırken, vazomotor sistem ve pupillomotor sistem alt ölçeğinde iki grup arasında fark yoktu. İstirahat halinde (%R) ve derin solunumda (%D) RRAD değeri hasta grubunda daha düşük elde edildi. Tüm katılımcılarda SDY elde edildi. SDY latans ve amplitüd değerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Serum CHI3L1 düzeyi hasta grubunda daha düşüktü ( $p < 0.05$ ).

Bu çalışmada COMPASS-31 ölçeği ve RRAD ile HBS hastalarında otonom disfonksiyon saptanmıştır. HBS hastalarında duyuşal ve motor şikayetlerin yanı sıra otonom disfonksiyon da özellikle değerlendirilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Huzursuz Bacaklar Sendromu, COMPASS-31, CHI3L1, R-R Aralık Değişkenliği, Otonom Sinir Sistemi

## ABSTRACT

### EVALUATION OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY RESTLESS LEGS SYNDROME BY SERUM CHI3L1 LEVEL, CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL METHODS

TAHSİN BAKKAL

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

MEDICAL FACULTY

NEUROLOGY DEPARTMENT

(SUPERVISOR: ASİST. PROF. DR CANAN AKUNAL)

BOLU, NOVEMBER 2023

XIV + 95

Although there are studies in which autonomic dysfunction is detected in patients with restless legs syndrome (RLS), there is disagreement among the studies in the literature and there are few studies. In this study, we aimed to evaluate autonomic functions both clinically and electrophysiologically and to investigate the relationship with serum CHI3L1 level.

We conducted our study with 20 patients diagnosed with primary RLS admitted to Bolu Abant İzzet Baysal University neurology clinic and 20 healthy volunteers selected according to similar age and gender. Demographic data and clinical characteristics of the participants were questioned. COMPASS-31 autonomic symptom scale, R-R interval variability (RRIV) and Sympathetic skin response (SSR) were used to evaluate autonomic nervous system functions. A serum sample was obtained from the participants for the study of serum CHI3L1 level.

Twenty patients, 9 males and 11 females, and 20 healthy controls with the same gender distribution were included in our study. The mean age of the patient group was  $46.55 \pm 9.34$  years and the mean age of the control group was  $46.15 \pm 7.05$  years. There was no significant difference between the groups in terms of gender distribution and age. COMPASS-31 total score was higher in the patient group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Orthostatic intolerance, secretomotor system, gastrointestinal system and bladder function subscale scores were higher in the patient group, whereas vasomotor system and pupillomotor system subscale scores did not differ between the two groups. RRAD values at rest (%R) and deep breathing (%D) were lower in the patient group. SSR was obtained in all participants. There was no significant difference in SSR latency and amplitude between the two groups. Serum CHI3L1 level was lower in the patient group ( $p < 0.05$ ).

In this study, autonomic dysfunction was detected in RLS patients with COMPASS-31 scale and RRAD. In addition to sensory and motor complaints, autonomic dysfunction should be evaluated in RLS patients.

**KEYWORDS:** Restless Legs Syndrome, COMPASS-31, R-R interval variability, Autonomous Nervous System

# İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN .....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT .....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ.....	XI
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	XII
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	XIII
TEŞEKKÜR.....	XIV
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu .....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	4
2.1.3.1. Demir .....	4
2.1.3.2. Dopamin .....	5
2.1.3.3. Genetik .....	7
2.1.3.4. Hipoksi .....	8
2.1.3.5. Opioid Sistem .....	8
2.1.3.6. Glutamaterjik Sistem .....	8
2.1.3.7. Serotonerjik Sistem.....	9
2.1.3.8. Adenozinerjik Sistem.....	9
2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	9
2.1.4.1. Tanı Kriterleri.....	11
2.1.4.2. Ayırıcı Tanı .....	12
2.1.4.3. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	14
2.1.5. Sınıflandırma .....	14
2.1.5.1. Primer HBS .....	14
2.1.5.2. Sekonder HBS .....	14
2.1.5.2.1. Demir Eksikliği .....	14
2.1.5.2.2. Gebelik.....	15
2.1.5.2.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı .....	15
2.1.5.2.4. Diyabetes Mellitus (DM).....	16

2.1.5.2.5. Romatolojik Hastalıklar .....	16
2.1.5.2.6. Multipl Skleroz.....	16
2.1.5.2.7. İyatrojenik HBS .....	16
2.1.6. Komorbiditeler .....	17
2.1.6.1. Periyodik Bacak Hareketleri .....	17
2.1.6.2. Uyku Bozuklukları.....	17
2.1.6.3. Duygudurum Bozuklukları.....	18
2.1.6.4. Serebrovasküler ve Kardiyovasküler Hastalıklar .....	18
2.1.6.5. Polinöropati .....	19
2.1.7. Tedavi.....	19
2.1.7.1. Demir Replasmanı .....	20
2.1.7.2. Levodopa.....	21
2.1.7.3. Dopamin Agonistleri.....	21
2.1.7.4. Opioidler .....	22
2.1.7.5. Benzodiazepinler .....	22
2.1.7.6. Alfa-2-Delta ( $\alpha 2\delta$ ) Ligandları .....	23
2.1.7.7. Antiepileptikler .....	23
2.1.7.8. Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	23
2.2. Otonom Sinir Sistemi .....	24
2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi .....	25
2.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi .....	26
2.2.3. Enterik Sinir Sistemi .....	27
2.2.4. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü .....	27
2.2.5. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi .....	29
2.2.5.1. Sempatik Deri Yanıtı .....	30
2.2.5.2. R-R Aralık Değişkenliği .....	32
2.2.5.3. Kompozit Otonom Semptom Ölçeği 31 (COMPASS-31).....	33
2.3. CHI3L1 (YKL-40).....	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>36</b>
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Çalışma Grubu .....	36
3.2. R-R Aralık Değişkenliği Ölçümü.....	37
3.3. SDY Ölçümü .....	38
3.4 İstatiksel Analiz.....	39
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
4.1. Demografik Özellikler ve Klinik Veriler .....	40

4.2. Sinir İletim Çalışmaları Analizi .....	47
R-R aralık değişkenliği analizleri.....	52
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>68</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>80</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>81</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>96</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 1. HBS patofizyolojisindeki etkileşimler ve ilaç etki mekanizmaları. Uyarlanmıştır(51). .....	9
Şekil 2. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri (67).....	12
Şekil 3. Sempatik sinir sisteminin genel organizasyonu. Uyarlanmıştır (4). ....	26
Şekil 4. Parasempatik sinir sisteminin genel organizasyonu. Uyarlanmıştır (4).	27
Şekil 5. Santral Otonomik Ağ, Uyarlanmıştır (126). .....	29
Şekil 6. Test kitinin standart eğrisi, R-kare:0.9999 .....	37
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması .....	40
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun yaş yönünden karşılaştırılması.....	41
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun medeni durum yönünden karşılaştırılması	41
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu yönünden karşılaştırılması	42
Şekil 11. Hasta grubunda hastalık şiddetinin dağılımı.....	43
Şekil 12. Hasta grubunda aile öyküsü oranı .....	43
Şekil 14. Hasta grubunda ilaç kullanımı .....	44
Şekil 13. UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .....	45
Şekil 15. UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması.....	45
Şekil 16 UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması .....	46
Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunda SDY varlığının karşılaştırılması.....	47
Şekil 18. Hasta ve kontrol grubu SDY latans değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 19. Hasta ve kontrol grubu SDY amplitüd değerlerinin karşılaştırılması	48
Şekil 20. SDY latans değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması .....	49
Şekil 21. SDY amplitüd değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması .....	49
Şekil 22. SDY latans değerlerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .....	50
Şekil 23. SDY amplitüd değerlerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .	50
Şekil 24. SDY latans değerlerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması...	51
Şekil 25. SDY amplitüd değerlerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması	52
Şekil 26. Hasta ve kontrol grubunda %R değerinin karşılaştırılması .....	52
Şekil 27. Hasta ve kontrol grubunda %D değerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 28. %R değerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması.....	53
Şekil 29. %D değerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması.....	54
Şekil 30. %R değerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .....	54
Şekil 31. %D değerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .....	55
Şekil 32. %R değerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması.....	56
Şekil 33. %D değerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması .....	56
Şekil 34. Hasta ve kontrol grubunda COMPASS-31 toplam skorunun karşılaştırılması.....	57
Şekil 35. COMPASS-31 toplam skorunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması	57
Şekil 36. COMPASS-31 toplam skorunun aile öyküsü yönünden karşılaştırılması .....	58
Şekil 37. COMPASS-31 toplam skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması .....	59

Şekil 38. Hasta ve kontrol grubunda serum COMPASS-31 alt ölçek skorlarının karşılaştırılması.....	61
Şekil 39. Hasta ve kontrol grubunda serum CHI3L1 düzeylerinin karşılaştırılması .....	61
Şekil 40. Serum CHI3L1 düzeyinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması .....	62
Şekil 41. Serum CHI3L1 düzeyinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması ...	63
Şekil 42. Serum CHI3L1 düzeyinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması	63



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri .....	42
Tablo 2. Hasta grubunun klinik özellikleri.....	44
Tablo 3. Serum CHI3L1 düzeyinin cinsiyet, aile öyküsü ve ilaç kullanımına göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 4. SDY latansı, SDY amplitüdü, %R , %D ve COMPASS-31 toplam skorunun grup, cinsiyet, aile öyküsü, ilaç kullanımına göre karşılaştırılması.....	59
Tablo 5. Serum CHI3L1 düzeyinin grup, cinsiyet, aile öyküsü, ilaç kullanımına göre karşılaştırılması.....	64
Tablo 7. Yaş ile belirtilen parametrelerin korelasyonu.....	64
Tablo 8. SDY latans değerleri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu .....	65
Tablo 9. SDY amplitüd değerleri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu.....	65
Tablo 10. %R değeri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu .....	66
Tablo 11. %D değeri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu .....	66
Tablo 12. UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile belirtilen parametrelerin korelasyonu .....	67
Tablo 13. COMPASS-31 toplam skorunun serum CHI3L1 düzeyi ile korelasyonu .....	67

## FOTOĞRAF LİSTESİ

### Sayfa

Fotoğraf 1. R-R aralık değişkenliği ölçümünde elektrod yerleşimi .....	38
Fotoğraf 2 Alt ekstremitte SDY kayıtlamasında elektrod yerleşimi.....	39



## KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

<b>AHI</b>	: Apne Hipopne İndeksi
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ASP</b>	: Otonom Semptom Profili
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BRP-39</b>	: Brest Regressing Protein-39
<b>CHI3L1</b>	: Kitinaz 3 Benzeri Protein 1
<b>COMPASS</b>	: Kompozit Otonom Semptom Profili
<b>COMPASS-31</b>	: Kompozit Otonom Semptom Profili-31
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DAT</b>	: Dopamin Taşıyıcısı
<b>EDSS</b>	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
<b>HBS</b>	: Huzursuz Bacaklar Sendromu
<b>HIF-1</b>	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
<b>HC gp-39</b>	: Station
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>OSS</b>	: Otonom Sinir Sistemi
<b>OUAS</b>	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PH</b>	: Parkinson Hastalığı
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>RRAD</b>	: R-R Aralık Değişkenliği
<b>SDY</b>	: Sempatik Deri Yanıtı
<b>SPECT</b>	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler Hastalık
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik Nükleus
<b>UPBH</b>	: Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri
<b>UHBSÇG</b>	: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu
<b>QSART</b>	: Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yaptığı bilimsel katkıları ve tez yazım sürecinde değerli fikirlerinden ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Canan Akunal'a

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve birikimiyle bana yol gösteren, bilimsel tecrübelerini içtenlikle paylaşan, samimiyetini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tecrübeleri ile bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Serpil Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden her daim faydalandığım, ilgisini, desteğini yıllar boyu ve tüm tez çalışmam boyunca eksik etmeyen, varlığı ve samimiyetiyle her zaman yanımda olan, çalışkanlığı, özverisi ve bitmeyen enerjisiyle örnek aldığım Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na,

Desteğini tüm asistanlığım boyunca hissettiren, büyük bir özveri ile çalışıp tüm nöroloji ekibine örnek olan, akademik düşünme, araştırma ve bilgiye ulaşmayı öğreten sevgili hocam Doç. Dr. Muhammet Nur Ögün'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgisini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, kıymetli hocam Doç. Dr. Murat Yılmaz'a,

Asistanlığım süresince bir ekip olarak çalıştığım, birlikte öğrendiğim ve bilgilerimi aktarmaktan zevk aldığım, isimlerini tek tek sayamasam da her birinin yeri ayrı olan tüm özverili ve çalışkan asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimize ,sekreterlerimize ve diğer ekip arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman yakından hissettiğim aileme,

Ve müstakbel eşim Petek'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

# 1.GİRİŞ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), özellikle bacaklarda yatma ve istirahat ile ortaya çıkan tanımlaması pek mümkün olmayan nahoş hisler ve hislerin sonucunda karşı konulamaz bir hareket etme dürtüsü şeklindeki klasikleşen tanımı ile sirkadiyen ritme sahip uyku ve hareket bozukluğudur (1).

HBS prevalansı farklı yaş, cinsiyet, coğrafya ve toplumlarda değişik oranlarda görülse de genel popülasyonda %5- %15 oranındadır. Bu nedenle HBS en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir (1).

HBS sıklıkla yorgunluk, dinlenememe, uyku süresinde ve uyku kalitesinde azalma ve sonuç olarak kötü ruh sağlığı ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir (2). HBS, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini de artırmaktadır (3).

Otonomik Sinir Sistemi (OSS) oldukça geniş kapsamlı ve vücuttaki birçok organ ve sistem ile ilişkili olarak görev yapmaktadır. Vücudun iç ve dış çevredeki değişkenlere göre çalışmasında ve adaptasyonunda rol alır. Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi OSS'nin iki ana bölümünü oluşturur. Otonomik fonksiyon bozuklukları kardiyovasküler bozukluklar, cinsel işlev bozuklukları, gastrointestinal sistem bozuklukları, mesane işlevinde bozukluklar meydana getirerek disotonomi bulgularına neden olur (4).

CHI3L1, enzimatik aktivitesi olmayan glikozil hidroksilaz ailesine ait bir proteindir. Düz kas hücreleri, makrofajlar, düz kas hücreleri, nötrofiller, kondrositler ve tümör hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı (PH) , Obstruktif uyku apnesi sendromu, Multipl skleroz gibi birçok nörolojik durumda etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5).

Bu çalışmada Primer HBS tanısı almış hastalarda sempatik deri yanıtı ölçümü, R-R aralık değişkenliği analizi, COMPASS-31 otonom semptom ölçeği ile otonom fonksiyon bozukluğu olup olmadığı ve bu parametrelerin serum CHI3L1 düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), uykuyla ya da dinlenme durumuyla birlikte ortaya çıkan özellikle alt ekstremitelerde rahatsızlık veren anormal duyular (yanma, gerilme, karıncalanma, ağrı, sıcaklık hissi vb.) ve bu duyular neticesinde karşı konulamayan bacakları hareket etme dürtüsü ile karakterize kronik bir sensorimotor hastalıktır. HBS, ilk olarak 1685 yılında İngiliz bir doktor olan Sir Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. HBS, Willis-Ekbom hastalığı olarak da adlandırılmaktadır (6).

HBS bir zamanlar bir histeri formu olarak değerlendirilmiştir. Wittmaack 1861 yılında “anxietes tibiaram” terimini önermiştir (7). 1923 yılında Oppenheim HBS’yi kalıtsal ya da edinsel olabilen bir nevroz olarak değerlendirmiştir (8). 1940 yılında Mussio-Fournier ve Rawak HBS’nin nörolojik kökenli bir hastalık olduğunu ve hamilelik sırasında şiddetlendiğine dair ilk gözlemi yapmışlardır. Birkaç yıl sonra ise üst ekstremitenin etkilenebileceğini vurgulamışlardır (9). Kendi de bir HBS hastası olan Gerard Allison 1943 yılında yayınladığı makalede HBS için “bu daha önce tanımlandığını görmediğim yaygın bir rahatsızlıktır” yazmıştır. HBS semptomlarını kendinde ve akrabalarında gözlediğini, hastaların uyku sorunu yaşayana kadar pek şikayet etmediklerini belirtmiştir. HBS için “bacak titremesi” terimini kullanmıştır. Yatağa yatınca ortaya çıkan ağrıya benzemeyen rahatsız edici bir his olduğunu, yürüme ile rahatladığını gözlemlemiştir (10).

Karl Axel Ekbom tarafından 1945 yılında hastalığın klinik özellikleri net olarak bildirilmiş ve Huzursuz Bacaklar Sendromu terimi ortaya çıkmıştır. Ekbom hastalığın vasküler bir etiyolojisi olduğunu düşünmüş ve vazodilatör tedavi önerisinde bulunmuştur (11, 12). Menninger-Lerchenthal 1962’de hastalarda düşük demir seviyesini saptamıştır ve patolojinin demir eksikliğine sekonder pallidonigral disfonksiyon olduğunu düşünmüştür (13).

Şevket Akpınar tarafından 1982 yılında levodopa ve benserazid kombinasyonunun hastalık semptomlarında etkili olduğu bulunmuştur (14). Türk ordusunda görev yapan bir albay, Şevket Akpınar’a bacaklarındaki rahatsızlık nedeniyle geceleri uyuyamadığını, ailesinde birçok kişinin de bu durumda

olduğunu belirtir. Dr. Şevket Akpınar çeşitli ilaç denemeleri yapar ve beyin dopamin seviyesinin artıran ilaçların iyi sonuç verdiğini görür. Opioidlerin de semptomları geçirdiğini, Dopamin antagonistlerinin ise semptomları kötüleştirdiğini raporlar (15). Şevket Akpınar ayrıca 1987 yılında diğer dopaminerjik ilaçlarında semptomlar üzerinde etkili olduğunu saptamıştır (16).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

HBS prevalansını %1,2 ve %29 arasında geniş bir değişkenlikte bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu farklılığın sebepleri arasında hastalığın tanısının klinik özellikler ile konulması, yapılan çalışmalarda farklı tanı kriterlerinin kullanılması ve veri toplama metotlarının (anket, telefon görüşmesi, yüz yüze görüşme) farklılık göstermesi, hastalık bilinci ve algısındaki farklılıklar olduğu düşünülmektedir (17). HBS'nin, Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (18). Hastalığın görülme sıklığı coğrafya ve rakım gibi değişkenlerle etkilenmektedir (19). Kuzey Amerika ve Avrupa coğrafyalarında HBS prevalansı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Asya ülkelerinde ise prevalans %0,1 gibi oldukça düşük oranlarda bildirilmektedir. Prevalansın ülkeden ülkeye farklılık göstermesi hastalığın ortaya çıkışında genetik özelliklerin önemli olduğunu göstermektedir (20). Türkiye HBS prevalansı ise %3.19 ve %7 oranları aralığında bildirilmiştir (21, 22). HBS batı ve Akdeniz toplumlarında daha sık şekilde görülmektedir (23).

Çocuklarda HBS prevalansı özellikle küçük çocuklarda semptom tanımlanmasının zorluğu gibi faktörler nedeniyle net değildir, yapılan çeşitli çalışmalarda prevalansın %1,9- %3,6 olduğu bildirilmiştir. Çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan HBS genellikle antipsikotik ve antidepresanlar gibi HBS'yi tetikleyebilen ilaç kullanımı ile ilişkilidir (19, 24). Çocukluk çağında ortaya çıkan HBS için genetik duyarlılık olduğu da düşünülmektedir (25).

Kadın cinsiyet, HBS için risk faktörü kabul edilir. Kadınlarda HBS görülme sıklığı erkeklere kıyasla 2 kat yüksektir. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber östrojen metabolizması ve menstürasyon nedeniyle demir depolarının daha düşük olmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hem serum demir seviyesi hem de östrojen; dopamin ve glutamat taşınımı etkilemesi kadınlarda prevalansın daha yüksek olmasına neden olduğu düşünülmektedir (26).

Gebelikte, özellikle son trimesterinde gebelerin %11-27'sinde HBS semptomları görüldüğü bildirilmiştir. Bu dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler, uyku bozukluğu ve serum demir seviyesinde azalma HBS için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Gebelik sonrasında semptomlar yaklaşık 1 ay içerisinde düzelmektedir. Gebelik aynı zamanda mevcut hastalık semptomlarını artırabilmektedir (26, 27). Gebelikte HBS öyküsü, sonraki gebeliklerde ya da hayatın ilerleyen dönemlerinde HBS ortaya çıkması için risk faktörüdür (19).

### **2.1.3. Patofizyoloji**

HBS uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik özelliklerin ve çevresel etmenlerin zemin hazırladığı birçok faktörün etkileşiminin olduğu karmaşık bir durum olduğu kabul edilmektedir (28). Hastalığın kabul edilen nedenleri; demir metabolizmasındaki anormallikler, dopaminerjik sistem disfonksiyonu, santral ve periferik hipoksi, endojen opioid eksikliği, glutamaterjik sistem disfonksiyonu, serotonerjik sistem disfonksiyonu, adenozin ve genetik olarak değerlendirilmektedir.

#### **2.1.3.1. Demir**

HBS patofizyolojisinde demir metabolizması oldukça kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Demir eksikliğinin hastalığın hem başlamasında hem de ilerlemesinde birincil sebep olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. HBS görülme sıklığı demir eksikliği ile ilişkili olan böbrek yetmezliği, gebelik ve anemi gibi hastalıklarda daha yüksektir (29).

Demir oksijen taşınımı, genetik materyal sentezi, elektron transfer reaksiyonları, reaktif oksijen radikalleri oluşumu gibi birçok metabolik süreçte görev aldığından organizmalar için temel bir elementtir. Beyinde nörotransmitter sentezi, miyelinizasyon ve enerji üretimi gibi önemli metabolik olaylarda kullanılır (30).

Serum ferritin seviyesi normal aralıkta olan HBS hastalarında yapılan çalışmalar merkezi sinir sistemi demir düzeyinin daha önemli olabileceği hipotezini ortaya koymuştur. Çalışmalarda normal serum ferritin seviyesi olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) ferritin, BOS transferrin seviyesinde ve beyin demirinde azalma izlenmiştir. HBS hastalarında düşük beyin demirinin transferrin reseptörlerinde downregülasyona neden olduğu saptanmıştır. Normalde düşük demir seviyesinin transferrin reseptörlerinde upregülasyona neden olması

gerekmektedir. HBS’de hücre içi demirin, demirin hücreye giriş-çıkışını düzenleyen homeostatik mekanizmalarda ortaya çıkan bozulmaya bağlı olarak azaldığı görülmektedir (31). Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) özellikle substantia nigra, putamende ve kaudat nükleusta demir eksikliği gösterilmiştir (32). Bu bölgelerdeki demir azalmasının HBS şiddeti ile korele olduğu belirlenmiştir (33).

Ayrıca demir eksikliğinin beyinden omuriliğe inen A11 dopaminerjik sistemde hiperaktiviteye neden olduğu öne sürülmüştür. Bunun sonucu olarak alt ekstremitelerde kaslardaki artmış sempatik innervasyon kas içi aktivitesini ve kas tonusunu artırır. Kaslardan gelen duyu uyarımlar dopamin eksikliği sonucunda yeteri kadar inhibe edilemez ve kortikal düzeyde algılanan bir dizestezi ile sonuçlanır (29).

Serum ferritin ve BOS ferritin konsantrasyonları sirkadiyen bir ritme sahiptir, geceleri gündüze kıyasla %50-60 daha düşük seviyededir. Hastalığın semptomlarının akşam ve gece saatlerinde daha belirgin olması da demir metabolizmasının sirkadiyen ritmi ile örtüşmektedir (34).

Demir, dopamin sentezinde önemli bir maddedir ve demir eksikliğinde dopamin üretimi bozulmaktadır. Tirozinin levodopaya dönüştürülmesinde demir gereklidir. Dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı tirozin hidroksilaz enzimidir. Tirozin hidroksilaz enzimi kofaktör olarak demir kullanır. Levodopa ise dekarboksilasyon ile dopamine dönüşmektedir (35). Farelerde demir şelasyonunun dopamin taşıyıcısı (DAT) proteininin üretimini ve aktivitesini azalttığı izlenmiştir (36).

Demirin dopamin metabolizması üzerindeki başka bir etkisi Dopamin D2 reseptörü üzerinden meydana gelmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada demir eksikliğinin D2 postsinaptik reseptörlerinin miktarında %40-60 azalmaya sebep olduğu saptanmıştır.

Dopaminerjik nöronlarda fazlaca üretilen Thy1 hücre adezyon molekülünün demir eksikliği olan farelerde azaldığı görülmüştür (37).

### **2.1.3.2. Dopamin**

HBS patogeneğinde dopamin metabolizmasının rolü dopaminerjik ilaçların neredeyse her hastada semptomlar üzerindeki etkisi ile dikkat çekmiştir. Dopaminerjik tedavinin HBS semptomları üzerindeki etkinliği bir çok çalışma ile de kanıtlanmıştır (38). Aynı zamanda dopamin antagonistleri hastalık

semptomlarını kötüleştirmektedir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda bazal gangliyonlarda presinaptik ve postsinaptik dopaminerjik aktivite bozukluğu olduğu gösterilmiştir (39).

HBS hastalarında dopamin agonistleri semptomları gidermede etkili olduğundan, HBS hastalarında beynin hipodopaminerjik bir durumda olduğu düşünülebilir fakat yapılan klinik çalışmalarda presinaptik hiperdopaminerjik durumla uyumlu bulgular saptamıştır. HBS'li hastalarda putamende tirozin hidroksilaz aktivitesinde artma, f-DOPA alımında azalma, BOS biopterin (dopamin sentezinde kofaktör olarak görev alır) seviyesinde artma, dopamin taşıyıcısı (DAT) seviyesinde azalma ve D2 dopamin reseptöründe downregülasyon saptanmıştır.

HBS tanılı hastalarla yapılan bir otopsi çalışmasında putamen D2 reseptörlerinin azalmasının hastalık şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (40). HBS etiolojisinde rol oynayan presinaptik hiperdopaminerjik durum D2 reseptör downregülasyonuna neden olur. Dopamin salınımının sirkadiyen bir ritimde olması nedeniyle akşam ve gece saatlerinde dopamin seviyesinin düşmesi hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasında etkilidir (41).

Beyinde saptanan bu hiperdopaminerjik durum nedeniyle, HBS tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçların etki mekanizması kesin olarak bilinmese de dopaminerjik sistem fizyolojisinin sirkadiyen ritmi ile açıklanmaktadır. D2 reseptörlerinin downregülasyonu gece saatlerinde dopaminerjik bir eksikliğe yol açabilir. Bu nedenle kullanılan dopaminerjik ilaçlar düşük dozda bile meydana gelen bu hipodopaminerjik durumu düzelterek semptomları giderdiği düşünülmektedir (42).

Santral mekanizmalara ek olarak spinal dopaminerjik sistem (hipotalamusun dorsal-posterior bölgesinden kaynaklanan A11 nöron grubu) de HBS patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Hayvanlarda A11 nöronlarının lezyonları HBS semptomlarına neden olabileceği ve bu durumun demir eksikliği ile şiddetlendiği saptanmıştır. Fakat primer HBS tanılı 6 hastanın otopsi çalışmasında A11 bölgesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır (42, 43).

HBS tedavisinde dopamin agonistlerinin kullanımı ilk zamanlar semptomları gidermede etkili olsa da uzun süreli ve artan dozlarda kullanımı hastalık semptomlarını kötüleştirebilmektedir. Augmentasyon olarak adlandırılan

bu durumun dopamin reseptörlerin downregülasyonu ve DAT salınımında azalma sonucu meydana geldiği gözlenmiştir (44). PH tanısı olan kişilerde ilaç kullanmayan ve kronik dopaminerjik tedavi kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada dopaminerjik tedavi kullanan hastalarda HBS prevalansının arttığı gözlenmiştir (45).

Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde dopamin seviyesinin düşük ya da yüksek olmasından ziyade dopaminerjik sistemin disfonksiyonunun hastalığın semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir.

### **2.1.3.3. Genetik**

HBS patofizyolojisinde genetik belirleyiciler tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetiğin güçlü bir faktör olduğu bilinmektedir (46). Yapılan çalışmalarda HBS hastalarının birinci derece yakınlarında hastalığın görülme olasılığı %20-60 oranında olduğu bulunmuştur (1). Primer HBS hastalarında ise aile öyküsü %80-%90 gibi yüksek orandadır (47, 48). Monozigotik ikiz çalışmalarında ise görülme sıklığı %80 olarak saptanmıştır (49). HBS genetik geçişinin otozomal dominant veya resesif olabildiğini ve değişken ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tıpkı trinükleotid tekrar hastalıklarında olduğu gibi birbirini izleyen kuşaklarda hastalığın erken ortaya çıkışı ve daha ağır seyretmesi gibi özelliklerin saptandığı genetik antisipasyon olabileceği düşünülmektedir (15).

HBS hastalarında aile öyküsü ve ikiz çalışmaları genetik faktörlerin HBS patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir. HBS gelişiminde genetik faktörler, çevresel faktörler ve bu faktörlerin birbiri ile etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir (15).

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında MEIS1, BTBD9, PTPRD, TOX3/BC034767, MAP2K/SKOR1, SEMA6D, SETBP1 ve MYT1 bölgelerinde HBS ilişkili risk varyantları bildirilmiştir (50).

MEIS1'in merkezi sinir sistemi gelişiminde rol oynadığı ve beyin demir metabolizmasında önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. HBS için en güçlü genetik risk faktörüdür (50). Bazal gangliyaların gelişiminde embriyonik gangliyonik eminenslerde MEIS1'in azalmış ekspresyonu saptanmıştır. Aynı zamanda MEIS1 ekspresyonu demir eksikliği ile artar, demir yüklemesi ile azalır. Bu nedenle MEIS1'in beyin demir metabolizmasında etkili olduğu düşünülmektedir (51). MEIS1 geni inaktive edilen fareler üzerinde yapılan bir

çalışmada, MEIS1 eksikliğinin dopaminerjik sistem üzerinden etki ederek duyuşal bozuklukların gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (52).

BTBD9 proteinin fonksiyonu net olarak anlaşılamamıştır. BTBD9 patolojik bir polimorfizmi düşük demir seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (53). BTBD9 geni nakavtlanmış bir fare HBS modelinde serum demir seviyesinin ve striatumda bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit seviyesinin arttığı izlenmiştir. Farelerde duyuşal algının değıştiğı ve bir dopamin agonisti olan ropirinol ile düzeldiğı gözlenmiştir (54).

#### **2.1.3.4. Hipoksi**

Hipoksinin HBS ile ilişkisi, yüksek irtifada yaşamak ya da kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi hipoksik bir durum yaratan hastalığa sahip kişilerde HBS görölme sıklığının artmış olması gözlemine dayanmaktadır (19, 55). Aynı zamanda HBS hastalarının bacaklarında oksijen konsantrasyonlarında azalma ve mikrovasküler endotel yapıda değışikler saptanmıştır (56). Periferik dokuların yanı sıra beyinde meydana gelen hipoksinin de patofizyolojide rolü olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. HBS hastalarında substantia nigrada hipoksi ile indüklenbilir faktör 1- $\alpha$  (HIF1- $\alpha$ ) seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Hipoksinin HBS patofizyolojisindeki etki mekanizması net değıldir, nitrik oksit ve adenzin salınımını artırarak transkripsiyonel süreçleri tetikleyerek etki ettiğı de düşünölmektedir (57).

#### **2.1.3.5. Opioid Sistem**

HBS patofizyolojisinde endojen opioid eksikliğinin rolünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir otopsi çalışmasında talamusta b-endorfin ve met-enkefalin gibi endojen opioidlerin HBS'li hastalarda azalmış olduğu görölmüştür (58). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise endojen opioid eksikliğinin hiperaktivite ve demir eksikliğıyle ilişkili olduğu saptanmıştır (59).

#### **2.1.3.6. Glutamaterjik Sistem**

HBS'deki uyku anormallikleri dopamin ya da demir metabolizması ile açıklanamamaktadır. HBS tanısına sahip hastalarda talamustaki glutamaterjik aktivitenin artmış olduğunu gösterilmiştir. Çalışmada glutamaterjik aktivitenin uykuya dalma süresi ile korele olduğu izlenmiştir. Artmış talamokortikal uyarım uyku bozukluklarının nedeni olabilir. Selektif bir glutamat reseptör antagonisti olan "perampanel" in, bazı HBS hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (60). Glutamat



formların ayırt edilmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde oldukça önemli bir adım haline gelmektedir. Hastanın nörolojik muayenesinde anormal bulgular saptanır ise elektromiyografi ya da nörogörüntüleme gibi ileri tetkikler yapılmalıdır (42).

HBS sirkadiyen bir ritmi olan tipik semptomlarla karakterize sensorimotor bir hastalıktır. Hastalar, bacaklarında bir rahatsızlık hissi ve bu hisse eşlik eden bacaklarını hareket ettirmek için güçlü ve karşı konulamaz bir dürtüden şikayet ederler. Bacak hareketi genellikle ayak parmaklarının dorsifleksiyonu ve ayak bileklerinin ve dizlerin fleksiyonu şeklinde gerçekleşir (65).

HBS semptomlarının başlangıcı ya da şiddetlenmesi tipik olarak uyanma ya da oturma gibi hareketsizlik dönemlerindedir. Semptomlar akşam ya da gece saatlerinde ortaya çıkar ve gece boyunca kötüleşme eğilimindedir. Sabahın erken saatlerinde ise kendiliğinden düzelir. Hastalar semptomlarını tanımlamada güçlük çekilebilir. “Huzursuzluk”, “seğirme”, “hareket etme dürtüsü”, “yanma”, “kaşıntı”, “esnetme ihtiyacı”, “bacaklarım hareket etmek istiyor” gibi terimler kullanırlar (1). Birçok hasta semptomlarını hafifletmek için kendi stratejisini geliştirmiş olsa da en sık kullanılan yöntemler yürümek, gerinmek, masaj yapmak, etkilenen uzuvları soğuk su ile yıkamak gibi eylemlerdir (42).

Semptom şiddeti hastadan hastaya ciddi farklılık gösterebilir. Kimi hastada hastanın günlük yaşamını etkilemeyen hafif bulgular şeklindeyken kimi hastada uykuyu tamamen bozan şiddetli bir rahatsızlık olarak ortaya çıkabilir. Semptomlar hastadan hastaya değişiklik gösterebildiği gibi aynı hastada da günden güne önemli ölçüde değişiklik gösterebilir (1).

Hastaların %60-70’i uykuya dalmada güçlük, toplam uyku zamanında azalma ve HBS semptomları nedeniyle uykunun bölünmesi gibi uyku bozuklukları yaşarlar (47). HBS ilişkili uyku bozuklukları genellikle uykunun erken bölümlerinde meydana gelir. Duyusal semptomları yeterince değerlendiremeyen bazı hastalar asıl şikayetini uyku bozukluğu olarak ifade edebilir. HBS hastalarında uykunun bozulmasına rağmen genellikle gündüz uykululuk hali gözlenmez (42).

HBS semptomları genelde dizin distalinde baldır bölgesindedir. Ancak daha proksimal bölgeleri ya da kolları da etkileyebilir. HBS yüz, karın, cinsel organlar gibi başka bölgelerde de tanımlanmıştır (66). Birçok hasta semptomları yüzeysel değil de bacağına derinlerinde hissettiğini ifade eder. Hastalık semptomları genelde ekstremitelerde iki yanlı olarak ortaya çıkar. Daha nadir olarak iki yanlı ve

dönüşümlü ya da izole tek taraflı olarak da görülebilir (67). Hastanın şikayetleri her gün olabileceği gibi ara sıra da ortaya çıkabilir ve günden güne değişiklik gösterebilir (1). Eğer HBS semptomları son bir yıl içerisinde haftada ikiden az oluyor ise aralıklı HBS, haftada ikiden fazla oluyor ise kronik kalıcı HBS olarak kategorilendirilir (67).

Hastalığın semptomları oldukça tipik olsa da pratisyen hekimler ve nörologlar tarafından yeteri kadar teşhis edilememekte ya da yanlış tanı konmaktadır (56). Uluslararası HBS Çalışma grubu (IRLSSG) tarafından yetersiz teşhis sorununu gidermek için 1995 yılında oluşturulan tanı kriterleri oluşturulmuştur. Tanı kriterleri 2003 yılında ve 2014 yılında güncellenmiştir (67).

#### **2.1.4.1. Tanı Kriterleri**

HBS tanı kriterleri 2014 yılında geliştirilmiş ve tanı kriteri sayısı 4'ten 5'e çıkartılmıştır. 5 tanı kriterinin yanı sıra 4 adet destekleyici kriter tanımlanmıştır. HBS'nin karakteristik klinik özelliklerine odaklanan 5 kriteri sağlayan hastalar HBS tanısı alırlar. Destekleyici kriterler tanı konması için gerekli değildir. Tanı konmada arada kalınan olgularda yardımcı olarak kullanılabilir özelliktedir (67).

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri (2014)	
<b>TEMEL TANI KRİTERLERİ</b>	
1-	Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hislerin eşlik ettiği veya bu hislerin neden olduğu bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2-	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahat veya oturma ya da oturma gibi hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir
3-	Hareket ihtiyacı ya da rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketler esnasında kısmen ya da tamamen rahatlar
4-	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler akşam ve gece saatlerinde kötüleşir ya da sadece akşam veya gece ortaya çıkar
5-	Yukarıda sayılan özellikler başka bir medikal veya davranışsal duruma bağlı olarak değerlendirilemez. (Miyalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları v.b.)
<b>DESTEKLEYİCİ KLİNİK ÖZELLİKLER</b>	
1-	Aile öyküsü olması
2-	Dopaminerjik tedaviye yanıt
3-	Periyodik bacak hareketleri (Uyku sırasında ya da uyanırken)
4-	Gündüz uyku hali olmaması

### Şekil 2. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri (67)

HBS tanısının konması için herhangi bir laboratuvar testine ihtiyaç olmasa özellikle ilk klinik değerlendirmede sekonder formları belirleme ve altta yatan bozuklukları saptamak için tarama yapılması önerilmektedir (42).

#### 2.1.4.2. Ayırıcı Tanı

HBS tanı kriterlerini karşılamayan benzer klinik özellikleri gösteren durumların ayırt edilmesi gereklidir.

Hipnik Jerkler: Kişinin uykuya dalma esnasında bir ya da daha fazla ekstremitede meydana gelen ani ve kısa süreli miyoklonik kasılmalardır (68).

Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu: Genellikle uykunun nREM fazında ortaya çıkar. Tanı polisomnografi (PSG) ile konur. Hareket etme dürtüsü ya da dizestezi gözlenmez (69).

Akatizi: Genellikle nöroleptik ilaç kullanımına bağlı görülen sürekli olarak vücudun tümünde hareket ettirme şeklinde motor belirtilerin görüldüğü bir hastalıktır. HBS'den farklı olarak sirkadiyen ritim mevcut değildir ve tüm vücut etkilenir. Hareket ile rahatlama belirgin değildir (68).

Ağrılı bacaklar ve hareketli parmaklar sendromu (Painful legs and moving toes): Bacaklarda ağrı ve ağrıya eşlik eden ayak parmaklarında tekrarlayıcı hareketlerin görüldüğü bir hastalıktır. Sirkadiyen ritmi yoktur. Ayak parmaklarındaki hareket yavaş bir kıvranma şeklinde ve istemsizdir (68).

Ortostatik Tremor: Ayakta sabit dururken bacak tremoru ve denge bozukluğu ile kendini gösterir. Pozisyon değişikliği ile düzelir (70).

Nokturnal Kramplar: Geceleri ortaya çıkan genellikle gastrokinemius ya da soleus kasını tutan ani, kısa süreli ve şiddetli ağrıya seyredir. Kasın esnetilmesi ile rahatlar. Hareket etme dürtüsü yoktur. Kas kasılması hissedilebilir (69).

Artrit: Ağrı tutulan eklem bölgesinde lokalizedir. Hareket ile ağrı artar. Sirkadiyen ritmi yoktur.

Pozisyonel rahatsızlık: Uzun süre pozisyon değiştirmeden oturma ya da yatma sonrası gelişir. Sinir basısı ya da kan akımının engellenmesi sebebiyle ortaya çıkar. Pozisyon değişikliğiyle düzelir. Sirkadiyen ritim ya da hareket etme dürtüsü yoktur (68).

Vasküler Klodikasyon: Ayakta durma ya da yürüme ile ortaya çıkan ağrı istirahat ile düzelir. Yatar pozisyonda hasta en iyi halindedir (71).

Polinöropati: HBS'den farklı olarak ağrı ciltte yüzeysel olarak uyuşma, yanma şeklinde hissedilir. Semptomlar genellikle geceleri daha belirgin olsa da gün içinde tamamen düzelme olmaz. Hareket etme dürtüsü yoktur ve hareket ile semptomlar gerilemez. Sirkadiyen ritmi yoktur. Polinöropati, HBS ile birlikte görülebilir (72).

Radikülopati: Genelde tek taraflı radiküler ağrı ve dizestezi, kaslarda atrofik değişikliklerle birlikte görülebilir. Hareket etme dürtüsü yoktur. Dopaminerjik tedaviye yanıt izlenmez (72).

Konjestif Kalp Yetmezliği: Lomber venlerin dilatasyonu ile geçici lomber stenoza neden olarak geceleri lumbosakral bölgede lokalize ağrıya sebep olabilir (68).

Fibromiyalji: Genellikle birkaç kas grubunu ya da eklemi etkileyen gezici ağrılar bazen bacakları daha çok etkilese de genellikle tüm vücutta görülür. Hareket ile düzelme ve sirkadiyen ritim görülmez (68).

### **2.1.4.3. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi**

HBS tanısına sahip bir hastayı rahatsız eden semptomları belirlemek ve hastalığın şiddetini sayısal bir değer olarak belirlemek hem tedavi ihtiyacını değerlendirmek hem de tedavinin yararını izlemek için oldukça önemlidir. Aynı zamanda çalışmalar için objektif bir durum oluşmasına etki eder. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma grubu (UHBSÇG) (IRLSSG) tarafından 2023 yılında geliştirilen HBS şiddet ölçeği hastalık şiddetinin belirlenmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastalık semptomlarının şiddetini ve hastalığın yaşam aktivitelerine ve yaşam kalitesine etkilerini değerlendirilen toplam 10 sorudan oluşmaktadır.

Skorun yüksekliği hastalık şiddetini gösterir. Semptom Şiddeti; 1-10 puan arası hafif, 11-20 puan arası orta, 21-30 puan arası şiddetli ve 31-40 puan arası çok şiddetli olarak kategorilendirilir (73). UHBSÇG şiddet ölçeğinin Türkçe versiyonu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur (74).

### **2.1.5. Sınıflandırma**

#### **2.1.5.1. Primer HBS**

Primer (idiyopatik) HBS, hastanın semptomlarının potansiyel olarak nedeni olabilecek başka bir hastalığın olmadığı durumda görülür. Bir çok araştırmacı primer HBS'nin genetik nedenlerden kaynaklandığı düşünmektedir (23). Aile öyküsü olması şart değildir. HBS olgularının yaklaşık %80'i idiyo patiktir. Primer HBS tanılı olgular her yaşta görülebilse de genellikle erken yaşta başlamaktadır ve sekonder forma göre daha yavaş bir progresyon izlenir (75).

#### **2.1.5.2. Sekonder HBS**

Bazı klinik durumların ve hastalıkların HBS'ye neden olduğu bilinmektedir. Sekonder HBS, primer HBS'den farklı olarak aile öyküsünden, yaştan ve genetik özelliklerden bağımsızdır. Demir eksikliği, gebelik durumu ve son dönem böbrek yetmezliği sekonder HBS nedenlerinden en sık gözlenenlerdir.

##### **2.1.5.2.1. Demir Eksikliği**

Demir eksikliği sekonder HBS'nin en yaygın nedeni olarak görülmektedir. Uyku bozuklukları kliniğine başvuran HBS hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %31'inde düşük ferritin seviyesi saptanmıştır (76). Gebelik, böbrek hastalığı ve kan donörü olma gibi demir eksikliği ile ilişkili durumlarda HBS sıklığı artmış olarak izlenmektedir (77).

Demir, dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü olması sebebiyle, dopamin metabolizması için anahtar bir role sahiptir. Düşük ferritin seviyeleri aynı zamanda semptom şiddeti ile de korele olarak bulunmuştur (35). HBS tanısı olan hastalarda serum ferritin seviyeleri normal olsa dahi santral sinir sisteminde (SSS) demir konantrasyonlarının düşük olabileceği gözlenmiştir. Serum demirinin diurnal bir formda olmasından dolayı gece saatlerinde demir seviyesi %50-60 daha düşük düzeyde olmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda substantia nigra ve bazal gangliyonlarda demir düzeyinin azalmış olduğu görülmüştür (32). Aynı zamanda serum ferritin düzeyinin düşük olması tedavi direnci ve augmentasyon gelişimi için risk faktörü olarak izlenmiştir (78).

#### **2.1.5.2.2. Gebelik**

HBS, gebelikte sık görülen bir hastalıktır. Gebelikte prevalansı %34'e kadar çıkmaktadır. Özellikle gebeliğin 3. trimesterinde görülme sıklığı artmakta ve gebelikten bir ay sonrasında semptomlarda gerileme olmaktadır. Gebelikte HBS gelişimini artıran faktörler ise demir eksikliği, folat eksikliği, artmış östrojen, artmış progesteron ve artmış prolaktindir (26). Demir ve folat replasmanı HBS semptomları olan gebelerde semptomları iyileştirebilir. Semptomlar şiddetli ise opioidler, gabapentin veya benzodiazepin gibi ilaçlarla tedavi düşünülebilir (79).

#### **2.1.5.2.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı**

Sekonder HBS'nin yaygın olarak görüldüğü bir hastalık da son dönem böbrek hastalığıdır. Birçok olası risk faktörü mevcut olduğundan patogenezi net değildir (23). Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda %80'e kadar HBS gözlenebilmektedir (80). Üreminin neden olduğu anemi HBS görülme sıklığını artırır. Eritropoetin tedavisi uygulanmış ve anemisi düzelmiş hastalarda hastalığın daha az ve daha hafif semptomlarla görülmesi bu görüşü destekler. Aynı zamanda üre yüksekliğinin nöronal uyarılabilirliği artırarak semptomları şiddetlendirebileceği düşünülmektedir (81). Üre yüksekliği olan bir hastada ortaya çıkan HBS'de daha hızlı progresyon, daha şiddetli semptomlar ve daha fazla uyku bozukluğu gözlenir. Aynı zamanda bu gruptaki hastaların tedavi yanıtı daha az olmaktadır (82).

#### **2.1.5.2.4. Diyabetes Mellitus (DM)**

DM hastalığı HBS için bir risk faktörüdür. DM hastalarında prevalans %17 olarak belirlenmiştir. DM hastalığında demir eksikliği sık görülüyor olsa da bu hastalarda HBS gelişimi demir eksikliğinden bağımsız olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Diyabetik polinöropatinin HBS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak polinöropati olmadan da DM bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20).

#### **2.1.5.2.5. Romatolojik Hastalıklar**

Fibromiyalji, romatoid artrit, sjögren sendromu ve skleroderma gibi romatolojik hastalıklarda HBS prevalansı normal topluma göre daha yüksektir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda fibromiyalji tanılı hastaların %31'inde, romatoid artrit tanılı hastaların %25'inde, Skleroderma tanılı hastaların %24'ünde HBS görüldüğü bildirilmiştir (83).

#### **2.1.5.2.6. Multipl Skleroz**

Multipl Skleroz (MS) kronik, inflamatuvar, demiyelizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Yapılan araştırmalarda MS hastalarında HBS prevalansı %13,3 ile %65,1 arasında değişmektedir (84). MS hastalığının HBS gelişimine nasıl etki ettiği bilinmemektedir. MS hastalarında yapılan bir çalışmada HBS tanısı olan MS hastaların servikal omurilik lezyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu HBS semptomlarının gelişiminin spinal motor ve duysal yollarda meydana gelen demiyelinizasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (85).

#### **2.1.5.2.7. İyatrojenik HBS**

Sekonder HBS'nin önemli ve sık rastlanan bir formudur. Kullanılan bazı ilaçlar semptomları tetikleyebilir ya da şiddetlendirebilir. Bu sebeple difenhidramin gibi sedatif özellikteki antihistaminikler, olanzapin, ketiapin, risperidon gibi dopamin reseptör blokerleri, serotonerjik ve noradrenaljik antidepresanlar, antiemetikler dikkatli kullanılmalıdır. Dopaminerjik özellikteki bupropion ve trazadon gibi antidepresanlar ise HBS semptomlarını provoke etmedikleri için tercih edilebilir (1, 86).

Ek hastalığı olan hastalarda da HBS görülebilir fakat bu hastalara sekonder HBS diyebilmek için demir eksikliği anemisi gibi HBS ile ilişkisi kanıtlanmış hastalıkların bulunması gerekmektedir. Primer ya da sekonder HBS vakalarına

bakıldığında klinik semptomatoloji ya da tedavi yanıtında birincil forma kıyasla belirgin farklılık görülmez (56).

HBS'nin klinik önemi esas olarak uyku bozukluğudur. Semptomlar hastanın uykuya dalmasını ve uykuyu sürdürmesini etkilemektedir. Aynı zamanda hastaların %90'ında uykuda periyodik hareket bozukluğu da gözlenmektedir. HBS hastalarında uyku latansı artmaktadır fakat hastalar gündüz aşırı uyku hali değil de gündüz yorgunluk bildirmektedir. Uyku bozukluğu ne kadar artarsa yaşam kalitesinin ve bilişsel fonksiyonların etkilenmesi de o kadar fazla olacaktır (67). Uyku süresinin azalması kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların riskinde artma, immün sistem bozuklukları, hormonal bozukluklar ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (87).

## **2.1.6. Komorbiditeler**

### **2.1.6.1. Periyodik Bacak Hareketleri**

Periyodik bacak hareketleri (PBH), hastaların %70-80'inde gözlenir. Periyodik bacak hareketi genellikle uykuda gözlenirse de uyanıklık durumunda da gözlenebilir. Genellikle iki yanlı ortaya çıksa da senkronize olmayabilir. PBH üst ekstremitelerde de görülebilir. Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH) uyku ile ilgili birçok hastalıkta ve sağlıklı bireylerde gözlenebildiğinden HBS için özgülüğü düşüktür. HBS tanısı için UPBH tanısı gerekli değildir. Bu nedenle HBS tanısı için polisomnogram tetkiki gerekmez (1).

UPBH, HBS'den farklı olarak erkek cinsiyette daha sık gözlenir. UPBH artmış kortikal uyarılma (arousal) ve sempatik aktivasyon ile ilişkilidir (42).

Artmış uyarılmışlık gece kesintili ve kısa uyku süresine neden olmaktadır (47, 88, 89). Uyarılma ve uyku dürtülerinin yanı sıra motor ve duyu işlevlerini yöneten nöronal mekanizmalarda değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir. Beyindeki hiperdopaminerjik ve hiperglutamaterjik duruma sekonder hipoadenozinerjik durumun artmış uyarılma ve duyuusal anormalliklere neden olduğu düşünülmektedir (90).

### **2.1.6.2. Uyku Bozuklukları**

HBS, insomnianın en sık dördüncü nedeni olarak tanımlanmıştır (91). Uyku bozukluğu HBS hastalarında tıbbi başvurunun en sık nedenidir. HBS'nin sağlık üzerindeki etkisi uyku bozukluğunun sıklığı ve şiddeti ile de yakın ilişkilidir (42).

Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda hastalarda uyku verimliliğinde azalma, daha fazla uyanma, toplam uyku süresinde azalma ve uykuya dalma süresinde artış yaşadıkları saptanmıştır (92). Uykusuzluğun altında yatan patolojinin HBS olup olmadığını değerlendirmek tedavi yönetimi için de önemlidir.

#### **2.1.6.3. Duygudurum Bozuklukları**

Toplum temelli ve klinik temelli birçok çalışmada HBS'li hastalarda depresyon ve anksiyete prevalansında ya da riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda depresyon riskinin erkek hastalarda arttığı ve kadınlarda değişmediği gösterilmiştir (77). HBS'de duygudurum bozukluklarının teşhisi semptomların birbiri ile örtüşmesi nedeniyle zor olmaktadır. Uyku bozuklukları, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, psikomotor ajitasyon hem HBS'de hem de duygudurum bozukluklarında görülebilmektedir (93).

Antidepresan ilaçlar HBS semptomlarını tetikleyebileceğinden ya da şiddetlendirebileceğinden dolayı hastalarda komorbid depresyonun tedavisi dikkatle ele alınmalıdır. Mirtazapin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri hastalık semptomlarını şiddetlendirebilir. HBS hastalarında antidepresan tedavisi altında semptomların şiddetlenmesi takip edilmelidir. HBS semptomlarını şiddetlendirme riski en düşük olan antidepresanlar arasında bupropion, desipramin, trazodon bulunmaktadır (94).

#### **2.1.6.4. Serebrovasküler ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Yapılan çalışmalarda HBS ile serebrovasküler hastalıklar (SVH), hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında ilişki olduğu desteklenmektedir. HBS'li hastalarda HT, KVH ve SVH prevalansı ve insidansı artmaktadır. HBS'de artmış kan basıncı ve azalmış gece kan basıncı düşüşü gibi çeşitli vasküler risk faktörleri saptanmıştır. Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda da KVH ve SVH'nin HBS riskini artırdığını göstermiştir. HT, obezite gibi vasküler risk faktörleri HBS'ye neden olabilir. Çalışmalardaki bu farklılıkların metodoloji ve hasta popülasyonu gibi nedenlerin dışında hastalıkların ilişkisinin karmaşıklığından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir (95). Bazı araştırmacılar ise HBS'nin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olmasından ziyade, hastada mevcut olan vasküler risk faktörlerinin prevalansı için bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (77).

UPHB, merkezi sinir sistemi uyarılmaları(arousal) ya da uyanmaları olsun ya da olmasın kan basıncında ve kalp hızında geçici artışla ilişkilidir. UPHB'deki bu sempatik hiperaktivite HBS'de vasküler riskin artmasının nedeni olabilir (96).

#### **2.1.6.5. Polinöropati**

Polinöropatiye bağlı pareteziler ve dizesteziler HBS semptomlarına benzer ve yanlış teşhise neden olabilir. Aynı zamanda polinöropati ve HBS ile komorbid olabilirler. İnce lif nöropatisi HBS hastalarında görülebilir ve anormal duyuşal semptomlarda rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnce lif nöropatisi olan hastalarda anormal duyuşal girdiler HBS'yi tetikleyebilir (77). Polydefkis ve arkadaşlarının yaptığı biyopsi çalışmasında bazı hastalarda ince duyuşal lif nöropatisi olduğu saptanmış ve HBS'nin bir alt formunun ince lif nöropatisi ilişkili dizesteziler tarafından tetiklenebileceğini belirtmişlerdir (97).

#### **2.1.7. Tedavi**

Semptomlar hastanın yaşam kalitesini etkiliyorsa tedavi önerilir. HBS tedavisinin asıl amacı uygun uyku düzenini sağlamaktır. Uyku bozukluğu düzelmesi yorgunluk, konsantrasyon eksikliği ve depresyon gibi sorunların da düzelmesine yardımcı olur. Tedavinin bir diğer amacı ise hastaların şikayetlerinin arttığı seyahat etme, sinemaya gitme, kitap okuma gibi aktivitelerden keyifli bir şekilde gerçekleştirebilmesini sağlamaktır (98).

Hastalığın sekonder sebeplerine yönelik tedaviler semptomlarda düzelme sağlanabilmesi ya da ilaç dozunun düşürülmesini mümkün kılabileninden sekonder sebepler ve birlikte görülen hastalıklar araştırılmalıdır. HBS'de henüz hastalığı modifiye eden bir farmakolojik yaklaşım yoktur. Farmakolojik tedavi semptomatik ajanlara dayanmaktadır. Farmakolojik tedavilerden farklı olarak daha az etkili olan farmakolojik olmayan tedaviler de mevcuttur.

Uluslararası HBS Çalışma Grubu, hastalığı tedaviye göre üç kategoride ele almıştır.

Aralıklı HBS: Semptomlar çoğunlukla tedavi gerektirecek şiddette olsa da günlük ilaç kullanımını gerektirecek kadar sık değildir. Semptomlar genelde hareketsizlik durumlarında olduğundan tahmin edilebilir. Bu hasta grubunda levodopa ya da tramadol gibi opioidler önerilir. Dopamin agonistleri etkileri geç ortaya çıktığından dolayı ilk seçenek olarak tercih edilmezler (99).

Günlük HBS: Günlük ilaç kullanımını gerektirecek semptom yoğunluğundaki hastalar bu gruptadırlar. Pramipeksol ya da ropirinol gibi dopamin agonistleri, alfa-2-delta grubu ilaçlar ön planda tercih edilmelidir (99).

Dirençli HBS: Dopamin agonistinin düzenli ve optimal dozda kullanılmasına rağmen tedavi yanıtı yetersizdir. Dirençli HBS tedavisinde farklı bir dopamin agonisti tedavisine geçiş ya da gabapentin ,opioid ve benzodiazepin gibi ikinci bir ilaç eklenmesi önerilir (99).

#### **2.1.7.1. Demir Replasmanı**

Hastalığın patofizyolojisinde demir metabolizmasının etkisi göz önüne alındığında demir eksikliği mutlaka araştırılmalıdır. Çünkü yalnızca demir takviyesi HBS semptomlarını hafifletebilir. SSS'deki demir düzeyini ölçecek rutin bir tetkik olmadığında serum ferritin seviyesi ve transferrin saturasyonu ölçülerek yapılmaktadır. Serum ferritin 75mg/L'nin altında ise ya da transferrin saturasyonu %20'den düşük ise oral demir takviyesi önerilmektedir. Oral olarak yaygın kullanılan preparat 325mg ferröz sülfattır. Bu doz 65mg elemental demire denktir. Gastrointestinal emilimin artırılması için 100-200mg C vitamini ile birlikte alınması önerilir. C vitamini emilimi artırmasının yanında gastrointestinal yan etkileri de azaltır. Emilimi artırmada diğer önemli durum ise aç karna kullanılmasıdır. Demir tedavisinde hedeflenen ferritin 100mg/L seviyesidir (100). Hastaların semptom sıklığında ya da şiddetinde artış olduğunda ya da önceden etkili olan bir tedaviye azalan klinik yanıt görüldüğünde demir ilişkili laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır.

Oral tedaviden fayda göremiyorsa ya da tolere edilemiyorsa intravenöz demir replasmanı düşünülebilir. İntravenöz uygulamada ferrik karboksimaltoz ya da demir dekstran kullanılabilir (1, 101). Ferrik karboksimaltoz toplam 1000-1500mg infüzyon dozunda HBS'de etkilidir. Klinik çalışmalarda intravenöz demir uygulamasının aşırı demir yüklemesi olmadığı sürece demir eksikliği olmayan kişiler için de faydalı olabileceği belirtilmiştir (102). İntravenöz demir uygulamasında anaflaksi riski mevcuttur. Bu riski azaltmak için ön tedavi yapılması önerilir. İntravenöz demir uygulaması tipik olarak iki ile dört hafta içerisinde semptomlarda iyileşmeyi sağlar (66).

### **2.1.7.2. Levodopa**

Levodopa HBS semptomlarına faydalıdır. Etkisi hızlı ortaya çıktığından dolayı aralıklı HBS vakalarında tercih edilebilir. Etki süresi yaklaşık 2-4 saattir. Etki süresinin kısa olması nedeniyle gecenin erken saatlerinde semptomlar şiddetlenebileceğinden uzun etkili formlar tercih edilebilir.

Levodopa kullanımını sınırlayan en önemli yan etki augmentasyon gelişimidir. Günlük olarak levodopa kullanan hastalarda 6 ay içinde augmentasyon gelişme olasılığı %60'tır (103). Tipik olarak semptomlar daha erken saatte ve daha yoğun olarak ortaya çıkar. Augmentasyon gelişiminde semptomlar kollara ve vücuda da yayılabilir (104).

### **2.1.7.3. Dopamin Agonistleri**

Dopamin agonistlerinin etkisinin başlangıcı yaklaşık 90-120 dakikadır. Bu nedenle semptom başladıktan sonra kullanımı optimal değildir. Günlük HBS için kullanımı uygun ilaçlardır. HBS semptomlarını gidermede oldukça etkili olsalar da augmentasyon gelişim riski mevcuttur. Augmentasyon levodopa tedavisine göre daha nadir olsa da pramipeksol için yılda %8 oranında augmentasyon gelişme riski vardır (66, 105). Dopamin agonistlerinin bir diğer önemli yan etkisi kontrolsüz alışveriş ve kumar gibi dürtü kontrol bozukluğu gelişebilmesidir. Dürtü kontrol bozuklukları hastalarda sosyal olarak yıkıcı sonuçlara yol açabilir (106).

Dopamin agonistleri ergot türevi olup olmamasına göre sınıflandırılır.

Kabergolin ve pergolid ergot türevidir. HBS semptomlarında etkilidir (107). Ergot türevi dopamin agonistlerinin kalp kapak hastalığı, retroperitoneal fibrozis ve pulmoner fibrozis gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Yan etkiler sebebi ile HBS için rutin olarak kullanılmamakta ve önerilmemektedir (99).

Pramipeksol, ropirinol ve rotigotin, ergot olmayan yapıda dopamin agonistleridir. Ergot yapıdaki ilaçlara kıyasla yan etki profillerinin daha iyi olması nedeniyle HBS tedavisinde birinci basamakta önerilmektedir. Pramipeksolün HBS'de etkinliği A düzeyinde kanıtı sahiptir (107). Pramipeksol tedavisine yatmadan 1-2 saat önce kullanılan 0.125 mg doz ile başlanmalı, semptomlara göre doz artırımı yapılmalıdır. Günlük 0,5 mg üzeri dozlarda augmentasyon riski yükseleceğinden dikkatli olunmalıdır (108).

Pramipeksolün en yaygın yan etkileri ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı ve alt ekstremitelerde ödemdir. Pramipeksolün bir diğer yan etkisi gündüz uyku ataklarıdır. Genellikle yüksek dozda kullanıldığında gözlenen bu yan etki HBS'de düşük

dozlarda kullanıldığından oldukça nadir olarak görülmektedir. Ropirinolün etki ve yan etki profili pramipeksol ile oldukça benzerdir (109).

Rotigotin gün boyu sürekli salınımlı transdermal flaster formu nedeniyle ameliyat olan ya da yutma güçlüğü olan hastalarda ya da semptomları tüm güne yayılmış olan hastalarda tercih edilebilir (110). Rotigotin farmokinetiği nedeniyle reseptörlerdeki dopamin dalgalanmasını azaltarak daha az augmentasyon yapma eğiliminde olabilir (111).

Levodopa ve dopamin agonistlerinin kullanımını kısıtlayan asıl durum augmentasyondur. Augmentasyon semptomların daha erken saatte başlaması ve üst ekstremitelere yayılması, istirahat haline geçtikten sonra semptom başlangıç zamanının kısalması ve semptom yoğunluğunda artma şeklinde tanımlanır. Dopaminerjik ilaç dozunun artması ile semptomlarda paradoksal bir kötüleşme olması da augmentasyon olarak tanımlanır.

Tüm dopaminerjik ilaçlar ile ortaya çıksa da özellikle levodopa tedavisi alan hastaların yaklaşık %70'inde augmentasyon görülür. Augmentasyon görülme riski doz ile orantılıdır. Risk özellikle 200mg ve üzeri dozlarda artar. Augmentasyon durumunda levodopa alıyorsa kesilmelidir ve alfa-2-delta ligandları gibi başka bir medikasyona geçilmelidir. Dopamin agonisti ile augmentasyon geliştiğinde ise ilaç değişiminden önce doz artırımı veya ilacın bölünmüş dozlarda verilmesi denenebilir (105, 112).

#### **2.1.7.4. Opioidler**

Bağımlılık ve yan etki potansiyeli yüksek olduğundan diğer ilaçlara dirençli semptomu olanlarda kullanılmalıdır. Düşük potense sahip bir opioid olan kodein ya da bir opioid agonisti olan tramadol bağımlılık açısından daha düşük riskli olduğundan aralıklı ya da günlük HBS'de tercih edilebilir. Günlük kullanımda kabızlık ve bulantı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri görülebilir. Uzun süreli kullanımda ilaç etkisine tolerans gelişebilir (105).

#### **2.1.7.5. Benzodiazepinler**

Aralıklı HBS için kullanılabilir. Aynı zamanda sedatif etkileri nedeniyle uykuyu başlatmada faydalı olabilirler. Klonazepam haricindeki benzodiazepinler için daha az kanıt mevcuttur (105).

#### **2.1.7.6. Alfa-2-Delta ( $\alpha 2\delta$ ) Ligandları**

Bu ilaç grubu gabapentinoidler olarak da adlandırılır. Gabapentin, Pregabalin ve gabapentin enacarbil (gabapentinin uzatılmış salınımlı bir ön ilacıdır) hem HBS semptomlarını hem de uyku kalitesini augmentasyon oluşturmadan iyileştirmede etkilidir (56). Augmentasyon geliştirme gibi bir yan etkisi olmadığından HBS'nin ilk basamak tedavisinde dopaminerjik ilaçların yerine kullanılması önerilmektedir (113). Gabapentin ilk olarak epilepsi tedavisi için geliştirilmiş, güvenliği, tolere edilebilirliği ve diğer ilaçlarla minimal etkileşimi nedeniyle nöropatik ağrı gibi diğer endikasyonlar için kolayca benimsenmiştir. Gabapentinin HBS'de etkinliğini kanıtlayan küçük ölçekli randomize çalışmalar mevcuttur (66).

Baş dönmesi, yorgunluk, bilişsel karışıklık (beyin sisi) gibi yan etkileri izlenmelidir. Gabapentin enacarbil ABD ve Japonya'da HBS birinci basamak tedavisi için onaylamıştır. Pregabalin ve gabapentin ise HBS tedavisi için onaylanmamıştır (56). Bu gruptaki ilaçların anksiyolitik ve sedatif etkisi de mevcut olduğundan kronik ağrı, polinöropati ve anksiyete bozukluğu gibi komorbiditeleri olan hastalarda tercih edilebilir (1, 42).

#### **2.1.7.7. Antiepileptikler**

Karbamazepin HBS ataklarını azaltmada ve parestezi üzerine etkilidir. Yan etki profili nedeniyle ön planda tercih edilmemektedir (114). Topiramet ve lamotrijin nöropatili hastalarda kullanılabilir (115, 116).

#### **2.1.7.8. Farmakolojik Olmayan Tedaviler**

Difenhidramin gibi antihistaminikler HBS'ye neden olabilmektedir. Antihistaminik grubu ilaçlar uykusuzluk, alerji, burun tıkanıklığı vb. durumlarda sık reçete edilmektedirler. Hastaların bu ilaçlara karşı dikkatli olması konusunda uyarılmalıdır. Özellikle serotonin geri alım blokerleri olmak üzere antidepresan ajanlar HBS'yi şiddetlendirebilir. Antidepresan kullanan hastalarda ilaç yan etkileri dikkatli izlenmelidir. Dopamin salınımını artıran bupropion gibi antidepresanlar HBS'de tercih edilebilirler (117).

Hafif ve aralıklı HBS hastalarında farmakolojik olmayan yaklaşımlar genelde faydalıdır ve ilaç tedavisine gerek duyulmayabilir. Masaj, esneme, yürüyüş, oyun oynama ya da bulmaca çözme gibi bilişsel dikkat dağıtıcı aktiviteler, ılık ve soğuk banyo faydalı olabilir (66).

Uyku hijyeni bir dizi uygulamalar ile uyku yeteneğinin artırılmaya çalışmasını amaçlar. Hastalar aktivite döneminden sonra her gün aynı saatte uyumaya çalışır. HBS hastalarında yatmadan önce sıcak duş ya da kısa bir fiziksel aktivite faydalı olabilir (98).

Yaşam tarzı değişikliklerinin HBS'ye faydasına ait kanıtlar net değildir ve klinik izlemlerden elde edilmektedir. Kafein, nikotin ve alkol HBS semptomlarını kötüleştirebilir. Hastalar günlük rutinlerine orta düzeyde egzersiz eklemeleri önerilebilir. Genel olarak orta düzeyde egzersiz ve diyet uygulaması HBS semptomları için etkili olabilir (98).

## **2.2. Otonom Sinir Sistemi**

John Langley ve Walter Gaskell otonom sinir sisteminin(OSS) temel prensipleri ve otonomik anatomi ile ilgili on dokuzuncu yüzyıl sonlarında yaptıkları çalışmalar ile OSS'nin anlaşılması konusunda önemli ölçüde katkı vermişlerdir (118).

Otonom sinir sistemi kardiyovasküler, solunum, termoregülasyon, gastrointestinal motilite, idrar boşaltımı, cinsel fonksiyonlar gibi mekanizmaları ve strese karşı verilen adaptif tepkileri (kaç ya da savaş tepkisi) sağlamak için vücut fonksiyonlarını koordine eder. OSS'nin türlerin hayatta kalması ve üremesini sağlamak gibi oldukça önemli görevleri vardır. OSS'nin çalışması karmaşık tepkiler gerektirdiğinden davranışsal ve fizyolojik tepkiler santral ve periferik olarak birbiri ile koordine olarak çalışmalıdır (119).

Otonom sinir sistemi etki ettiği dokular üzerinde hızlı ve güçlü bir etkiye sahiptir. Kalp hızı saniyeler içerisinde iki katına kadar çıkabilir, kan basıncını saniyeler içerisinde senkop ortaya çıkaracak kadar hızlı düşürebilir. Endokrin sistem ise hormonlar aracılığı ile yavaş fakat yoğun bir etki sağlar (120).

Otonom sinir sistemi tıpkı somatik sinir sistemi gibi afferent nöron, ara nöron ve efferent nöronlara sahiptir. Afferent impulslar reseptörlerden çıkar ve merkezi sinir sisteminde ara nöronlara ulaşır ve sonrasında efferent yollar ile visseral organlara gider (121).

Otonom sinir sisteminin efferent yolları birinci (pregangliyonik) ve ikinci (postgangliyonik) nöronlarda oluşur. Pregangliyonik nöronların gövdeleri 3., 7., 9. ve 10. kranial sinir çekirdeklerinde ve medula spinaliste intermediyolateral gri kolonda bulunurlar. Birinci nöronların aksonları merkezi sinir sistemi dışında gangliyonlarda ikinci nöronların gövdeleri ile sinaps yaparlar. Pregangliyonik

nöron aksonları bir çok postgangliyonik nöron ile sinaps yapması nedeniyle OSS tarafından sağlanan kontrol çok hızlı ve geniş yayımlıdır (121).

OSS nörotransmitterler aracılığıyla etkinlik gösterir. Asetilkolin ve noradrenalin başlıca nörotransmitterlerdir. Pregangliyonik sonlanımların tümünde asetilkolin salgılanır. Parasempatik postgangliyonik nöronlardan asetilkolin salgılanır. Sempatik postgangliyonik nöronlardan genellikle noradrenalin salgılanır (121).

Otonom sinir sisteminin santral kontrolü; hipotalamus, amigdala, frontal lob ve limbik sistem tarafından sağlanır. Otonom sinir sistemi enterik sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak üç bölgeye ayrılır. Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi genellikle zıt çalışarak etki ettiği dokunun fonksiyonlarındaki dengenin sağlanmasını ve homeostazın korunmasını sağlarlar (121).

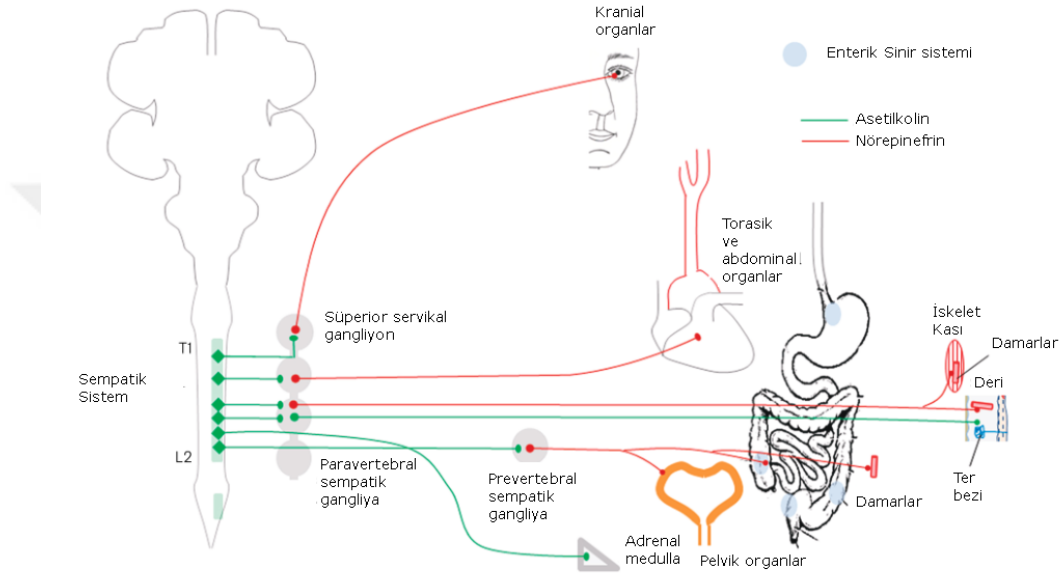
### **2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi**

Sempatik sinir sisteminin asıl fonksiyonu, organizmayı tehlikeli ve acil durumlar için hazır tutmaktır. Organizmayı stresli durumlara, özellikle de yüksek enerji tüketimi ile ilişkili durumlara hazırlamakla görevlidir (122). Sempatik sinir sistemi kalp hızını artırma, gastrointestinal sistem ve derideki arterlerde vazokonstriksiyon, iskelet kası arterlerinde vazodilatasyon ve kan basıncını artırma gibi etkileri mevcuttur. Ayrıca pupilleri genişletir, mesane duvarı düz kaslarını gevşetir, sfinkteri kapatır (121).

Anatomik olarak bakıldığında sempatik sinir sistemi OSS'nin torakolomber bölgesini oluşturur (122). Pregangliyonik nöronlar T1-L2 segmenti boyunca intermediyolateral gri cevherde yer alır. Postgangliyonik nöronlar ise medula spinalisin iki yanı boyunca dizilim gösterir. Pregangliyonik nöronlar üst gangliyon, alt gangliyon ya da aynı seviyedeki paravertebral gangliyon ile sinaps yapabilir. Hipogastrik plexus, çölyak plexus ya da mezenterik plexusu innerve edebilir. Adrenal medulla innervasyonunu yapabilir (121). Bir pregangliyonik nöron birden fazla postgangliyonik nöron ile sinaps yapabilir. Pregangliyonik nöronların birden fazla sinaps yapması sempatik uyarımın daha koordineli olmasını sağlar (123).

Adrenal medulla, sinir sistemi ile aynı embriyonik kökene sahiptir. Tıpkı postgangliyonik nöronlar gibi nörotransmitter salgılar. Kan yoluyla yayılan adrenal medulla salgıları vücuttaki sempatik sistemin efektör organlarına ulaşır (123).

Sempatik sinir sisteminde pregangliyonik nörotransmitter asetilkolindir. Postgangliyonik nörotransmitter ise birkaç istisna haricinde nörepinefrindir. Ter bezlerini innerve eden sempatik nöronlar tüysüz deri bölgeleri (ayak tabanı ve avuç içi) haricinde kolinerjiktir. Adrenal medulla kromaffin hücrelerini innerve eden Postgangliyonik nöronlar da kolinerjiktir. Böbreğe giden Postgangliyonik sempatik lifler dopamin salgırlar (119).



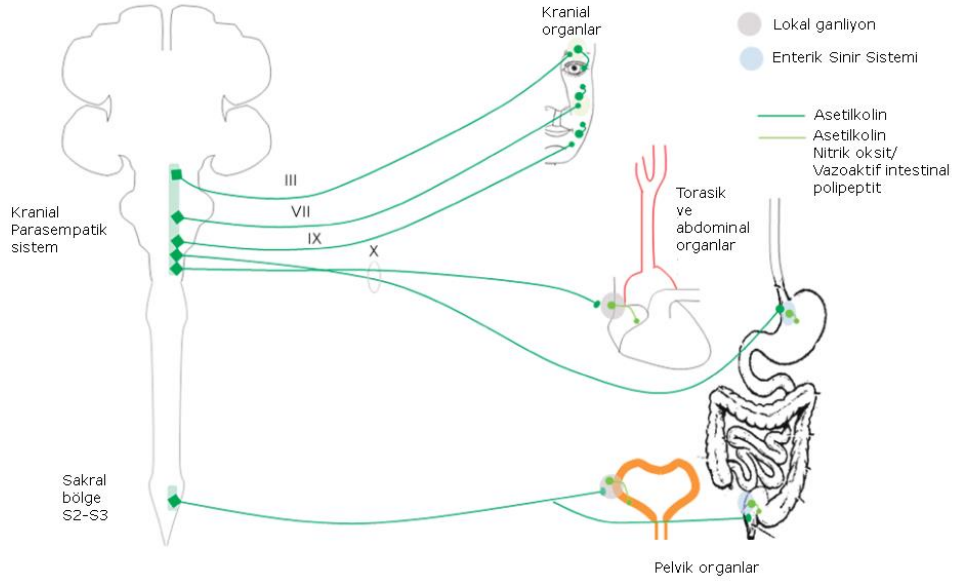
Şekil 3. Sempatik sinir sisteminin genel organizasyonu. Uyarlanmıştır (4).

### 2.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sinir sisteminin birincil fonksiyonu organizmayı dinlenme konumuna geçirmektir. Anatomik olarak değerlendirildiğinde OSS'nin kraniosakral bölümünü oluşturur (122). Parasempatik sinir sistemi enerji üretimi ve depolanmasını sağlayan anabolik mekanizmaların harekete geçmesini sağlar. Aynı zamanda organların bazal bir düzeyde çalışmasından da sorumludur. Parasempatik pregangliyonik nöronları 3., 7., 9. ve 10. kranial sinir çekirdeklerinde ve 2.-4. sakral segmentlerde bulunur. Kranial sinirlerden çıkan lifler göz iris ve siliyer kasları, gözyaşı bezleri, tükürük bezleri, kolonun distal kısmı harici gastrointestinal sistemi, kalbi innerve eder. Sakral lifler ise cinsel organları, mesaneyi, kolonun distal kısmı ve rektumu innerve eder (123, 124).

Parasempatik gangliyonlar hedef organın içerisinde ya da yakınında bulunur. Bu sebeple pregangliyonik sinirler daha uzun, postgangliyonik lifler daha

kıtsadır. Parasempatik sinir sisteminde etki eden nörotransmitter asetilkolindir (123).



Şekil 4. Parasempatik sinir sisteminin genel organizasyonu. Uyarlanmıştır (4).

### 2.2.3. Enterik Sinir Sistemi

Enterik sinir sistemi çeşitli tiplerde duyuşal nöronlar, ara nöronlar ve motor nöronlar içerir. Bu nöronlar bağırsak duvarı içerisinde lokalize olan miyenterik pleksus ve submukozal pleksusta bulunur. Gastrointestinal sistemin motilitesini ve sekresyonunu, gastrointestinal sistem kan akışını düzenlerler. Gastrointestinal sistemin kontrolü büyük oranda enterik sinir sistemi tarafından kontrol ediliyor olsa da segmental refleksler, vagal uyarımlar ve prevertebral gangliyonlar tarafından modüle edilebilirler (124).

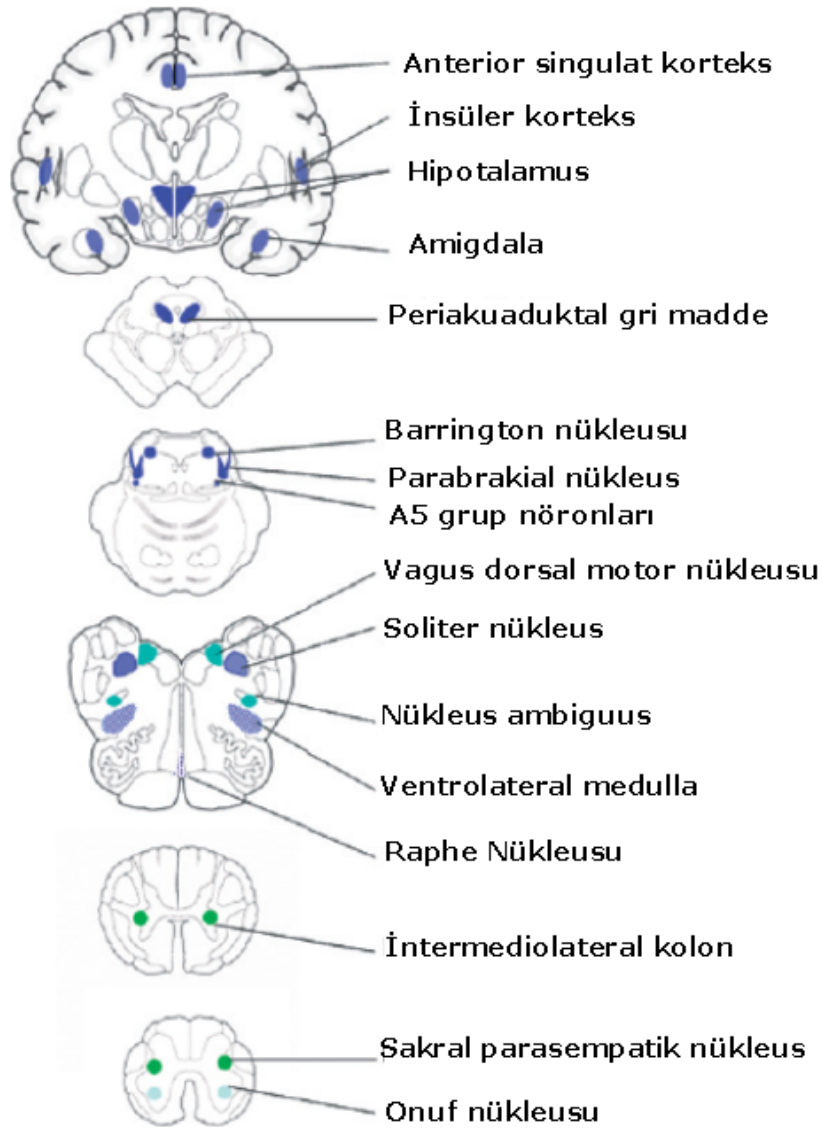
### 2.2.4. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü

Otonomik sistemin merkezi kontrolü, pregangliyonik sempatik ve parasempatik nöronların aktivitesini kontrol eden ön beyin ve beyin sapında lokalize alanları içerir. Merkezi otonomik ağ olarak da adlandırılan bu alanlar organ fonksiyonlarının düzenlenmesinde, homeostazın korunmasında, organizmayı iç ve dış zorluklara karşı adaptasyonunda görev alırlar (4).

Santral otonomik ağ işlevleri spinal, bulbopontin, pontomezensefalik ve ön beyin olmak üzere dört seviyede değerlendirilir. Spinal seviye, segmental

reflekslere aracılık eden sempatik ve sakral parasempatik nöronları içerir. Bulbopontin (alt beyin sapı) seviyesi, nükleus traktus solitarius, ventrolateral medulla, retiküler formasyon ve nükleus parabrakialisten oluşur. Bulbopontin seviye kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal fonksiyon ve işeme fonksiyonlarının kontrolünde rol oynar ve visseral bilgileri üst beyin sapı ve ön beyin seviyesine iletir. Pontomezensefalik (üst beyin sapı) seviye, ağrı modülasyonu, strese karşı davranışsal tepkiler ve uyku ile ilgili otonomik kontrolü sağlayan periakvaduktal gri maddeyi içerir.

Ön beyin seviyesi hipotalamus, insüler korteks, anterior singulat korteks ve amigdala yapılarından oluşur. Hipotalamus homeostazda ve çevresel zorluklara adaptasyonda görev alan otonomik, davranışsal ve endokrin tepkiler için model oluşturucu olarak görev alır. Amigdala, insüler korteks, anterior singulat korteks ise hipotalamus ve beyin sapının otonomik bölgelerine girdi sağlayan temel yapılardır. Santral otonomik ağ, sempatik ve parasempatik nöronlardan gelen girdiler aracılığıyla otonomik fonksiyonları kontrol eder. Ana eksitatör ve inhibitör nörotransmitterler glutamat ve GABA'dır (125).



**Şekil 5.** Santral Otonomik Ağ, Uyarlanmıştır (126).

### 2.2.5. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi

Otonom bozukluklar; ortostatik hipotansiyon, pupil anormallikleri, gastrointestinal yakınmalar, terleme anormalliği, tükürük bezi veya mesane problemleri olarak ortaya çıkabilir (127). Otonom sistem bozukluğu Horner Sendromu gibi lokalize ya da multipl sistem atrofisi gibi jeneralize olabilir. Otonom sinir sistemi genellikle bir fizyolojik olayın provokasyonu ile oluşan organ tepkisi ile değerlendirilmektedir. Rutinde otonom bozukluğunu doğrudan değerlendirilen bir fizyolojik test yoktur (128). Valsalva manevrası, Derin nefes, soğuk uygulama, Mental aritmetik, ortostatik test, Eğik masa testi, Baro refleks hassasiyet testi,

nörotransmitter seviyesi ölçümü, Noradrenalin yayılma oranı, kalp hızı değişkenliği analizi, mikronörografi , Sodomotor fonksiyon testleri (Sempatik deri yanıtı, Kantitatif sudomotor akson refleksi testi, Termoregülatuar terleme testi) gibi testler klinikte rutin olarak uygulamada olmasa da OSS fonksiyonlarının değerlendirilebildiği testlerdir (129).

Vücut pozisyonu, duygusal durum, kullanılan ilaçlar, alınan gıdalar gibi birçok değişken otonomik fonksiyonları etkileyebilir. Bu nedenle otonomik değerlendirmeden önce kafein ve nikotin en az 4 saat, alkol ise 8 saat kullanılmamalıdır. Özellikle kardiyovasküler refleksleri değerlendiren testler uygun sıcaklık ve nem oranında sahip ve sessiz bir ortamda yapılmalıdır (129).

Otonom sinir sisteminin kolinerjik bölümü, ter bezlerinin uyarılara karşı gösterdiği tepkiler ile değerlendirilebilir. Sodomotor fonksiyon kolinerjik postganglionik sempatik lifler aracılığıyla kontrol edilmektedir. Otonom sinir sisteminin sudomotor fonksiyonunu ölçmek için kullanılan çeşitli testler mevcuttur. Bu testlerden biri termoregülatuar terleme testidir. Bu test için hastanın vücut ısısı yükseltilecek ter sekresyon seviyesi ölçülmesi ve 45-50 santigrat derecede ve %35-50 nem seviyesine sahip bir odada pik terleme cevabı ölçülmesi gerekmektedir. Normal deneklerde jeneralize bir terleme izlenmelidir (130).

Sodomotor fonksiyonu değerlendiren bir diğer test ise Kantitatif sudomotor akson refleksi testidir (Quantitative sudomotor axon reflex test) (QSART). Bu testte sudomotor sinir liflerinin akson refleksi “asetilkolin iyontoforezi” kullanılarak doğrudan değerlendirilir. Bu test termoregülasyonu değerlendiren en hassas test olarak kabul edilse de ter hacmini ölçen bir cihaz ve ter kapsülleri gibi gelişmiş cihazlara ihtiyaç duyar (129).

#### **2.2.5.1. Sempatik Deri Yanıtı**

Termoregülasyon aslen sempatik sinir sisteminin kontrolündedir. Sempatik lifler ter bezlerini innerve ederek ısı kaybını regüle eder. Sempatik deri yanıtı (SDY) ekrin ter bezlerinin aktivitesinin neden olduğu deri elektrik potansiyelinde oluşan refleksi yanıtı değerlendirmektedir. Galvanik deri yanıtı, psikogalvanik refleksi olarak da isimlendirilir (131).

Derinin elektriksel potansiyelinin değişimi ilk olarak Tarchanoff tarafından tanımlanmış olup SDY kayıtlama yöntemi 1984 yılında Shahani tarafından ortaya konulmuştur (132).

Sempatik deri yanıtı çeşitli afferentlere, pregangliyonik ve postgangliyonik sempatik liflere sahip, ter bezlerinin efektör olarak görev aldığı, medula spinalisten geçen ortak bir efferent yola sahip polisünapitik özellikteki bir refleksin değerlendirildiği basit ve tekrarlanabilir nitelikte bir testtir (129).

SDY refleks arkının afferent yolları multipl ve çok değişkendir. Afferent yol dış uyarana ya da iç uyarana göre değişiklik gösterir. Efferent kısmı T1-L2 seviyesindeki intermediyolateral gri cevherde yer alan sempatik gangliyonlara giden miyelinli liflerden oluşur. Postgangliyonik lifler miyelinsiz C liflerdir ve ter bezlerinin düz kas hücreleri ile sünapis yaparlar. Bu sünapislar nörotransmitter olarak asetilkolin kullanır (133). Refleks arkının santral bölümü ise hipotalamus, frontal lob medial kısmı, temporal lob medial kısmı ve beyin sapı ile bağlantılı olarak gözükmese de henüz net olarak anlaşılamamıştır (134).

Sempatik deri yanıtı ölçümü diğer sudomotor fonksiyonları değerlendiren testlerden farklı olarak özel cihazlara gerek duyulmaması, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilmesi nedeniyle klinik çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır. SDY, çeşitli uyarımlarla ter bezinin aktive olmasına yanıt olarak cildin elektriksel direncinde meydana gelen geçici değişime odaklanmaktadır. Palmar bölge, plantar bölge gibi yerlerden ter bezlerinde ortaya çıkan kolinerjik aktivitenin yansıması olan elektrik potansiyellerini ölçer. Uyarım periferik sinirlerin uyarımı olabileceği gibi yüksek ses, flaş, dokunma gibi fizyolojik uyarımlar da kullanılabilir. Saf otonomik yetmezlik, spinal kord komplet lezyonlarında SDY alınmaz. Sempatik adrenerjik yetmezlik hastalarında ise üç hastanın ikisinde SDY yanıtı yoktur (129, 135, 136).

SDY genellikle negatif ve pozitif fazlardan oluşur. Negatif fazın kaynağı ter bezidir. Pozitif fazın kaynağı ise bilinmemektedir (134).

Sempatik deri yanıtı değerlendirmesi rutin kullanılan EMG kayıt cihazları ile yapılabilir. Kayıt için standart elektrotlar kullanılmaktadır. Kayıt elektrotu cilt direncinin düşük olduğu, ekrin ter bezlerinin yoğun olduğu palmar bölgeye ya da plantar bölgeye yerleştirilir. Referans elektrot ise ilgili bölgenin ekstansör yüzüne yerleştirilir. Uyarım yöntemi genellikle ekstremitenin mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarım için 20-30 miliamper (mA) genellikle yeterli olmaktadır. Ardı sıra uyarımlarda habitüasyon görülebilir. Uyarımın verilmesinde habitüasyonu engellemek için düzensiz aralıklarla verilebilmektedir. Yanıt alınamayan durumlarda el çarpma, öksürme vb.

provokasyon yöntemleri kullanılabilir. SDY termoregülasyon ile ilişkili olduğundan inceleme yapılacak alanda sıcaklık uygun derecede olmalıdır.

SDY çalışmalarda birçok hastalık için otonom disfonksiyon değerlendirmesi için kullanılmıştır (137, 138, 139, 140). Ancak otonomik disfonksiyonun diğer ölçüm metotları ile net bir korelasyon göstermediğini belirten yayınlar da mevcuttur (134). SSR, primer nosiseptif afferentlerin, omuriliğin, beyin sapının ve postsinaptik sudomotor aksonların bütünlüğünü gerektiren polisaptik bir refleks olduğundan dolayı bu seviyelerin herhangi birindeki bir lezyon yanıtı etkileyebilir (125). SDY yanıtının yokluğu, otonomik disfonksiyon ile kısmen korele olsa da anormal SDY'nin değerlendirmesi ve klinik faydası belirsizdir. (141).

#### **2.2.5.2. R-R Aralık Değişkenliği**

EMG cihazı kullanılarak kalp atışındaki değişkenliğinin ölçülmesi R-R aralık değişkenliği (RRAD) olarak adlandırılır. RRAD sempatik ve parasempatik inervasyonun etkisiyle ortaya çıkan bir fizyolojik fenomendir. Günlük hayatta kalbin bir atışından diğer atışına zamansal değişiklikler meydana gelir. R-R aralık değişkenliği 4 farklı sistem tarafından etkilidir. Otonomik parasempatik etkiler, Otonomik sempatik etkiler, humoral etkiler, kalbin ritim oluşturan dokusunun intrinsek ritmisitesi RRAD'ı oluşturur (133).

Vagal sinir her kalp atımında sinüs nodu üzerinde otonomik kontrol sağlar. Bu kardiyovagal impulslar ambigüusun ventrolateral kısmından kaynaklanır. İspirasyon esnasında akciğer mekanoreseptörlerinden gelen afferentler nükleus ambigüustaki nöronları inhibe eder, böylece kardiyovagal impulslar inspiyumda azalır ve ekspiyumda artar. Bu mekanizmanın sonucu inspiyumda taşikardi ve ekspiyumda bradikardi olarak izlenir. Bu değişiklikler fizyolojik solunumsal sinüs aritmisini oluşturur (125).

Kayıtlama için el dorsumuna yerleştirilen EEG disk elektrotlar ya da baş parmaklara yerleştirilen yüzük elektrotlar kullanılır. Zemin elektrotu ise iki bilekten birine yerleştirilir. İkinci QRS kompleksinin ilk QRS kompleksine göre değişimi R-R aralık değişkenliğini temelini oluşturur. RRAD değerlendirilirken dinlenme durumunda ve derin solunum durumunda en az 20 QRS kompleksi tetiklenerek diğer 20 QRS kompleksindeki aralık değişikliği incelenir.

RRAD değerlendirmesi kardiyak ritmi engelleyen medikal tedavi almayan sinüs ritmine sahip kişilerde yapılmalıdır. Bazı akciğer hastalığına sahip kişiler

derin solunum yaparken zorlanabilirler. Kalp yetmezliği ve diyabetik retinopati hastalarında valsalva manevrası ile provakasyon yapılmamalıdır (133).

### **2.2.5.3. Kompozit Otonom Semptom Ölçeği 31 (COMPASS-31)**

1999 yılında oluşturulan ‐Otonom Semptom Profili (ASP)‑ otonom bozuklukların semptomlarının Şiddetini ve dağılımını kapsamlı bir Şekilde değerlendiren 11 bđlüm ve 169 sorudan oluşan köklü bir ölçektir. Kompozit Otonom Semptom Skoru (COMPASS) ise ASP’den türetilen 84 sorudan oluşur.

Bu iki değerlendirme enstürmanın puanlama algoritmasının oldukça karıŐık ve hata yapmaya müsait olması, bazı açık uçlu sorular içermesi, anketin tamamlanması için uzun bir süre gerekmesi gibi nedenler dolayısıyla kullanımı zordur. Bu nedenle basitleŐtirilmiŐ, zaman açısından daha verimli, klinik olarak daha geniş uygulama alanı bulabilecek, kullanıcı dostu bir skortlama Őeması olan COMPASS-31 geliŐtirilmiŐtir (142).

COMPASS-31 araştırma ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım olanağı sağlayan, otonomik semptomların rafine, tutarlı ve belirgin Şekilde kısaltılmıŐ nicel bir ölçüttür. GeliŐtirildiđi 2012 yılından bugüne araştırmacılar ve klinisyenler tarafından benimsenmiŐ ve otonomik semptom değerlendirmesinde en yaygın kullanılan araçlardan biri haline gelmiştir. COMPASS-31 ölçeğinin multipl sistem atrofisi semptomlarının spesifik değerlendirilmesi için geliştirilmiş COMPASS-select isminde farklı bir formu da mevcuttur (143).

COMPASS-31 toplamda 31 sorudan oluŐmakta ve ortostatik intolerans, gastrointestinal sistem, pupillomotor sistem, vazomotor sistem, sekretomotor sistem ve mesane işlevleri alanlarındaki sorulardan oluşmaktadır. Semptomlar alanların her biri için değerlendirilir ve 0-100 aralığında bir sonuç elde edilir. Yüksek skorlar otonom fonksiyon boz otonom disfonksiyonun Şiddetini gösterir (142).

COMPASS-31 otonom semptom ölçeğinin ince lif nöropatisi tanısında sinir biyopsi öncesi iyi bir tarama testi olabileceğine, PH’da multisistem atrofi ayrımı için tarama testi olarak kullanılabileceği, kardiyovasküler otonom nöropatinin teŐhisinde tanı koymayı kolaylaŐtırabileceđi, multipl skleroz ve skleroderma gibi hastalıklarda otonom disfonksiyonun değerlendirmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (144, 145, 146, 147, 148).

### 2.3. CHI3L1 (YKL-40)

CHI3L1(Kitinaz 3-benzeri protein 1) (Chitinase 3-like protein 1) kitin ve heparin bağlama özelliği bulunan bir glikoproteindir. YKL-40, “HC-gp39 (Human cartilage glycoprotein)”, “BRP-39 (Breast regressing protein 39)” olarak da adlandırılır(149). YKL-40 ismi 40 kDa ağırlığı ve N terminal uçtaki Tirozin (Y), Lizin (K), Lösin(L) aminoasitlerden türetilmiştir. İlk olarak 1992 yılında osteoblastik hücre kültürü salgısında keşfedilmiştir (150). CHI3L1’i kodlayan insan geni 1997 yılında izole edilmiştir(151). CHI3L1 40 kDa ağırlığında 383 aminoasitten oluşan tek bir polipeptid zinciri yapısında olup izoelektrik noktası 7.6’dır (152). Glikozil hidroksilaz enzim ailesinin bir üyesi olmasına rağmen katalitik olarak görev yapan glutamik asit ve aspartik asitin yerini lösin ve alanin almasından dolayı enzimatik bir aktivitesi yoktur (149). CHI3L1’in yapısı kristalografik olarak bilinmesine rağmen ligandı ve bağlandığı reseptörler tam olarak tanımlanmamıştır (153).

CHI3L1’nin embriyonik kök hücrelerde üretildiği saptanmıştır. Embriyolarda hem endoderm hem mezoderm hem de ektoderm tabakada salgılandığı saptanmıştır. Yetişkinlerde ise yüksek hücrel aktiviteye sahip hücrelerde üretildiği saptanmıştır. Makrofajlar, nötrofiller hava yolu epiteli, kondrositler, düz kas hücreleri, kemik hücrelerinde CHI3L1 salgılanır (154). CHI3L1 muhtemelen hücre çoğalması ve farklılaşması, enflamasyon, anjiyogenezin uyarılmasında, hücre dışı doku yeniden düzenlenmesinde ve apoptozun engellenmesinde rolü vardır. Fibroblastlar gibi bağ dokusu hücreleri için güçlü bir büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir (155).

CHI3L1 proteinin inflamasyon, anjiyogenez ve doku yeniden şekillenmesinde bir rolü olduğu düşünülse de fonksiyonu ve patofizyolojik işlevi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, INF- $\gamma$  gibi sitokinlerin CHI3L1 sekresyonunu artırdığı, IL-4’ün ise inhibe ettiği saptanmıştır (149).

Kanserli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla plazma seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca kanser hastalarında sağkalımın prognostik bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Ağır enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, akciğer hastalıkları, romatoid artrit ve karaciğer fibrozu gibi hastalıklarda da arttığı izlenmiştir (154).

Multipl Skleroz, inme, viral ensefalit, Alzheimer hastalığı, PH ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da CHI3L1 seviyesinin artığı gösterilmiştir (156, 157, 158, 159).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Çalışma Grubu

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonu'nun 20.12.2022 tarihli ve 302 sayılı etik kurul onayı alındı (EK-1). Çalışmaya 2014 UHBSÇG HBS tanı kriterlerinin tamamını karşılayan, HBS tanısı almış primer (idiyopatik) HBS hastaları ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi.

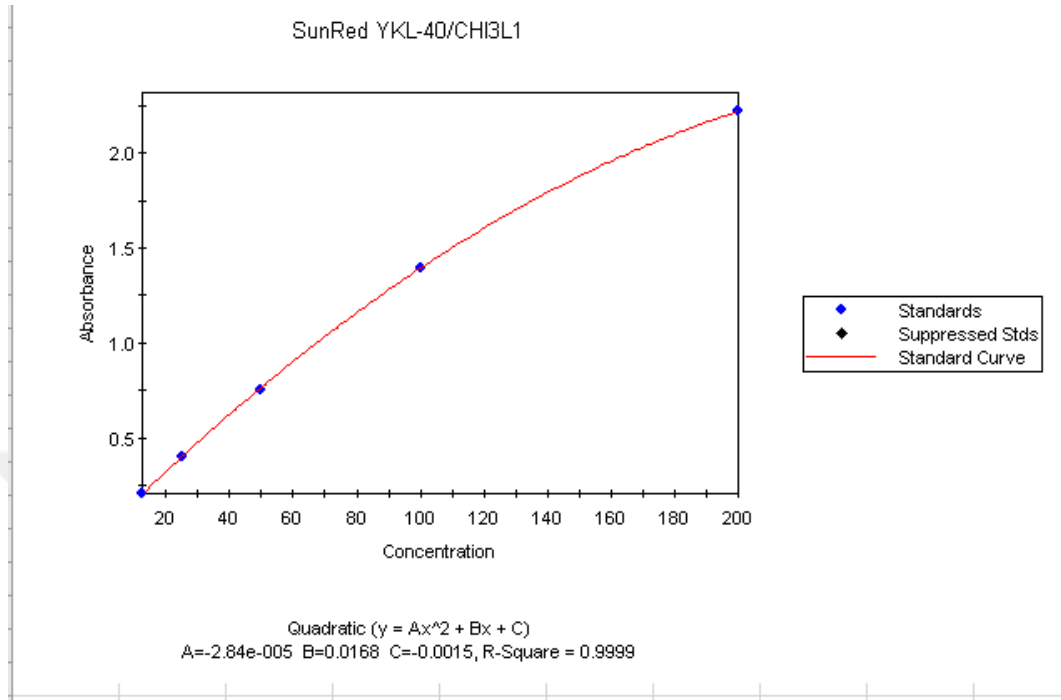
HBS dışında herhangi nörolojik hastalığı ya da patolojik bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelik, diyabet, demir eksikliği, demiyelizan hastalık vb. gibi tanılara sahip sekonder HBS tanılı hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Otonomik fonksiyon bozukluğu yapabilecek ek hastalığı olanlar ya da otonomik fonksiyon değerlendirme testlerini bozabilecek ilaç kullanımı ve hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya onam veremeyecek şekilde algılama ve zeka engeli bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve yöntemi detaylı olarak anlatılarak bilgilendirilmiş olur formu (EK-2) imzalatıldı. Çalışmaya gönüllü olmadıklarını belirten kişiler ise çalışmaya alınmadı. Katılımcılara istedikleri zaman herhangi bir yükümlülük altına girmeden çalışmadan ayrılacakları bildirildi.

Çalışmaya katılan kişilere Sosyodemografik veri formu (EK-3) , COMPASS-31 (Kompozit otonom semptom ölçeği) (EK-5) ve UHBSÇG tarafından belirlenmiş HBS hastalık şiddet ölçeği (EK-4) uygulandı. Veri formu ve ölçekler tüm hastalara aynı araştırmacı tarafından uygulandı. Katılımcılara COMPASS-31 ölçeğinin, Özlem Seyfi'nin "Nörobeçet hastalarında otonom sinir sistemi işlevlerinin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi" isimli yüksek lisans tezindeki Türkçe çevirisi uygulandı (160).

Hastalardan serum CHI3L1 düzeyi çalışılmak üzere kan örneği alındı. Kan örnekleri katılımcılardan sabah açlık durumunda rahat pozisyon sağlanmasından sonra antekübital bölgeden alındı. Alınan örnekler 4000 rpm devirde 15 dk santrifüj edilerek -80° C derecede analize kadar saklandı.

CHI3L1 serum seviyesi Sun Red Biotechnology Company, Shanghai, Çin (katalog no:201-12-2064) tarafından üretilen çift antikorlu ELISA Kiti ile ölçüm yapıldı. Diagnostic Automation Inc. ELX800DA cihazında çalışıldı.



Şekil 6. Test kitinin standart eğrisi, R-kare:0.9999

### 3.2. R-R Aralık Değişkenliği Ölçümü

Ölçüm öncesi kişinin dinlenmiş olmasına, sigara veya kafein gibi kalp atımını etkileyecek maddeler tüketmemesine dikkat edildi. Ölçüm kişi yatar pozisyonda ve istirahat halinde iken yapıldı. Oda ısısının, nem oranının normal sınırlarda ve stabil olmasına dikkat edildi. Ölçüm Natus Synergy Nicolet EDX EMG cihazı kullanılarak yapıldı. EMG cihazı filtreleri 20 Hz-100 Hz, süpürme hızı 2 sn, duyarlılığı 200  $\mu$ V olarak ayarlandı. Ölçüm esnasında gümüş – gümüş klorid (Ag – AgCl) elektrotlar kullanıldı. Uygun cilt temizliği sağlandıktan sonra bir elin dorsumuna aktif elektrot, diğer elin dorsumuna kayıt elektrotu yerleştirildi. Toprak elektrot ön kol seviyesine yerleştirildi.

İstirahat halinde 1 dakika ve derin solunumda (solunum frekansı dakikada 6 olacak şekilde) 1 dakika kayıt alındı. Her bir durum için en uzun R-R aralığının değeri, en kısa R-R aralığının değerinden çıkartılarak elde edilen sonuç ortalama R-R aralığı değerine bölündü ve çıkan sonuç 100 ile çarpılarak R-R aralık değişkenliği hesaplanmış oldu. İstirahat için RRAD değeri %R, derin solunum için RRAD değeri %D olarak belirtildi.



**Fotoğraf 1.** R-R aralık değişkenliği ölçümünde elektrod yerleşimi

### **3.3. SDY Ölçümü**

Sempatik deri yanıtı ölçümü sessiz ve  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$  oda sıcaklığında yapıldı. Elektrot yerleştirilecek cilt yüzeyinin uygun temizliği sağlandı. Ölçümde Natus Nicolet EDX EMG cihazı kullanıldı. EMG cihazının filtreleri 0,2 Hz-100 Hz, duyarlılık  $500\ \mu\text{V}$  ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Kayıt için Ag- AgCl elektrotlar kullanıldı. Ayak plantar yüze aktif elektrot, dorsal yüze ise referans elektrotlar yerleştirildi. Sinir iletimi posterior tibial sinirin medial malleol seviyesinde yapıldı. Uyarımla habitüasyon oluşumunu engellemek için düzensiz aralıklarla verildi.

Uyarı artefaktı ve dalga defleksiyonunun farklı latans olarak ölçüldü. Amplitüdlere ise tepeden tepeye olarak ölçüldü. Sağ alt ekstremiteden 10 adet SDY kayıtlaması yapıldı. En kısa latanslı ve en yüksek amplitüdü SDY değerlendirilme için seçildi. 10 uyarım sonucunda SDY yanıtı elde edilememişse yanıtızsız olarak değerlendirildi.



**Fotoğraf 2** Alt ekstremite SDY kayıtlamasında elektrod yerleşimi

### **3.4 İstatiksel Analiz**

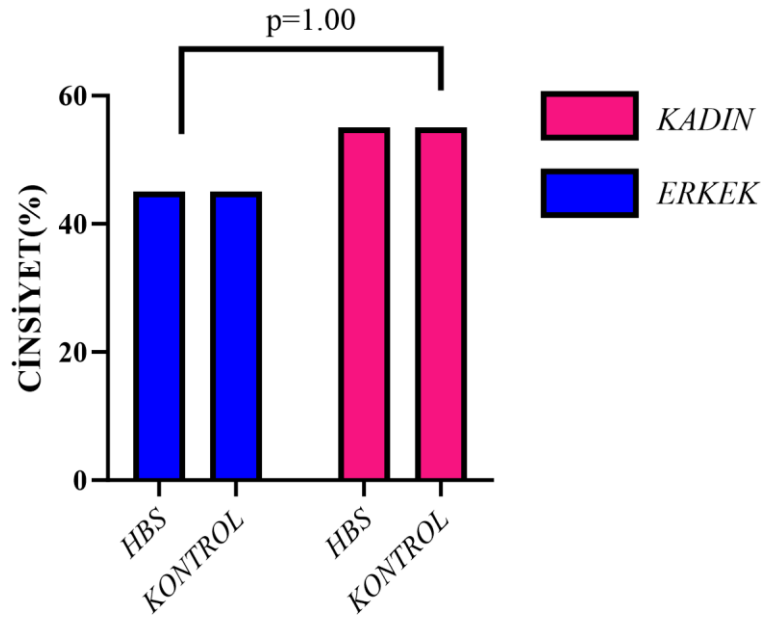
İstatistiksel analiz IBM SPSS 26.0 Windows paket programı ile gerçekleştirildi. Bulgulardaki sayısal verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasında kıyaslanması bağımsız örneklerde T testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arasında kıyaslanması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Kategorik veriler Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre Pearson ve Spearman korelasyonları ile değerlendirildi. İstatistiksel açıdan  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

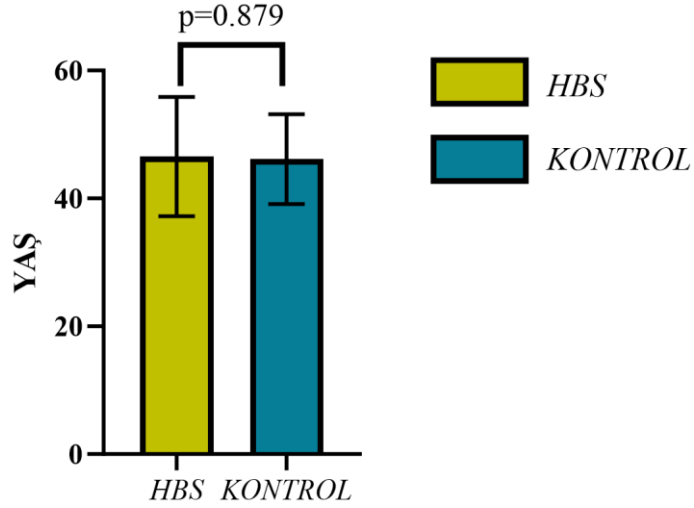
### 4.1. Demografik Özellikler ve Klinik Veriler

Çalışmaya 20 hasta ve 20 kontrol olmak üzere toplam 40 katılımcı dahil edildi. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubunun %55'i (n=11) kadın, %45'i (n=9) erkekti. Kontrol grubunun da %55'i (n=11) kadın, %45'i (n=9) erkek idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı eşitti ve anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (p=1.00, Ki-kare) (Şekil 7).



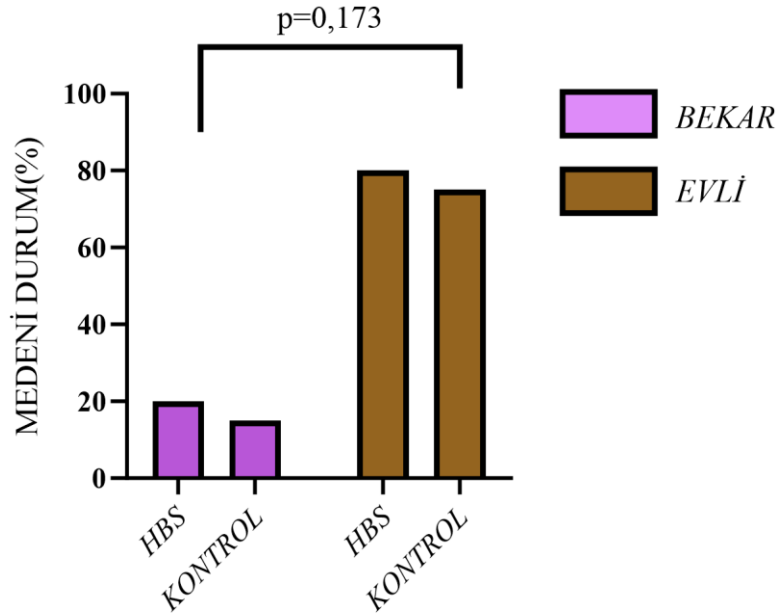
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Hasta grubunun yaş ortalaması  $46,55 \pm 9,34$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $46,15 \pm 7,05$  yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş yönünden anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (p=0.879, T-test) (Şekil 8).



**Şekil 8.** Hasta ve kontrol grubunun yaş yönünden karşılaştırılması

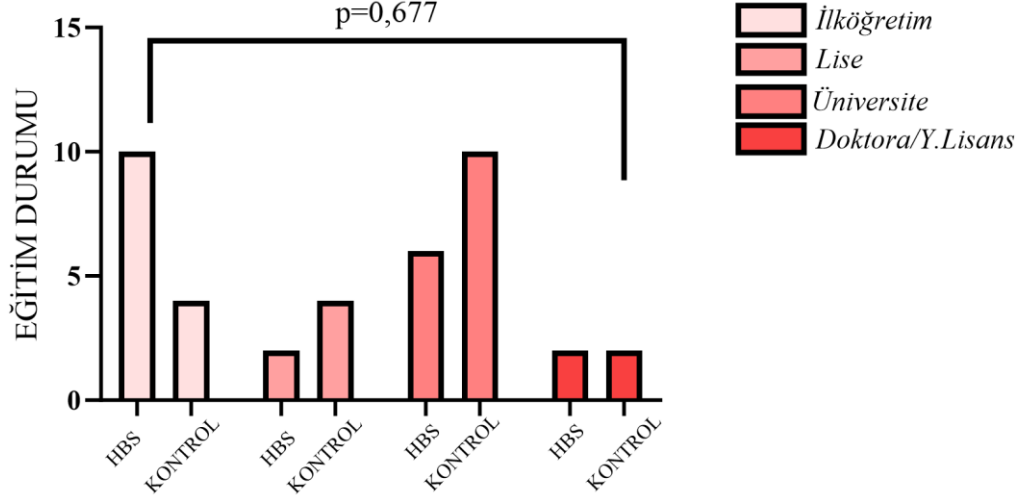
Hasta grubunun %80'i (n=16) evli, %20'si (n=4) bekar idi. Kontrol grubunun %80'i (n=16) evli, %20'si (n=4) bekar idi. Hasta ve kontrol grupları arasında medeni durum açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (p=0.173, Ki-kare) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Hasta ve kontrol grubunun medeni durum yönünden karşılaştırılması

Hasta grubunun %50'si (n=10) ilköğretim, %10'u (n=2) lise, %30'u (n=6) üniversite, %10'u (n=2) yüksek lisans/doktora mezunuydu. Kontrol grubunun

%20'si (n=4) ilköğretim, %20'si (n=4) lise, %50'u (n=10) üniversite, %10'u (n=2) yüksek lisans/doktora mezunuydu. Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (p=0.677, Pearson Ki-kare) (Şekil 10).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu yönünden karşılaştırılması

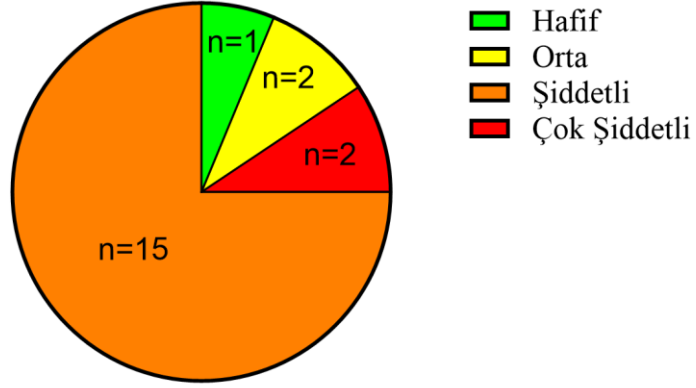
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
<b>Yaş</b> (Ortalama ± SS)	46,55±9,34	46,15±7,05	0,879 <sup>t</sup>
<b>Cinsiyet</b>			
<i>Erkek</i>	9 (%45)	9 (%45)	1,00 <sup>x2</sup>
<i>Kadın</i>	11 (%55)	11 (%55)	
<b>Medeni Durum</b>			
<i>Evli</i>	16 (%80)	17 (%85)	0,173 <sup>x2</sup>
<i>Bekar</i>	4 (%20)	3 (%15)	
<b>Eğitim Durumu</b>			
<i>İlköğretim</i>	10 (%50)	4 (%20)	0,677 <sup>+</sup>
<i>Lise</i>	2 (%10)	4 (%20)	
<i>Üniversite</i>	6 (%30)	10 (%50)	
<i>Yüksek Lisans/Doktora</i>	2 (%10)	2 (%10)	

<sup>t</sup>T-test / <sup>x2</sup> ki-kare / <sup>+</sup> Pearson ki-kare

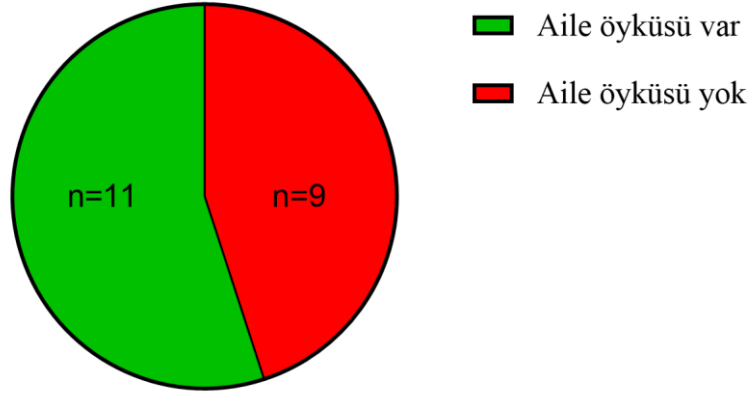
Hasta grubunda UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 22, minimum değeri 7, maksimum değeri 33 olarak hesaplandı. Hastalık şiddeti dağılımı şu

şekildeydi; hastaların %5'inde (n=1) hafif, %10'unda (n=2) orta, %75'inde (n=15) şiddetli, %10'unda (n=2) çok şiddetliydi (Şekil 11).



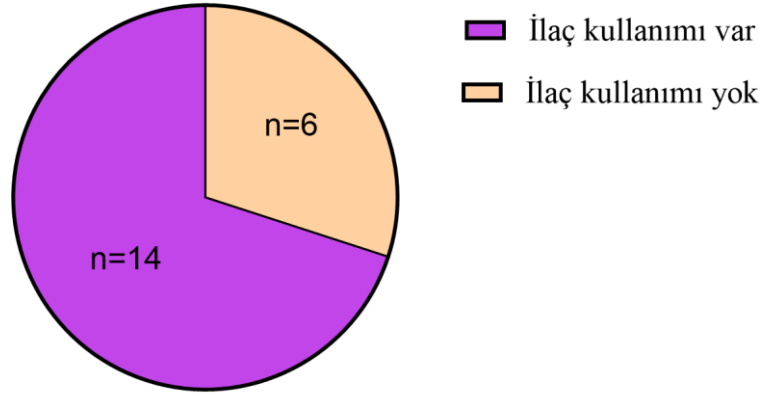
**Şekil 11.** Hasta grubunda hastalık şiddetinin dağılımı

Hasta grubunun %55'inde (n=11) en az bir birinci derece akrabasında hastalık öyküsü mevcuttu. %45'inde (n=9) ise bilinen aile öyküsü yoktu (Şekil 12).



**Şekil 12.** Hasta grubunda aile öyküsü oranı

Hasta grubunun %70'i (n=14) hastalık semptomları için düzenli ilaç kullanıyordu. %30'u (n=6) ise hastalık semptomları için ilaç kullanmıyordu. İlaç kullanan tüm hastalar tedavi olarak dopamin agonisti alıyordu (Şekil 14).

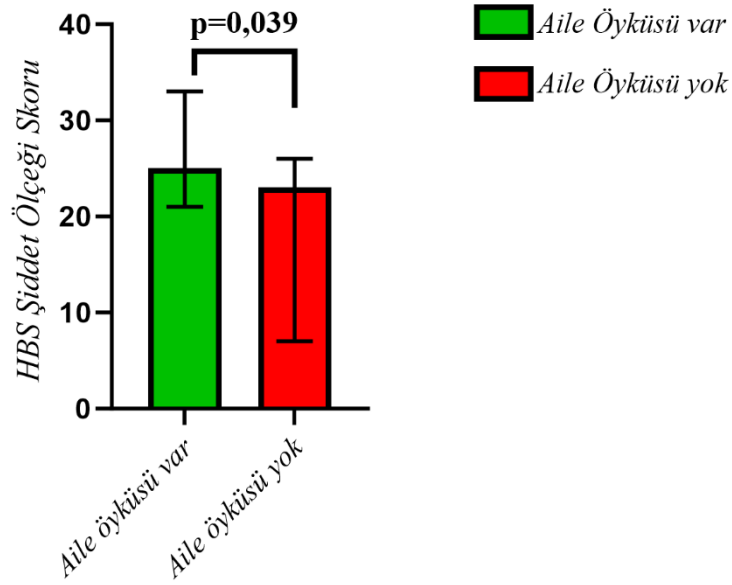


**Şekil 13.** Hasta grubunda ilaç kullanımı

**Tablo 2.** Hasta grubunun klinik özellikleri

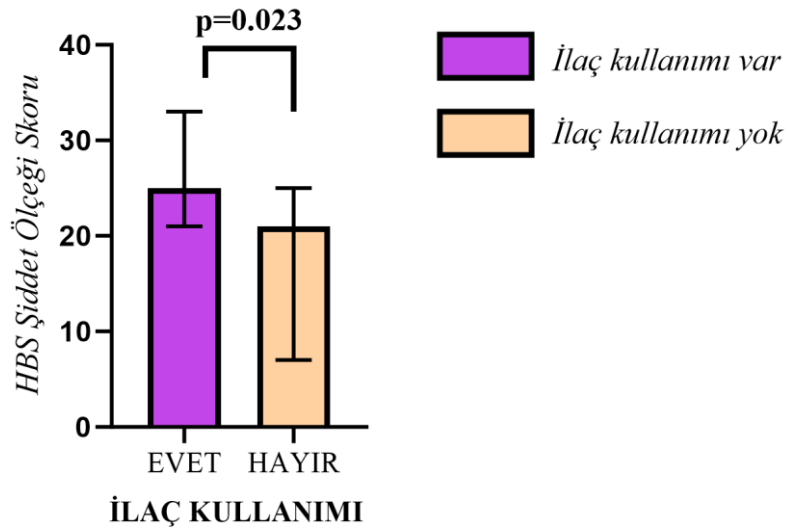
	Hasta Grubu (n=20)
<b>Aile Öyküsü</b>	
<i>Var</i>	11 (%55)
<i>Yok</i>	9 (%45)
<b>İlaç kullanımı</b>	
<i>Var</i>	14 (%70)
<i>Yok</i>	6 (%30)
<b>Hastalık Şiddeti</b>	
<i>Hafif</i>	1 (%5)
<i>Orta</i>	2 (%10)
<i>Şiddetli</i>	15 (%75)
<i>Çok şiddetli</i>	2 (%10)

Hasta grubunda en az bir birinci derece yakınında HBS öyküsü olan kişilerde (n=11), UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 25, minimum değeri 21, maksimum değeri 33; birinci derece yakınında HBS öyküsü olmayan kişilerde (n=9) UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 23, minimum değer 7, maksimum değer 26 olarak saptandı. Aile öyküsü olan grupta UHBSÇG şiddet ölçeği skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (**p=0.039**, Mann Whitney U) (Şekil13)



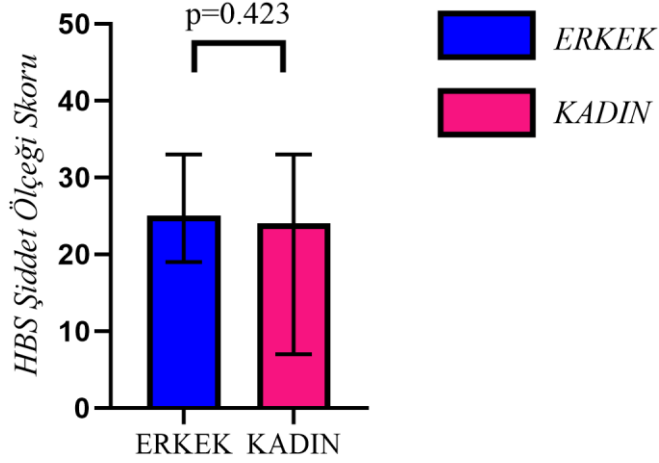
**Şekil 14.** UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 25, maksimum değeri 33, minimum değeri 21, ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 21, maksimum değer, 25, minimum değer, 7 olarak saptandı. İlaç kullanan grupta UHBSÇG şiddet ölçeği skoru, ilaç kullanmayan gruba kıyasla daha yüksekti ( $p=0.023$ , Mann Whitney U) (Şekil 15)



**Şekil 15.** UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

UHBSÇG şiddet ölçeği skoru her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=9) UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ortanca değeri 25, maksimum değeri 33, minimum değeri 19, kadın cinsiyette (n=11) ortanca değeri 24, maksimum değeri 33, minimum değeri 7 olarak bulundu. UHBSÇG şiddet ölçeği skorunda cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.423, Mann Whitney U) (Şekil 16).



Şekil 16 UHBSÇG şiddet ölçeği skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

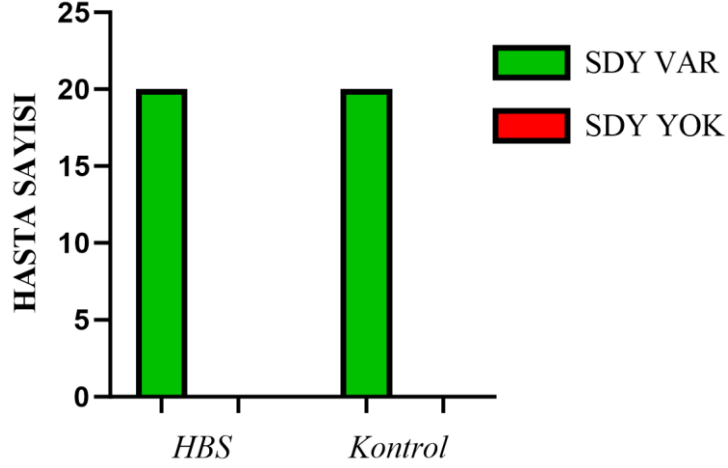
Tablo 3. Serum CHI3L1 düzeyinin cinsiyet, aile öyküsü ve ilaç kullanımına göre karşılaştırılması

	Serum CHI3L1 düzeyi Ortanca (minimum-maksimum)
<b>Cinsiyeti</b>	
<i>Erkek (n=9)</i>	25(19-33)
<i>Kadın(n=11)</i>	24(33-7)
<b>p değeri</b>	0,473 <sup>m</sup>
<b>Aile Öyküsü</b>	
<i>Var (n=11)</i>	25(33-21)
<i>Yok (n=9)</i>	23(26-7)
<b>p değeri</b>	<b>p=0.039<sup>m</sup></b>
<b>İlaç Kullanımı</b>	
<i>Var( n=14)</i>	25(33-21)
<i>Yok( n=6)</i>	21(25-7)
<b>p değeri</b>	<b>p=0.023<sup>m</sup></b>

<sup>m</sup> Mann Whitney U

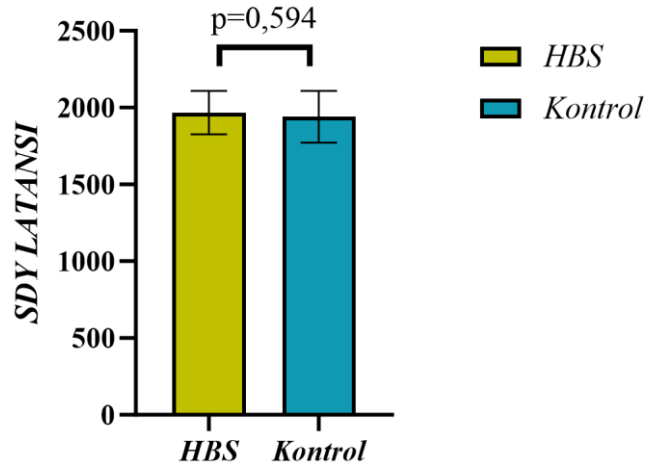
#### 4.2. Sınır İletim Çalışmaları Analizi

Hasta grubunda (n=20) ve kontrol grubunda (n=20) tüm hastalarda SDY elde edildi (%100). SDY elde edilemeyen hasta yoktu (p=1,00, ki-kare) (Şekil 17).



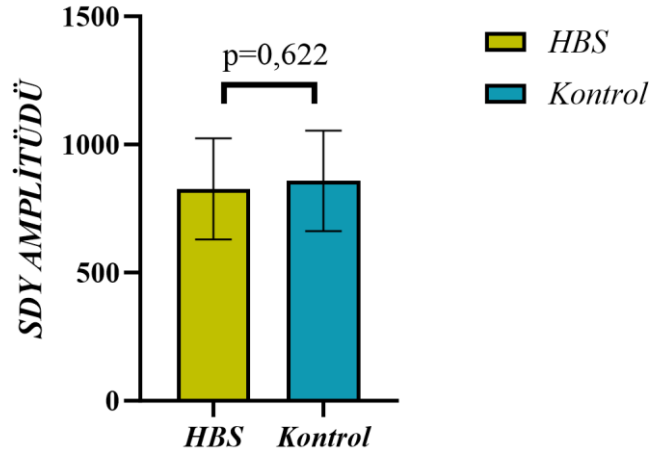
Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunda SDY varlığının karşılaştırılması

Hasta grubunda (n=20) SDY latans değerleri  $1968 \pm 141$  ms, kontrol grubunda (n=20) SDY latans değerleri  $1941 \pm 168$  ms olarak hesaplandı. SDY latans değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi (p=0.594, T-test) (Şekil 18).



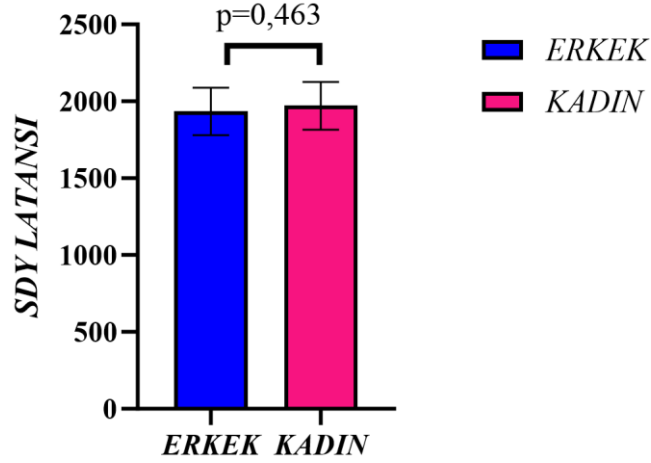
Şekil 18. Hasta ve kontrol grubu SDY latans değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda (n=20) SDY amplitüd değerleri  $827\pm197$  mV, kontrol grubunda (n=20) SDY amplitüd değerleri  $858\pm195$  mV olarak hesaplandı. SDY amplitüd değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi ( $p=0.622$ , T-test) (Şekil 19).



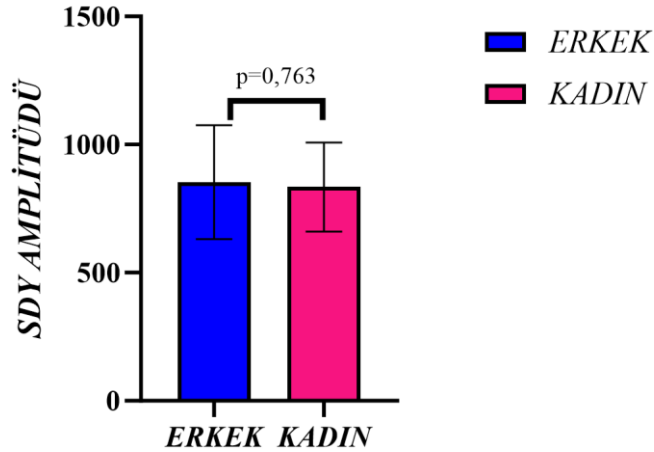
**Şekil 19.** Hasta ve kontrol grubu SDY amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

SDY latans değerleri her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=18) latans değerleri  $1934\pm154$  ms, kadın cinsiyette (n=22) latans değerleri  $1971\pm156$  ms olarak bulundu. SDY latans değerlerinde cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.463$ , T-test) (Şekil 20).



**Şekil 20.** SDY latans değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

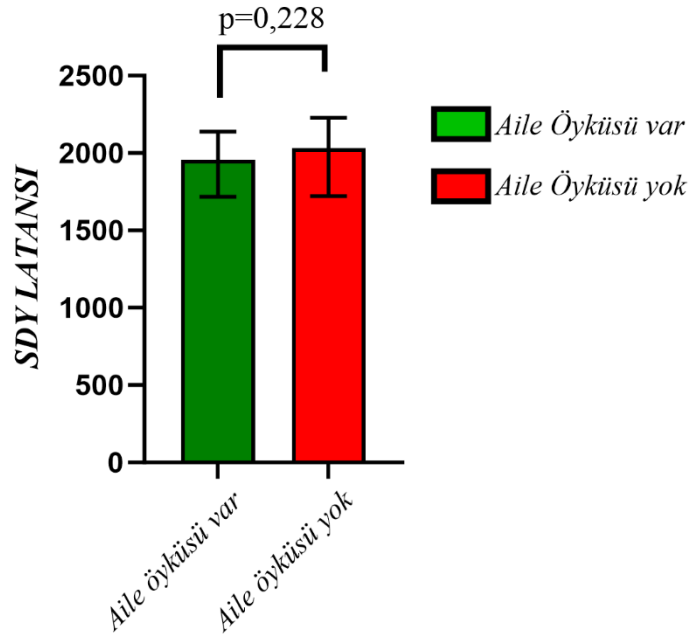
SDY amplitüd değerleri her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=18) SDY amplitüd değerleri  $853 \pm 222$ , kadın cinsiyette (n=22) SDY amplitüd değerleri  $834 \pm 174$  olarak bulundu. SDY amplitüd değerlerinde cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.763$ , T-test) (Şekil 21).



**Şekil 21.** SDY amplitüd değerlerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

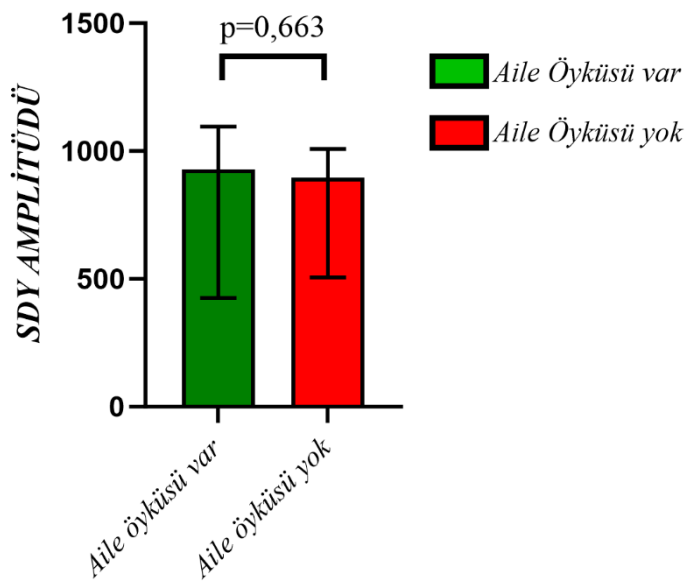
Aile öyküsü olan HBS hastalarında (n=11) SDY latans değerleri  $1931 \pm 113$ , aile öyküsü olmayan HBS hastalarında (n=9) SDY latans değerleri  $2013 \pm 165$

olarak saptandı. SDY latans değerlerinde aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.228$ , T-test) (Şekil 22).



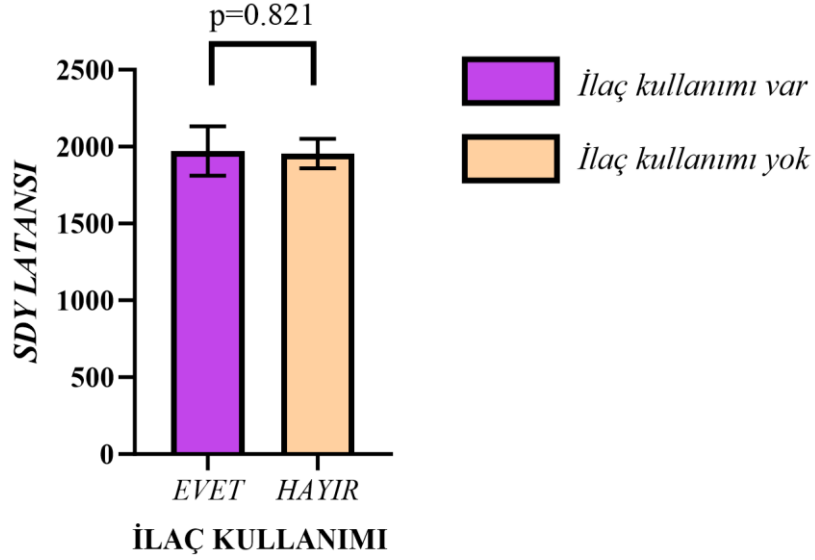
Şekil 22. SDY latans değerlerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

Aile öyküsü olan HBS hastalarında ( $n=11$ ) SDY amplitüd değerleri  $845\pm 203$ , aile öyküsü olmayan HBS hastalarında ( $n=9$ ) SDY amplitüd değerleri  $805\pm 199$  olarak saptandı. SDY amplitüd değerlerinde aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.663$ , T-test) (Şekil 23).



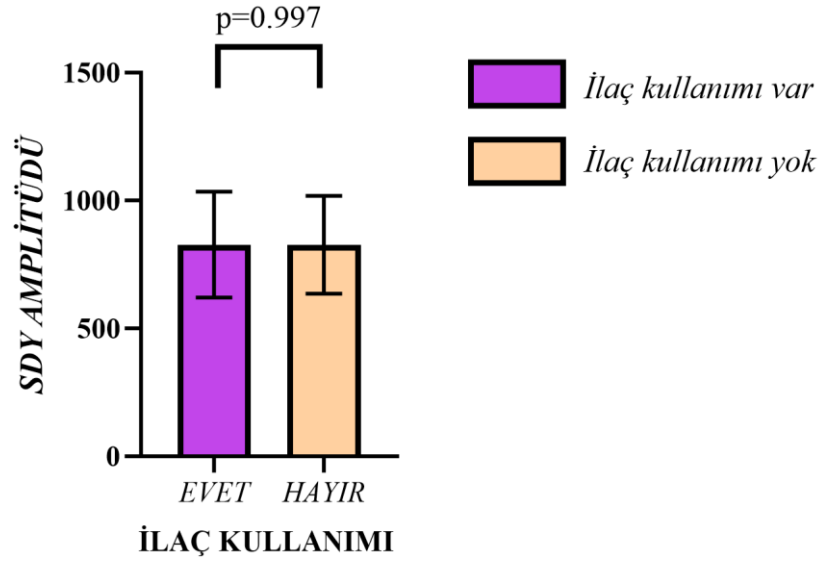
Şekil 23. SDY amplitüd değerlerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) SDY latans değerleri  $1972 \pm 160$ , ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) SDY latans değerleri  $1956 \pm 96$  olarak saptandı. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta SDY latans değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.821$ , T-test) (Şekil 24).



**Şekil 24.** SDY latans değerlerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

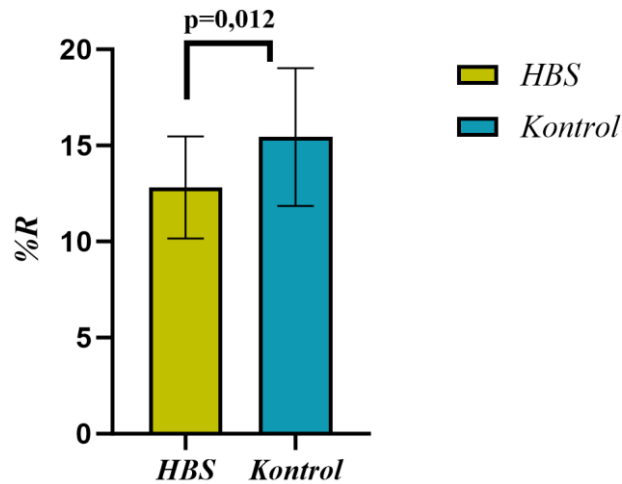
İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) SDY amplitüd değerleri  $827 \pm 207$ , ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) SDY amplitüd değerleri  $827 \pm 191$  olarak saptandı. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta SDY amplitüd değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.997$ , T-test) (Şekil 25).



Şekil 25. SDY amplitüd değerlerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

#### R-R aralık değişkenliği analizleri

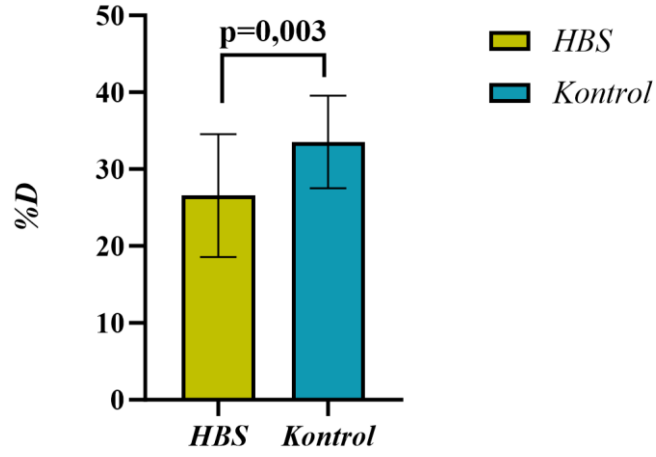
İstirahatte R-R aralık değişkenliği (%R olarak ifade edildi), hasta grubunda (n=20)  $12,81 \pm 2,66$ , kontrol grubunda (n=20)  $15,44 \pm 3,59$  olarak hesaplandı. %R değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük elde edildi ( $p=0.012$ , T-test) (Şekil 26).



Şekil 26. Hasta ve kontrol grubunda %R değerinin karşılaştırılması

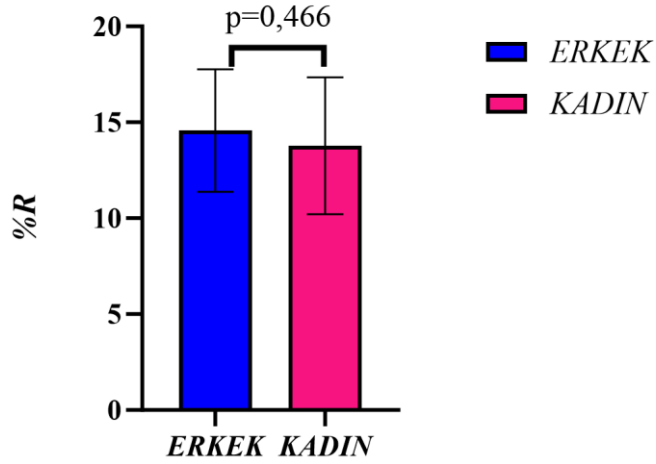
Derin solunumda R-R aralık değişkenliği (%D olarak ifade edildi), hasta grubunda (n=20)  $26,55 \pm 8$ , kontrol grubunda (n=20)  $33,54 \pm 6,01$  olarak hesaplandı.

%D değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük elde edildi ( $p=0.003$ , T-test) (Şekil 27).



Şekil 27. Hasta ve kontrol grubunda %D değerinin karşılaştırılması

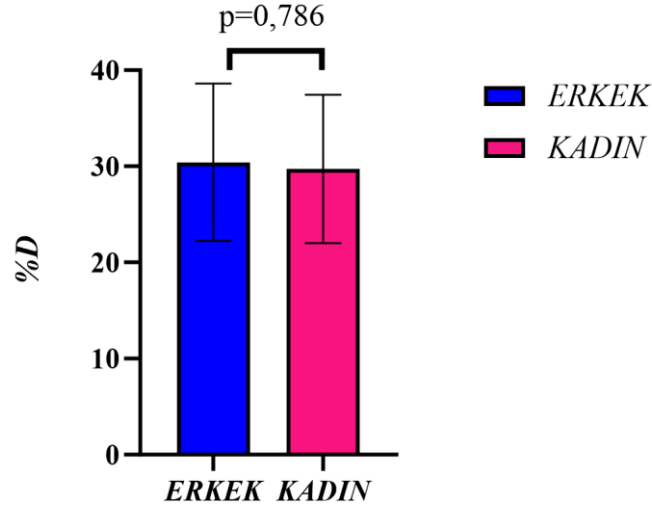
%R değeri her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=18) %R değerleri  $14,57\pm 3,19$ , kadın cinsiyette (n=22)  $13,77\pm 3,57$  olarak bulundu. %R değerlerinde cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.466$ , T-test) (Şekil 28).



Şekil 28. %R değerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

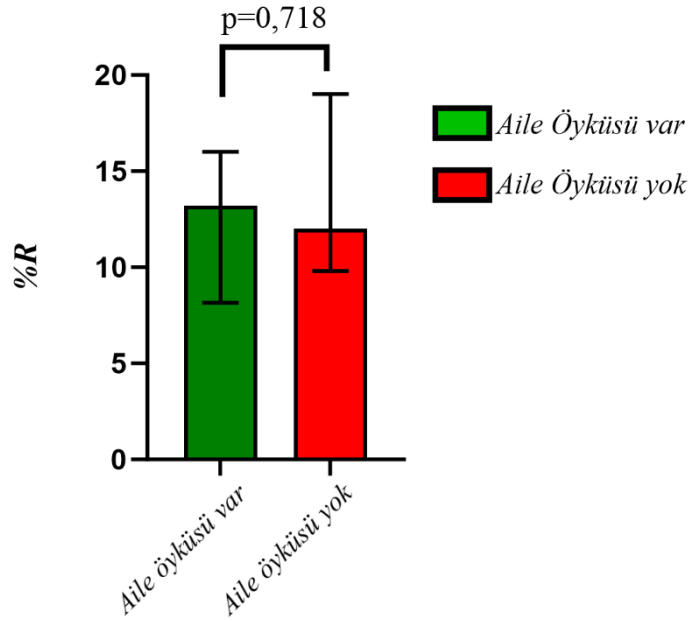
%D değeri her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=18) %D değerleri  $30,42\pm 8,18$ , kadın cinsiyette (n=22)  $29,73\pm 7,72$

(n=22) olarak bulundu. %D değerlerinde cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.786$ , T-test) (Şekil 29).



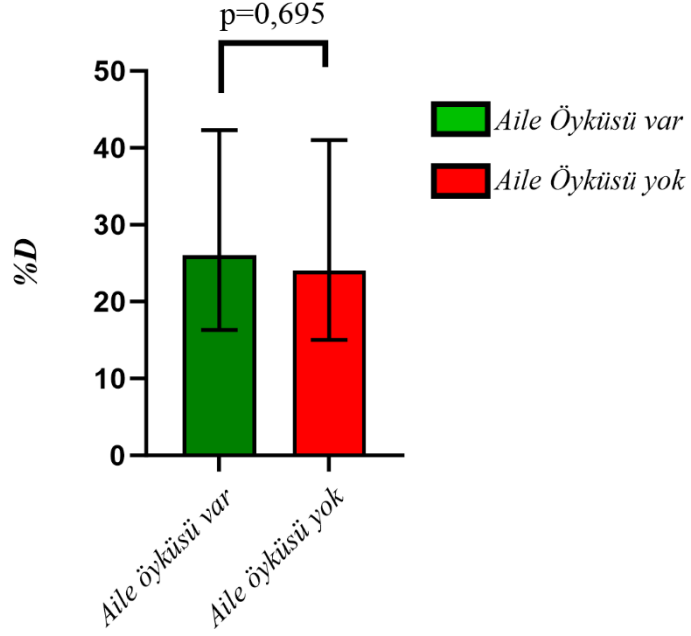
**Şekil 29.** %D değerinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Aile öyküsü olan HBS hastalarında (n=11) %R değeri  $12,60 \pm 2,13$ , aile öyküsü olmayan HBS hastalarında (n=9) SDY amplitüd değerleri  $13,07 \pm 3,31$  olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.718$ , T-test) (Şekil 30).



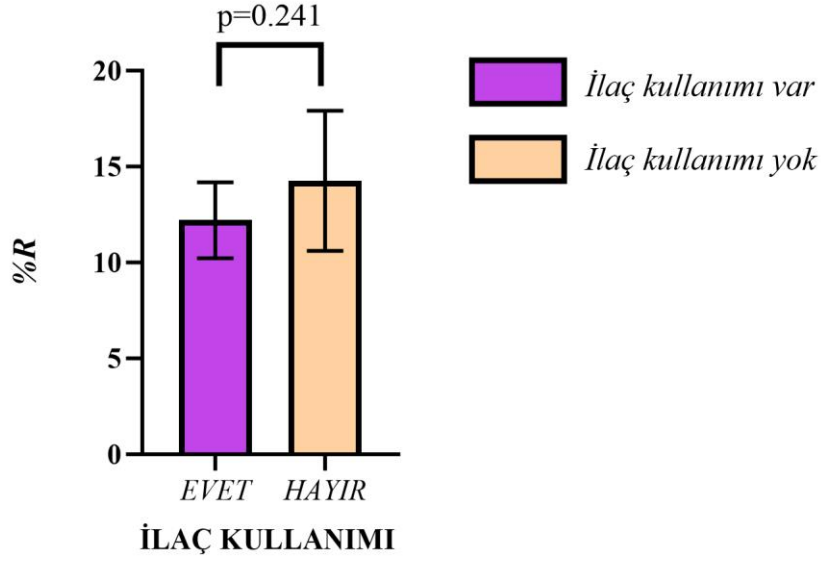
**Şekil 30.** %R değerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

Aile öyküsü olan HBS hastalarında (n=11) %D değeri  $25,87 \pm 7,25$ , aile öyküsü olmayan HBS hastalarında (n=9) SDY amplitüd değerleri  $27,37 \pm 9,22$  olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,695$ , T-test) (Şekil 31).



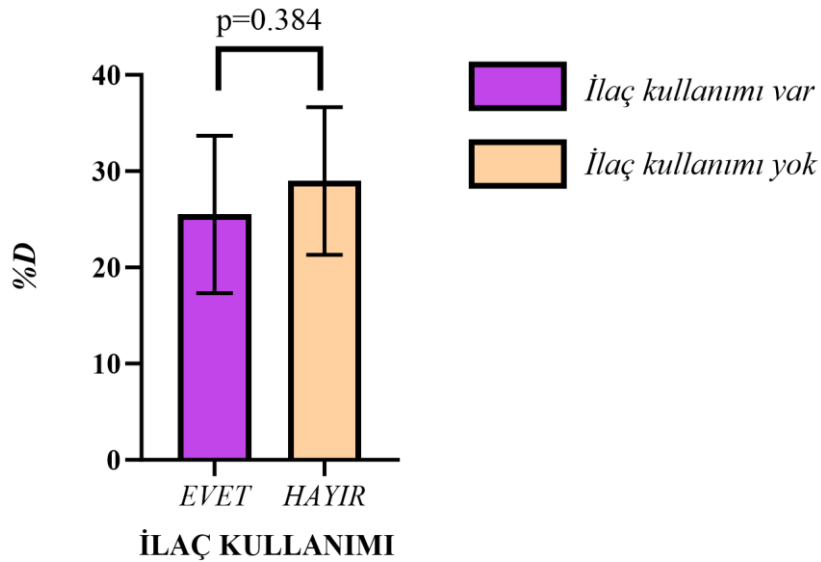
**Şekil 31.** %D değerinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) %R değeri  $12,20 \pm 1,97$ , ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) %R değeri  $14,25 \pm 3,65$  olarak saptandı. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta %R değeri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=0,241$ , T-test)(Şekil 32)



**Şekil 32.** %R değerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

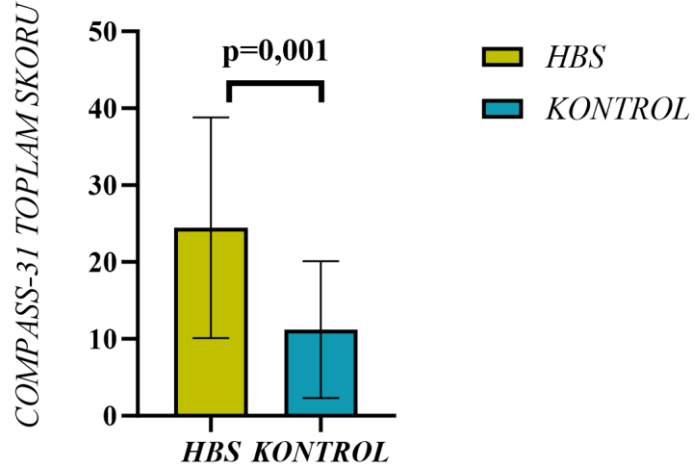
İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) %D değeri  $25,50 \pm 8,19$ , ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) %D değeri  $28,98 \pm 7,67$  olarak saptandı. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta %D değeri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.384$ , T-test) (Şekil 33).



**Şekil 33.** %D değerinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

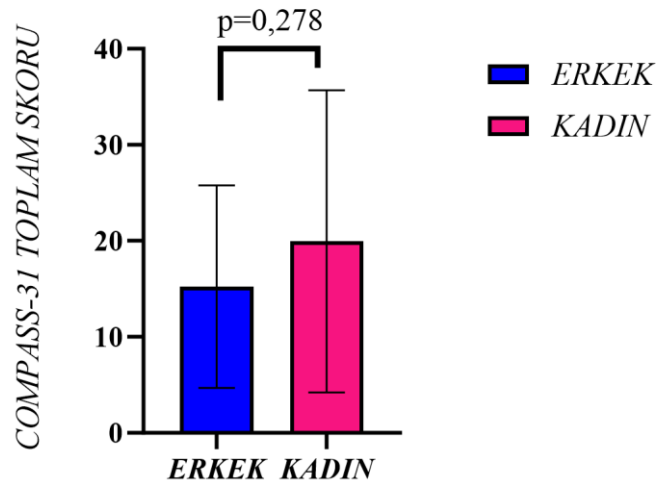
COMPASS-31 toplam skoru hasta grubunda (n=20)  $24,45 \pm 14,36$ , kontrol grubunda (n=20)  $11,2 \pm 8,9$  olarak hesaplandı. COMPASS-31 toplam skoru hasta

grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ( $p=0.001$ , T-test) (Şekil 34).



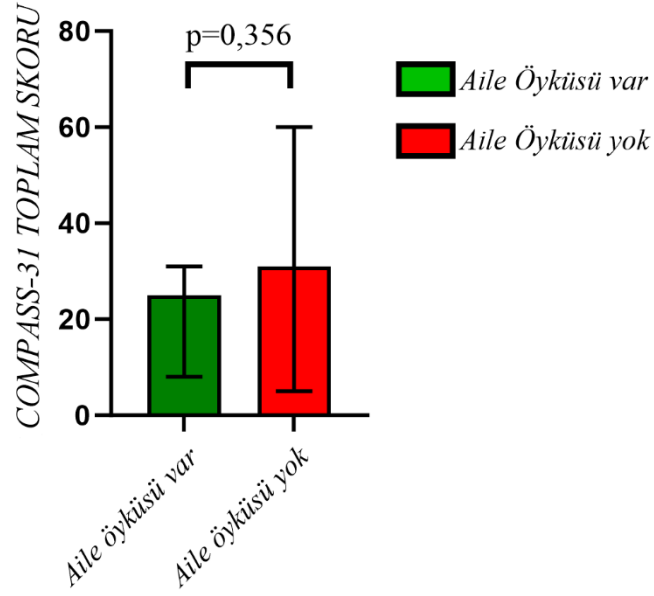
**Şekil 34.** Hasta ve kontrol grubunda COMPASS-31 toplam skorunun karşılaştırılması

COMPASS-31 toplam skoru her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette ( $n=18$ ) COMPASS-31 toplam skoru  $15,22\pm 10,15$ , kadın cinsiyette ( $n=22$ )  $19,95\pm 15,74$  olarak bulundu. COMPASS-31 toplam skorunda cinsiyet yönünden anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0.278$ , T-test) (Şekil 35).



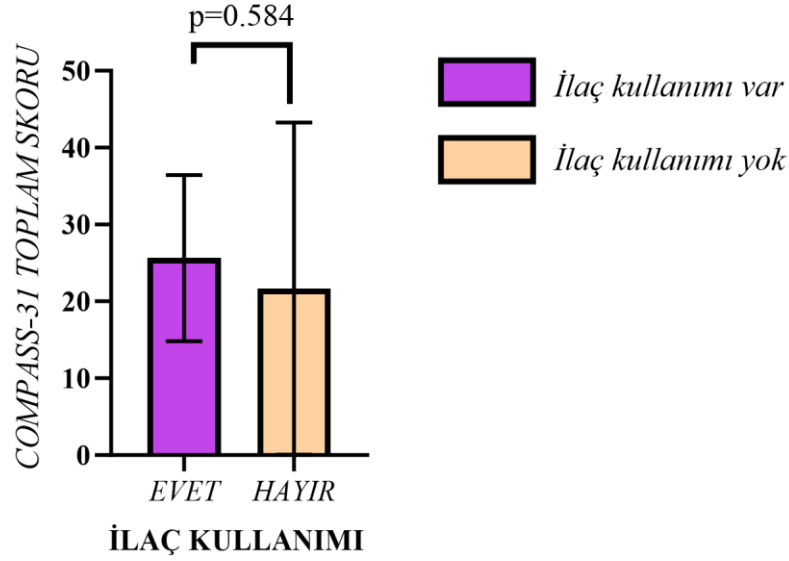
**Şekil 35.** COMPASS-31 toplam skorunun cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Aile öyküsü olan HBS hastalarında (n=11) COMPASS-31 toplam skoru  $21,45 \pm 8,77$ , aile öyküsü olmayan HBS hastalarında (n=9) COMPASS-31 toplam skoru  $28,11 \pm 19,14$  olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.356$ , T-test) (Şekil 36).



**Şekil 36.** COMPASS-31 toplam skorunun aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) COMPASS-31 toplam skoru  $25,64 \pm 10,81$ , ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) COMPASS-31 toplam skoru  $21,66 \pm 21,61$  olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.584$ , T-test) (Şekil 37).



Şekil 37. COMPASS-31 toplam skorunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

Tablo 4. SDY latansı, SDY amplitüdü, %R , %D ve COMPASS-31 toplam skorunun grup, cinsiyet, aile öyküsü, ilaç kullanımına göre karşılaştırılması

	SDY Latansı	SDY Amplitüdü	%R Değeri	%D Değeri	COMPASS-31
<b>Grubu</b>					
Hasta (n=20)	1968±141	827±197	12,81±2,66	26,55±8	24,45±14,36
Kontrol (n=20)	1941±168	858±195	15,44±3,59	33,54±6,01	11,2±8,9
<b>p değeri</b>	0.594 <sup>t</sup>	0.622 <sup>t</sup>	<b>0.012<sup>t</sup></b>	<b>0.003<sup>t</sup></b>	<b>0.001<sup>t</sup></b>
<b>Cinsiyeti</b>					
Erkek (n=18)	1934±154	853±222	14,57±3,19	30,42±8,18	15,22±10,15
Kadın(n=22)	1971±156	834±174	13,77±3,57	29,73±7,72	19,95±15,74
<b>p değeri</b>	0.463 <sup>t</sup>	0.763 <sup>t</sup>	0.466 <sup>t</sup>	0.786 <sup>t</sup>	0.278 <sup>t</sup>
<b>Aile Öyküsü</b>					
Var (n=11)	1931±113	845±203	12,60±2,13	25,87±7,25	21,45±8,77
Yok (n=9)	2013±165	805±199	13,07±3,31	27,37±9,22	28,11±19,14
<b>p değeri</b>	0.228 <sup>t</sup>	0.663 <sup>t</sup>	0.718 <sup>t</sup>	0.695 <sup>t</sup>	0.356 <sup>t</sup>
<b>İlaç Kullanımı</b>					
Var( n=14)	1972±160	827±207	12,20±1,97	25,50±8,19	25,64±10,81
Yok( n=6)	1956±96	827±191	14,25±3,65	28,98±7,67	21,66±21,61
<b>p değeri</b>	0.821 <sup>t</sup>	0.997 <sup>t</sup>	0,241 <sup>t</sup>	0.384 <sup>t</sup>	0.584 <sup>t</sup>

<sup>t</sup> T-test / SDY= Sempatik Deri yanıtı / %R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

COMPASS-31 ortostatik intolerans alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortanca değer 14, maksimum değer 28, minimum değer 0, kontrol grubunda (n=20) ortanca değer 12, maksimum değer 24, minimum değer 0 olarak hesaplandı. COMPASS-31 ortostatik intolerans skoru hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (**p=0.049**, Mann Whitney U) (Şekil 38).

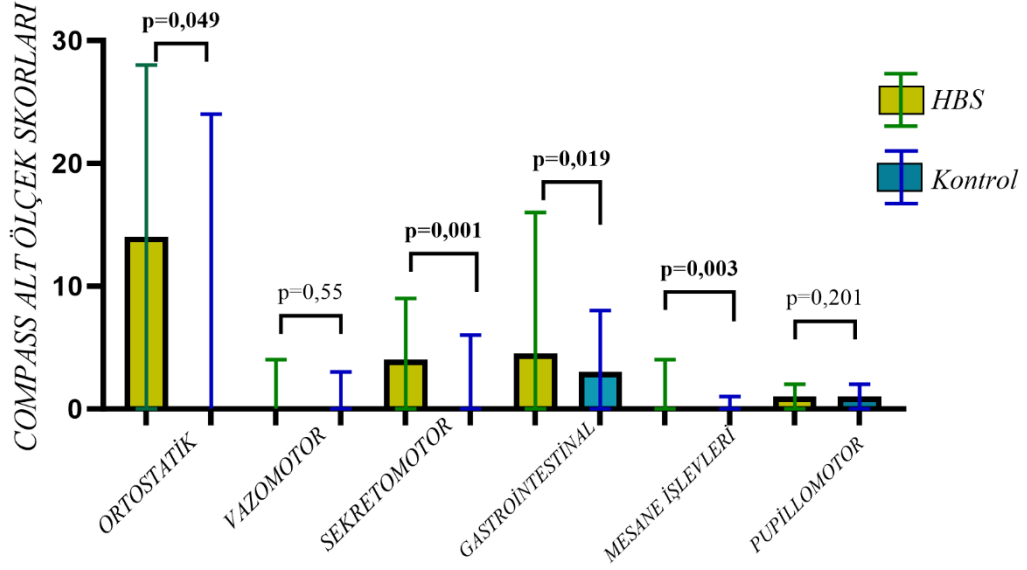
COMPASS-31 vazomotor sistem alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortanca değer 0, maksimum değer 4, minimum değer 0, kontrol grubunda (n=20) ortanca değer 0, maksimum değer 3, minimum değer 0 olarak hesaplandı. COMPASS-31 vazomotor sistem skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.55, Mann Whitney U) (Şekil 38).

COMPASS-31 sekretomotor sistem alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortanca değer 4, maksimum değer 9, minimum değer 0, kontrol grubunda (n=20) ortanca değer 0, maksimum değer 6, minimum değer 0 olarak hesaplandı. COMPASS-31 sekretomotor sistem alt ölçeği skoru hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (**p=0.001**, Mann Whitney U) (Şekil 38).

COMPASS-31 gastrointestinal sistem alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortalama skor  $5,30 \pm 3,82$ , kontrol grubunda (n=20)  $2,90 \pm 2,12$  olarak hesaplandı. COMPASS-31 gastrointestinal sistem alt ölçeği skoru hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (**p=0.019**, T test) (Şekil 38).

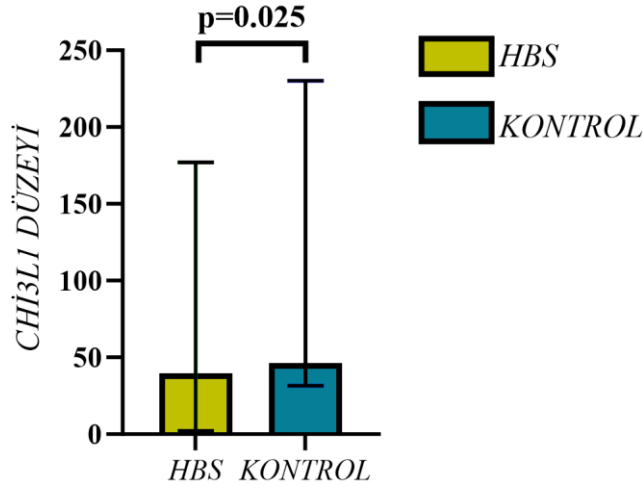
COMPASS-31 mesane işlevleri alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortanca değer 0, maksimum değer 4, minimum değer 0, kontrol grubunda (n=20) ortanca değer 0, maksimum değer 1, minimum değer 0 olarak hesaplandı. COMPASS-31 mesane işlevleri alt ölçeği skoru hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (**p=0.003**, Mann Whitney U) (Şekil 38).

COMPASS-31 pupillomotor sistem alt ölçeğinde hasta grubunda (n=20) ortanca değer 1, maksimum değer 2, minimum değer 0, kontrol grubunda (n=20) ortanca değer 1, maksimum değer 2, minimum değer 0 olarak hesaplandı. COMPASS-31 pupillomotor sistem alt ölçeği skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.201, Mann Whitney U) (Şekil 38).



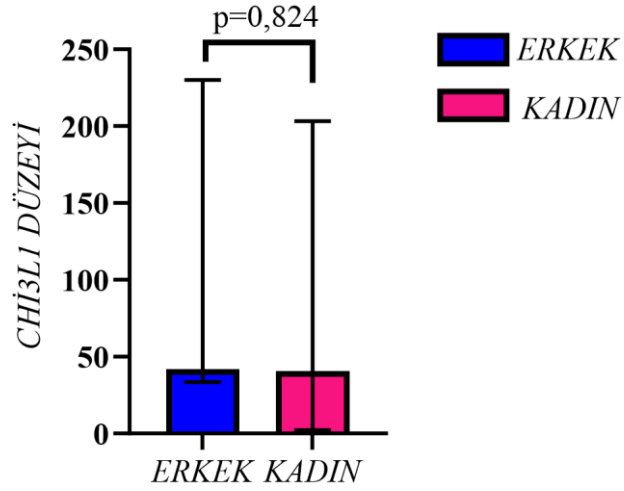
**Şekil 38.** Hasta ve kontrol grubunda serum COMPASS-31 alt ölçek skorlarının karşılaştırılması

Hasta grubunda (n=20) serum CHI3L1 düzeyi ortanca değeri 39,52, maksimum değeri 177, minimum değeri 2,31 , kontrol grubunda (n=20) serum CHI3L1 düzeyi ortanca değeri 46,92, maksimum değeri 230, minimum değeri 31,62 olarak saptandı. Serum CHI3L1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p=0,025$ , Mann Whitney U) (Şekil 39).



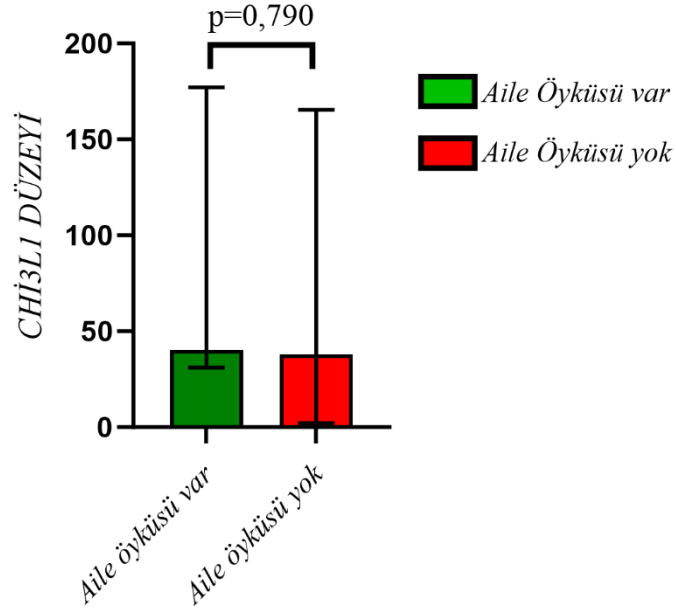
**Şekil 39.** Hasta ve kontrol grubunda serum CHI3L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Serum CHI3L1 düzeyi her iki grupta cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde erkek cinsiyette (n=18) Serum CHI3L1 düzeyi ortanca değeri 42,07, maksimum değeri 230, minimum değeri 33,53, kadın cinsiyette (n=22) CHI3L1 düzeyi ortanca değeri 40,76, maksimum değeri 203, minimum değeri 2,13 olarak saptandı. Serum CHI3L1 düzeyinde cinsiyet yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.824, Mann Whitney U) (Şekil 40).



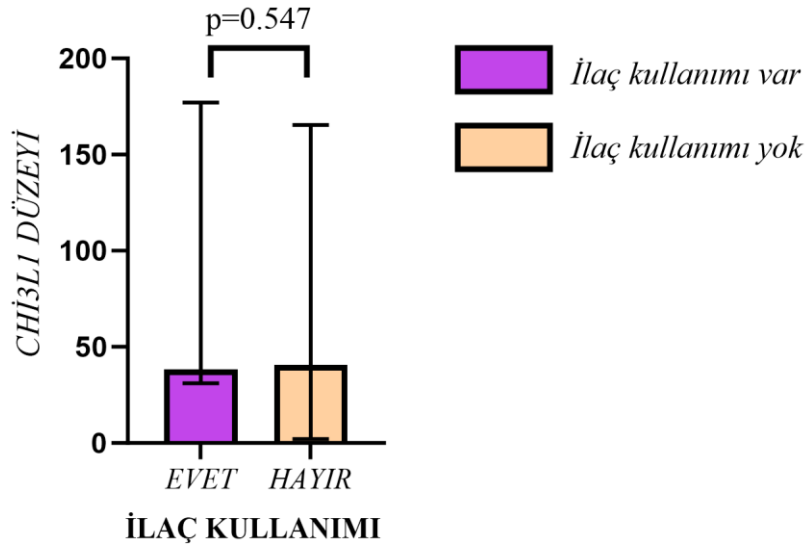
Şekil 40. Serum CHI3L1 düzeyinin cinsiyet yönünden karşılaştırılması

Aile öyküsü olan HBS hastalarında (n=11) serum CHI3L1 düzeyi ortanca değeri 40.21, maksimum değeri 177,01 , minimum değeri 31,06; aile öyküsü olmayan HBS hastalarında (n=9) ortanca değeri 38,08, maksimum değeri 165,40, minimum değeri 2,13 olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.790, Mann Whitney U) (Şekil 41).



**Şekil 41.** Serum CHI3L1 düzeyinin aile öyküsü yönünden karşılaştırılması

İlaç kullanımı olan HBS hastalarında (n=14) serum CHI3L1 düzeyi ortalama değeri 38.45, maksimum değeri 177,01, minimum değeri 31,06; ilaç kullanımı olmayan HBS hastalarında (n=6) ortalama değeri 40.72, maksimum değeri 165,40, minimum değeri 2,13 olarak saptandı. İlaç kullanımı olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.547, Mann Whitney U) (Şekil 42).



**Şekil 42.** Serum CHI3L1 düzeyinin ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması

**Tablo 5.** Serum CHI3L1 düzeyinin grup, cinsiyet, aile öyküsü, ilaç kullanımına göre karşılaştırılması

	<b>Serum CHI3L1 düzeyi</b> <b>Ortanca (minimum-maksimum)</b>
<b>Grubu</b>	
<i>Hasta Grubu (n=20)</i>	39,52(177-2,31)
<i>Kontrol Grubu(n=20)</i>	46,92(230-31,62)
	<b>p=0.025<sup>m</sup></b>
<b>Cinsiyeti</b>	
<i>Erkek (n=18)</i>	42,07(230-33,53)
<i>Kadın(n=22)</i>	40,76(203-2,31)
	p=0.824 <sup>m</sup>
<b>Aile Öyküsü</b>	
<i>Var (n=11)</i>	40,21 (177-31,06)
<i>Yok (n=9)</i>	38,08(165,40-2,13)
	p=0.790 <sup>m</sup>
<b>İlaç Kullanımı</b>	
<i>Var(n=14)</i>	38,45(177,01-31,06)
<i>Yok(n=6)</i>	40,72 (165,40-2,13)
	p=0.547 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann Whitney U

Yaş ile COMPASS-31 toplam skoru, SDY latansı, SDY amplitüdü, %R değeri, %D değeri ve Serum CHI3L1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p,0.278, p=0,651, p=0,306, , p=0,999, p=0,690, , p=0,243, p=0,175) (Tablo 7).

**Tablo 6.** Yaş ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	Yaş	
COMPASS-31 toplam skoru	r = -0,176	p=0,278
SDY latansı	r = -0,166	p=0,306
SDY amplitüdü	r = <0.001	p=0,999
%R değeri	r = -0,065	p=0,690
%D değeri	r = 0,189	p=0,243
Serum CHI3L1 düzeyi	rho = -0,219	p=0,175

SDY= Sempatik Deri yanıtı / %R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

SDY latansı ile SDY amplitüdü, %R değeri, %D değeri, Serum CHI3L1 ve COMPASS-31 toplam skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (  $p=0,682$ ,  $p=0,373$ ,  $p=0,569$ ,  $p=0,219$ ,  $p=0,121$ ) (Tablo 8).

**Tablo 7.** SDY latans değerleri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	SDY Latansı	
SDY amplitüdü	$r = 0,067$	$p=0,682$
%R değeri	$r = 0,145$	$p=0,373$
%D değeri	$r = -0,093$	$p=0,569$
Serum CHI3L1 düzeyi	$\rho = -0,199$	$p=0,219$
COMPASS-31 toplam skoru	$r = 0,249$	$p=0,121$

SDY= Sempatik Deri yanıtı / %R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

SDY amplitüdü ile %R değeri, %D değeri ve serum CHI3L1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0,515$ ,  $p=0,848$ ,  $p=0,703$ ). SDY amplitüdü ile COMPASS-31 toplam skoru arasında ters korelasyon olduğu izlendi ( **$p=0,011$** ) (Tablo 9).

**Tablo 8.** SDY amplitüd değerleri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	SDY Amplitüdü	
%R değeri	$r = 0,106$	$p=0,515$
%D değeri	$r = 0,031$	$p=0,848$
Serum CHI3L1 düzeyi	$\rho = -0,062$	$p=0,703$
COMPASS-31 toplam skoru	<b><math>r = -0,398</math></b>	<b><math>p=0,011</math></b>

SDY= Sempatik Deri yanıtı / %R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

%R değeri ile %D değeri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( **$p=0,008$** ). %R değeri ile COMPASS-31 toplam skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu ( **$p=0,029$** ). %R değeri ile serum CHI3L1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p=0,440$ ) (Tablo 10).

**Tablo 9.** %R değeri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	%R Değeri	
%D değeri	<b>r = 0,413</b>	<b>p=0,008</b>
Serum CHI3L1 düzeyi	<b>r = -0,346</b>	<b>p=0,029</b>
COMPASS-31 toplam skoru	rho =0,126	p=0,440

%R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

%D değeri ile COMPASS-31 toplam skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu(**p<0,001**). %D değeri ile Serum CHI3L1 düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p=0.017) (Tablo 11).

**Tablo 10.** %D değeri ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	%D değeri	
COMPASS-31 toplam skoru	<b>r = -0,572</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Serum CHI3L1 düzeyi	<b>rho = 0,376</b>	<b>p=0,017</b>

SDY= Sempatik Deri yanıtı / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile yaş, SDY latansı, SDY amplitüdü, %R değeri, %D değeri, COMPASS-31 toplam skoru arasında korelasyon saptanmadı. (p=0,186, p=0,343, p=552, p=0,148, p=0,914, p=0,744) UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile serum CHI3L1 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (**p=0,045**) (Tablo 12).

**Tablo 11.** UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile belirtilen parametrelerin korelasyonu

	HBS Semptom Skoru	
Yaş	rho =0,308	p=0,186
SDY latansı	rho =0,224	p=0,343
SDY amplitüdü	rho =-0,141	p=0,552
%R değeri	rho =-0,336	p=0,148
%D değeri	rho =0,026	p=0,914
COMPASS-31 toplam skoru	rho =-0,078	p=0,744
Serum CHI3L1 düzeyi	<b>rho =-0,452</b>	<b>p=0,045</b>

HBS= Huzursuz Bacaklar Sendromu / SDY= Sempatik Deri yanıtı / %R= İstirahatte R-R aralık değişkenliği / %D= Derin solunumda R-R aralık değişkenliği

Serum CHI3L1 düzeyi ile COMPASS-31 toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (**p=<0,001**) (Tablo 13).

**Tablo 12.** COMPASS-31 toplam skorunun serum CHI3L1 düzeyi ile korelasyonu

	Serum CHI3L1 Düzeyi	
COMPASS-31 toplam skoru	<b>rho = -0.538</b>	<b>p&lt;0,001</b>

## 5. TARTIŞMA

HBS hastalarında otonom fonksiyon bozukluğunun incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmamızda HBS’de otonom fonksiyon bozukluğunu sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişkenliği ve COMPASS-31 otonom semptom ölçeğini kullanarak değerlendirmeyi ve serum CHI3L1 düzeyi ile ilişkisini amaçladık. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde HBS’de otonom fonksiyon bozukluğunun COMPASS-31 otonom semptom ölçeği ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Aynı zamanda serum CHI3L1 düzeyinin HBS ve HBS’de otonom fonksiyon bozukluğu ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda HBS hastaları grubunda kontrol grubuna kıyasla COMPASS-31 toplam skoru ve ortostatik intolerans, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri alt ölçekleri skorları anlamlı şekilde yüksekti. %R ve %D değeri hasta grubunda daha düşüktü. Serum CHI3L1 düzeyi hasta grubunda daha düşük olarak saptandı. UHBSÇG şiddet ölçeği skoru CHI3L1 ile negatif korelasyon gösteriyordu.

Çalışmamıza katılan primer HBS hastalarında en az bir birinci derece yakınında HBS öyküsü olan hasta oranı %55 olarak saptandı. Ondo ve Jankovic tarafından 54 hasta üzerinde yapılan çalışmada primer HBS olarak değerlendirilen hastaların %92’sinde aile öyküsü olduğunu saptanmıştır (161). Montplaisir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 127 hastanın 80’inin (%63) birinci derece akrabalarının en az birinde HBS görüldüğünü bildirmiştir (47). Walters ve arkadaşları tarafından yürütülen 105 hastanın değerlendirildiği çalışmada pozitif aile öyküsünün HBS semptomlarının 20 yaş altında başladığı hastalarda %81, tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde ise %58 oranında olduğu saptanmıştır (162). Çalışmamıza katılan hastalarda en az bir birinci derece yakınında pozitif aile öyküsü oranı literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan primer HBS hastalarında kadın cinsiyet %55, erkek cinsiyet %45 oranındaydı. Avrupa ve Amerika popülasyonlarında HBS ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmaların neredeyse tümünde tutarlı bir şekilde hastalığın kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır. Birçok çalışma erkek-kadın oranlarının çoğunlukla 1:1.5-1:2 aralığında olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın oluşmasındaki temel neden ise gebelik olarak saptanmıştır (163).

Suudi Arabistan merkezli yapılan çalışmada 50 primer HBS hastasının 35'inin (%70) erkek cinsiyette olduğu raporlanmıştır. Rangajaran ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan 1266 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların %55,2 sinin erkek olduğu görülmüştür (164).

Türkiye'de yapılan epidemiyoloji çalışmalarında ise hastalardaki kadın cinsiyet baskınlığı Avrupa ile benzer saptanmıştır. Türkdogan ve arkadaşlarının çocuk ve adölesanlar üzerinde yaptığı çalışma kadın-erkek oranı 2:1 olarak saptanmıştır (165). Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kadın oranı %62 olarak saptanmıştır (166). Taşdemir ve arkadaşları tarafından yapılan 2111 kişinin değerlendirildiği çalışmada HBS prevalansı %3,4 olarak saptanmış. Kadın-erkek oranı ise 3.5:1 olarak rapor edilmiştir (167). Literatür incelendiğinde HBS hastalığı kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu farkın sebebi gebelik ve hormonal farklılıklar olarak değerlendirilmektedir (168). Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum yapmayan kadınlarda hastalık insidansının erkek cinsiyet ile benzer olduğunu saptamıştır (169). Allen ve arkadaşlarının yaptığı REST çalışmasında 30 yaş altındaki yetişkin nüfusta kadınlarda küçük bir farkla daha yaygın olduğunu saptanmıştır (170).

Hastalığın sadece primer formuna odaklanan çalışmalarda cinsiyet oranlarının net bir fikir birliği oluşturamadığı görülmüştür. Primer formda kadın cinsiyet hakimiyetinin hastalığın sekonder formu kadar belirgin olmadığı göze çarpmıştır. Çalışmamızın daha önce HBS ile ilgili epidemiyolojik çalışma yapılmayan bir bölgede (Bolu ili) yapılması nedeniyle literatüre katkı sağladığını düşünüyoruz. Farklı toplumlarda ve coğrafyalarda çevresel ve genetik farklılıkların cinsiyet oranına olan etkisi olabileceği düşünüldüğünde bu ilişkinin araştırılması için bölgesel çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza otonom disfonksiyona sebep olabilecek hastalığı ve otonom fonksiyon değerlendirme testlerine etki edebilecek ilaç kullanan hastaların alınmaması da çalışmadaki HBS hastalarındaki cinsiyet oranını etkilemiş olabilir.

Çalışmamız katılan 20 primer HBS hastasından 2 hastada (%10) üst ekstremitte tutulumu vardı. Ekstremitte harici HBS semptomu olan sadece 1 hasta (%5) vardı. Ekstremitte harici tutulum olan hastada yüz bölgesinde semptom vardı. Michaud ve arkadaşlarının yaptığı ve 230 primer HBS hastasının değerlendirildiği çalışmada üst ekstremitte semptomu olan hasta oranı %48,7 olarak raporlanmıştır. HBS'de üst ekstremitte semptom varlığını değerlendiren diğer iki çalışmada bu

oran %22 ve %50 olarak saptanmıştır (47, 161). HBS semptomları ekstremiteler haricinde yüz, karın, genital bölge gibi vücut alanlarında da nadir olarak görülebildiği bildirilmiştir (66). Alt ekstremiteler haricinde farklı bir vücut bölgesinde semptomu olan hasta oranı literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük olarak saptanmıştır. HBS hastalığında yeteri kadar tanı konmadığı, hastaların farklı tanıları ile takip edilebildikleri bilinmektedir. Alt ekstremiteler haricinde farklı vücut bölgesinde semptomu olan hastalar da, hastalığın klinik semptomlarından farklı olarak ele alınarak HBS tanısı, ayırıcı tanıda bulunan fibromiyalji gibi benzer hastalıklar ile karışmış olabilir. Hastalığın primer formunun patogenezinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle farklı coğrafya ve toplumlarda semptomların vücut bölgelerine dağılımı farklı oranlarda olabileceği de düşünülmüştür. Genetik özelliklerin HBS'de semptom dağılımını etkileyip etkilemediği konusu daha kapsamlı çalışmalar ile aydınlatılmalıdır.

Çalışmamızda HBS hastalarında otonom disfonksiyonu değerlendirmek için Kompozit otonomik semptom skoru -31 (COMPASS-31) testi, kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirme için R-R aralık değişkenliği (RRAD) ölçümü ve sudomotor fonksiyonları test etmek için sempatik deri yanıtı (SDY) testi kullanıldı. RRAD, SDY ve COMPASS-31 kantitatif olarak değerlendirilmesi, tekrarlanabilirliği ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kullanılan testlerdir. Biz de çalışmamızda bu sebeplerden dolayı RRAD, SDY ve COMPASS-31 ölçeğini kullandık.

Çalışmamızda HBS grubunda COMPASS-31 toplam skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı. Ayrıca yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, aile öyküsü olup olmaması gibi faktörlerin COMPASS-31 toplam skorunda anlamlı farklılık ortaya çıkarmadığı görüldü. İlaç kullanım durumunun COMPASS-31 skoru üzerinde bir etkisi olmaması, HBS'de otonom sistem fonksiyon bozukluğunun dopaminerjik sistem ile ilgili olmayan bir şekilde ortaya çıktığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda ayrıca COMPASS-31 toplam skorunun UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile korele olmadığı görüldü.

COMPASS-31 alt ölçeklerinde ise ortostatik intolerans alt ölçeği, sekretomotor sistem alt ölçeği, gastrointestinal sistem alt ölçeği ve mesane işlevleri alt ölçeği skorları hasta grubunda daha yüksek olarak saptandı. Vazomotor sistem

alt ölçeği ve pupillomotor sistem alt ölçeğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

HBS’de otonom fonksiyonları değerlendirilen çalışmalar oldukça az sayıdadır ve bu çalışmalar genellikle küçük hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Literatür incelendiğinde HBS hastalığında otonom fonksiyon değerlendirilmesinde COMPASS-31 ölçeğinin kullanıldığı bir çalışma izlenmemiş olup, çoğunlukla SCOPA-AUT ölçeğinin kullanıldığı görülmüştür. Hem SCOPA-AUT hem de COMPASS-31 yaygın olarak kullanılan güvenilir değerlendirme araçlarıdır. SCOPA-AUT 2004 yılında Parkinson hastalığında kullanılmak üzere geliştirilen bir otonom disfonksiyon değerlendirme ölçeğidir (171). COMPASS-31 ise 1999 yılında oluşturulan Otonom Semptom Profili (ASP) ölçeği üzerinden daha verimli, hızlı ve kolay skorlanabilir olması için geliştirmiştir (142). Literatürde COMPASS-31 birçok sistemik ve nörolojik hastalıkta otonom sinir sisteminin fonksiyonun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmıştır (144, 145, 146, 147, 148).

. Shneyder ve arkadaşlarının yaptığı HBS hastalarında otonomik şikayetlerin değerlendirildiği, SCOPA-AUT ölçeği kullanılan çalışmada toplam SCOPA-AUT skoru HBS grubunda yüksek bulunmuştur. Özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve pupillomotor alt ölçekleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur (172). Erdal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HBS grubunda SCOPA-AUT toplam skoru yüksek bulunmuş, SCOPA-AUT ölçeğinin gastrointestinal, üriner ve kardiyovasküler alt ölçeklerinde de skorlar HBS hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır (173). Başaran ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada HBS grubunda SCOPA-AUT toplam skoru, gastrointestinal, üriner, kardiyovasküler, termoregülatör, pupillomotor alt ölçekleri yüksek bulunmuştur. SCOPA-AUT skorlarının hastalık şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir (174). Chenini ve ark. tarafından yapılan çalışmada da SCOPA-AUT toplam skoru HBS grubunda yüksek bulunmuş fakat hastalık şiddeti ile korelasyon saptanmamıştır (175). Acar ve arkadaşları tarafından yapılan primer HBS hastalarında otonom disfonksiyonun değerlendirildiği çalışmada, SCOPA-AUT toplam skorunun HBS hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir (176).

Parkinson hastaları üzerinde Güney Kore’de yapılan bir çalışmada COMPASS-31’in Korece versiyonunun SCOPA-AUT ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (177).

HBS hastalarında otonom sistem fonksiyonlarını COMPASS-31 ölçeği ile değerlendirildiği bir çalışma olmadığından SCOPA-AUT ölçeğinin kullanıldığı çalışmalar ile karşılaştırdık. HBS'deki otonom disfonksiyonun SCOPA-AUT ölçeği ile değerlendirildiği çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamız literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus (SCN) memelilerde sirkadiyen ritmin oluşmasında rol alır. SCN parasempatik ve sempatik yollarda sirkadiyen ritmi kontrol eder. SCN'nin paraventriküler nükleus ve superior servikal gangliyon üzerinden iletilen sinyaller tükürük bezlerini uyarır. SCN'den paraventriküler nükleus ve karaciğere iletilen sempatik innervasyon glukoneogenez sürecinin ritmini düzenleyerek plazma glukoz seviyelerini düzenler. SCN'den kaynaklanan otonomik yolların böbrek üstü bezi ve karaciğere fotik bilgi sağladığı saptanmıştır. Sempatik innervasyon aynı zamanda böbrek üstü bezinin adrenokortikotropik hormon (ACTH) duyarlılığını düzenleyerek glukokortikoid salınımını etkiler. Böbrek üstü bezinin, SCN'den kaynaklanan nöronal girdiler ile periferik sirkadiyen ritmi düzenlediğine dair görüşler mevcuttur (178, 179).

Otonom sinir sistemi sirkadiyen ritim ve dolayısıyla uyku ile derin bir ilişki içerisindedir. Otonomik sinir sistemi, vücudun fizyolojik kontrolü ve davranışların fonksiyonel kontrolü gibi işlevlerinin yanı sıra vücudun kaynaklarının ve enerjisinin uygun bir şekilde kullanılması için organizmayı zamansal olarak da (uyku ve uyanıklık) modüle eder. Otonomik aktivite uyku-uyanıklık döngülerinde ve uyku fazlarında değişiklik gösterir. Kalp hızı, kan basıncı, vücut sıcaklığı, hormonal salgılar ve bağışıklık sistemi gibi birçok biyolojik işlev uykuda uyanıklığa göre değişim gösterir. Bu mekanizmalarda otonom sinir sistemi önemli rol oynamaktadır (180). Kalp hızının ve kan basıncını uykunun NREM evrelerinde düşmesi ve REM evresinde artması otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerindeki modülasyonunu gösterir. NREM esnasında parasempatik sistemin, REM uykusu esnasında sempatik sistemin baskınlığı gözlenir. REM uykusu esnasında sempatik sinir sisteminin baskınlığı, uyanıklık durumundan daha belirgindir (181). Somers ve arkadaşları bu değişiklikleri mikronörografi tekniğini kullanarak doğrulamıştır (182). Kalp üzerindeki otonomik regülasyonunun sirkadiyen desenkronizasyonu kalp hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu belirtilmektedir (183). Sirkadiyen otonomik kontrolün bir diğer örneği enerji metabolizmasıdır. Bazal kan glukoz seviyesi uyanmaya geçiş sırasında yükselir.

Bazal insülin seviyesi ise uyku esnasında yükselir (183). Bu sebeplerle uyku süresindeki azalma hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik hastalık riskini artırır (183).

Çalışmamız ve literatürde incelenen diğer çalışmalar göz önüne alındığında HBS hastalarında otonom sinir sisteminin bozukluklarının görülebileceği kanaatindeyiz. Bu nedenle HBS hastaların otonom fonksiyon bozukluğu belirtilerinin daha dikkatli ve ayrıntılı değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

PH ve HBS patogeneğinde dopaminerjik sistem disregülasyonu olan hastalıklardır. Dopaminerjik ilaçlar her iki hastalıkta da kullanılır. PH, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, mesane disfonksiyonu ve cinsel işlev bozuklukları gibi otonomik bulguların görülebildiği bir hastalıktır. Bir Parkinson artı sendromu olan multipl sistem atrofisinde ise otonomik fonksiyon bozukluğu oldukça belirgindir (184).

Sirkadiyen ritim ve uykunun otonom sinir sistemi ile ilişkili olması HBS'de otonom sistem fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü HBS hem uykuya dalma süresinde artma, uyku süresinde ve kalitesinde azalma, uyku bölünmesi gibi semptomların görüldüğü hem de sirkadiyen ritme sahip bir hastalıktır. Ayrıca patogeneğinde dopaminerjik sistem disfonksiyonu yer almaktadır. Literatürde HBS'de otonom fonksiyon bozukluğu ile ilgili net bir fikir birliği ve yeterli çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızı bu konu üzerinde yapmayı uygun bulduk.

İstirahat halinde R-R aralık değişkenliği (%R), HBS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü. Derin solunumda R-R aralık değişkenliği (%D) de HBS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü.

R-R aralık değişkenliği analizi kardiyak otonom fonksiyon değerlendirilmesinde son zamanlarda kullanımı artmış ve popüler yöntemlerden biri halinde gelmiştir. Dinlenme halinde dahi R-R aralıklarının eşit olmadığı ve ortalama bir değer etrafında dalgalandığı gözlenmiştir. R-R aralıklarının bu eşitsizliğinin nedeni oldukça karmaşık nöronal mekanizmalardır. Bu mekanizmalar temelde sempatik sistem ve parasempatik sistem arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır. Kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite karşılıklı olarak etkileşim halindedir ve sürekli olarak dalgalanır. İstirahat halinde vagal aktivite

daha baskındır. Kalp hızı değişikliğinden büyük oranda parasempatik aktivite sorumludur.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada RRAD’nin istirahat, derin solunum ve valsalva manevrası ile değerlendirildiği bir çalışmada RRAD değerleri HBS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olarak elde edilmiştir (173). Ülkemizde primer HBS hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise RRAD değerlendirmesinde anlamlı fark bulunamamıştır (185).

Literatürdeki diğer çalışmalar değerlendirildiğinde HBS hastalarında RRAD değerlerinin etkilenimi konusunda net bir fikir birliği sağlanamadığı görülmüştür. Bu konu hakkında hasta sayısının yüksek olduğu yeni çalışmalar yapılmasının gerektiğini düşünüyoruz.

COMPASS-31 toplam skoru, %D değeri ile negatif yönde korelasyon içindeydi. %R değeri ise COMPASS-31 toplam skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermiyordu. Bu sebeple %D değerinin %R değerine göre otonom disfonksiyon saptamada daha kullanışlı olduğunu düşünüyoruz.

HBS’de COMPASS-31 ölçeği ve RRAD değişkenlerin ilişkisinin net olarak anlaşılması için yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde SDY elde edildi. Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyette SDY latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. SDY değerlendirmesinde cinsiyet açısından bir farklılık görülmemesi literatürdeki diğer güncel çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Literatür incelendiğinde cildin elektrodermal aktivitesinin cinsiyete göre karşılaştıran çalışmalarda birbirinden farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. 1965 yılında Kimmel ve arkadaşları tarafından yapılan 16 sağlıklı bireyin yer aldığı çalışmada basit visüel uyaran ile tetiklenen galvanik deri yanıtı amplitüdüleri erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (186). Eisdorfer ve arkadaşlarının 1980 yılında yaptığı çalışmada valsalva manevrası sonrası elektrodermal aktivite ölçümü gerçekleştirmiştir. 20-29 yaş aralığında kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek amplitüdü olarak değerlendirilmiştir. 30 yaş üzeri yaş gruplarında ise cinsiyetler arası farklılık izlenmemiştir (187). Bu iki çalışma da SDY kayıtlama tekniklerinin modern olarak tanımlanmasından önceki yıllarda yapıldığından tekniksel farklılıklar ve farklı uyaran şekilleri cinsiyetler arası ölçüm farklılıklarına sebep olmuş olabilir.

Roman ve arkadaşları tarafından 44 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada SDY sonuçlarında cinsiyet ile ilişkili farklılık saptanmamıştır (188). Carillo ve arkadaşları tarafından yapılan psikolojik stres sonrası elde edilen elektrodermal deri yanıtlarında cinsiyetler arası farklılık saptanmamıştır (189). Ravindran ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan 25 sağlıklı gönüllünün yer aldığı çalışmada hastaların el ve ayak bölgesinden SDY kayıtlaması yapılmıştır. Tüm katılımcılarda SDY yanıtları elde edildiği, cinsiyetin ise SDY değerlerinde bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (190). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde SDY elde edildi. Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyette SDY latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. SDY değerlendirmesinde cinsiyet açısından bir farklılık görülmemesi literatürdeki diğer güncel çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi.

SDY değerlerinin yaş ile olan ilişkisi hakkında yapılan çalışmalarda da net bir fikir birliği yoktur. Drory ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SDY amplitüdülerinin yaş ile birlikte azaldığını, latansın ise yaş ile korelasyonunun bulunmadığını saptamıştır (191). Baba ve ark. yaptığı çalışmada ise SDY değerlerinde yaş ile ilişkili bir değişiklik bulunmadığını belirtmişlerdir (192). Çalışmamızda SDY latans ve amplitüdüleri yaş faktörü ile değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon yoktu. Çalışmamızda SDY değerlerinin yaş ile ilişki içerisinde olmaması literatür ile uyumlu gözükse de katılımcılarımızın yaşları hasta grubunda  $46,55 \pm 9,34$ , kontrol grubunda ise  $46,15 \pm 7,05$  idi. Çalışmamızda genç ve ileri yaş hasta sayısının az olması, hastaların yaş gruplarında homojen dağılım göstermemesi nedeniyle SDY varlığının ve SDY değerlerinin yaş ile ilişkisinde net bir kanıya varmanın makul olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki tüm katılımcılarda SDY elde edilemeyen hasta yoktu. Hasta ve kontrol grubunda SDY latansı ve SDY amplitüdü parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hasta grubunda aile öyküsü olup olmamasına göre değerlendirildiğinde de SDY latans ve amplitüd değerlerinde anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. İlaç kullanımının da SDY latans ve amplitüd değerine bir etkisi olmadığı saptandı.

SDY latansı ile R-R aralık değişkenliği analizleri (%R, %D) ve COMPASS-31 toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. SDY amplitüdü değerlendirmesinde, R-R aralık değişkenliği analizleri (%R, %D) ile korelasyon saptanmadı. SDY amplitüd değerleri, COMPASS-31 toplam skorları

ile orta düzeyde negatif korele olarak izlendi. Yani SDY amplitüdü düşük hastalarda otonomik bulgular daha sık idi.

SDY ölçümünün hangi koşullarda anormal olarak değerlendirileceği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Sadece SDY yokluğunun patolojik olduğunu ya da latans ve amplitüd değerlerindeki sapmaların anormal olabileceği gibi çeşitli görüşler mevcuttur. Vertugno ve arkadaşları latansın önemli ölçüde efferent miyelinsiz C lifleri tarafından oluştuğunu ancak refleks arkının afferent dalındaki yavaş ileti ve santral gecikmenin latansı etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle temel klinik değerlendirmenin SDY varlığı/yokluğu olduğunu belirtmişlerdir (134). Levy ve ark. ise amplitüd ölçümünün sempatik aktiviteyi göstermede güvenilir olduğunu fakat latans ölçümünün çoklu sinirsel yollardaki iletim ile ilişkili olduğundan efferent miyelinsiz C liflerinin göstergesi olamayacağını belirtmiştir (193).SDY anormalliklerini tek başına değerlendirilmesiyle tedavi veya prognoz konusunda bir karar vermek pratik görünmemektedir (135).

Polinöropatili hastalarda yapılan çalışmada hastaların %51'inde anormal SDY yanıtı alındığı ve SDY yanıtlarının etiyoloji, lezyon tipi ve klinik semptomlar ile korelasyon göstermediği raporlanmıştır (194). Diyabetik kardiyak otonom nöropatiyi değerlendiren bir çalışmada SDY'nin sinir ileti çalışmaları ile birlikte tanı koymada güvenilir olduğu gösterilmiştir (195). Kliniğimizde gerçekleştirilen bir çalışmada Parkinson hastalığında üst ekstremitelerde SDY amplitüd değerlerinin hastalık şiddeti ile negatif korelasyonda olduğu gösterilmiştir (196). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada motor nöron hastalığında SDY yanıtlarının otonomik disfonksiyonun klinik bulguları ile anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır (197).

Çalışmamızda SDY amplitüdü ve COMPASS-31 toplam skoru arasındaki negatif korelasyon haricinde diğer otonom fonksiyon değerlendirme araçları ile SDY değerleri arasında bir korelasyon görülmedi. SDY bulgularının otonom fonksiyon değerlendirme araçları ile korele olmaması literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

SDY amplitüd değerinin COMPASS-31 toplam skoru ile negatif korelasyonda olması SDY amplitüd değerinin otonom fonksiyonları değerlendirmede SDY latansına göre daha anlamlı olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda serum CHI3L1 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşüktü. Aynı zamanda UHBSÇG şiddet ölçeği skoru ile orta düzeyde negatif olarak korele idi.

CHI3L1 seviyesinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde PH, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda ve romatoid artrit, sarkoidoz, astım, karaciğer fibrozisi gibi hastalıklarda ve malignitelerde ekspresyonunun arttığı izlenmiştir. Nörodejenatif ve nöroinflamatuvar süreçler için biyobelirteç olarak kullanılabileninde dair çalışmalar mevcuttur (5). Literatürdeki taramalarımızda HBS’de serum CHI3L1 düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

Aynı zamanda CHI3L1 salınımının infalamasyonda arttığı bilinmektedir (5). Birçok inflamatuvar hastalıkta HBS riskinin arttığı bilinmektedir. Yapılan bir meta analizde proteomik çalışmaların HBS patogenezinde inflamatuvar faktörlerin olası etkisine işaret ettiği belirtilmiştir. C-Reaktif Protein(CRP) düzeyinin ve Nötrofil/Lökosit oranının HBS hastalarında artmış olduğu, fakat “random effect” modeli uygulandıktan sonra istatistiksel farklılığın kaybolduğu belirtilmiştir (198).

HBS’de inflamatuvar faktörlerin etki edebileceğine yönelik çalışmalar ve bazı çalışmalarda Parkinson hastalığında da serum CHI3L1 yüksekliği olması sebebiyle serum CHI3L1 düzeyinin etkilenebileceğini düşündük

Hasta sayısının az olması ve hasta grubunun büyük çoğunluğunun (%70) dopaminerjik tedavi alması serum CHI3L1 düzeyindeki bu farklılığa neden olmuş olabilir. Fakat hem çalışmamızda (az sayıda hasta üzerinde çalışılmış olsa da) ilaç kullanımının serum CHI3L1 düzeyi üzerinde bir etkisi yoktu hem de literatürde dopaminerjik tedavi alan PD hastalığıyla ilgili çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla düşük serum CHI3L1 düzeyi saptanan bir veriye rastlamadık.

Lananna ve arkadaşlarının yaptığı Alzheimer hastalığında CHI3L1’in patogenezindeki rolünün incelendiği bir çalışmada vücuttaki sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin astrositlerde CHI3L1 salınımını etkilediği gösterilmiştir. Sirkadiyen ritmin regülasyonunda görev alan BMAL1 ve CLOCK/NPAS2 proteinlerinin delesyonunun CHI3L1 ekspresyonunu azalttığı, PER1/PER2 delesyonunun CHI3L1 ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır. Fakat uzun mRNA yarılanma ömrü nedeniyle CHI3L1 düzeyinin sirkadiyen ritimde olmadığı belirtilmiştir (199).

Seo ve arkadaşları tarafından yapılan HBS’de sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin araştırıldığı bir çalışmada CLOCK geninin bazı varyantlarının HBS’ye karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği saptanmıştır (200). Jung ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada şizofreni tanılı hastalarda HBS gelişiminin CLOCK ve NPAS2 gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmıştır. CLOCK geninin polimorfizminin şizofreni hastalarında HBS gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (201). Literatürdeki bu bilgiler değerlendirildiğinde HBS, sirkadiyen ritmi düzenleyen genler ile net olarak anlaşılammış bir ilişki içerisinde gözükmektedir. CHI3L1’in de sirkadiyen ritim ile ilişkisi düşünüldüğünde HBS’de serum CHI3L1 düzeyinin etkilenebileceğini düşündük.

CHI3L1 üretimi sirkadiyen ritmi sağlayan genler ile ilişkili olduğundan HBS’deki sirkadiyen ritmi ve CHI3L1 düzeyinin düşük saptanması bu genlerin varyasyonunun bir sonucu da olabilir. Şüphesiz bu konuda daha detaylı genetik incelemelerin yapılması gerekmektedir. Daha kapsamlı çalışmalar CHI3L1 düzeyi, sirkadiyen ritmi düzenleyen genetik mekanizmalar ve HBS’nin ilişkisinin anlaşılmasını sağlayabilir.

Hall ve arkadaşları tarafından yapılan BOS CHI3L1 düzeyinin değerlendirildiği çalışmada PH’da BOS CHI3L1 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu saptanmıştır (202). Olsson ve arkadaşlarının yaptığı Parkinson hastalığı ve Parkinson artı sendromu olan hastalarda BOS CHI3L1 seviyesinin değerlendirildiği bir çalışma da BOS CHI3L1 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla Parkinson hastalığında düşük olduğunu saptanmıştır. Çalışmada serum CHI3L1 düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (203). Serum CHI3L1 düzeyinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise serum CHI3L1 düzeyleri PD grubunda yüksek olarak saptanmış ve hastalık şiddeti ile korele olduğu gözlenmiştir (159).Bu çalışmalardan elde edilen veriler BOS CHI3L1 ve serum CHI3L1 düzeylerinin patolojilerde aynı düzeyde artış ya da azalış göstermediği düşünülmüştür.

HBS esasen santral sinir sistemi ile ilişkili bir hastalık olduğundan serum CHI3L1 düzeyi yerine BOS CHI3L1 düzeyi ile değerlendirilmesi de daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Sekonder HBS nedenlerinden biri olan Multipl Sklerozda serum CHI3L1 düzeyinin yüksek olduğu ve EDSS (Expanded disability status scale) (Genişletilmiş özürülük durum ölçeği) skoru ile korele olduğu saptanmıştır (204). Obstruktif uyku

apne sendromu (OUAS) tanısı olan hastalarda CHI3L1 seviyesinin OUAS hastalarında önemli ölçüde yüksek olduğu ve apne-hipopne indeksi (AHİ) ve oksijen desaturasyon indeksi ile korele olduğunu saptanmıştır (205).

Rathcke ve ark. yaptığı çalışmada tip 1 DM hastalarında serum CHI3L1 seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır (206). Sekonder HBS sebepleri arasında kabul edilen romatoid artrit, Behçet Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematosus gibi romatolojik hastalıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda serum CHI3L1 düzeyinin arttığı görülmüştür (207, 208, 209, 210).

Sekonder HBS'ye neden olan birçok durumda serum CHI3L1 düzeyinin yüksek olarak saptanması, sekonder HBS'de de CHI3L1 düzeyinin artmış olabileceğini düşündürmüştür. HBS'nin sekonder formlarında CHI3L1 düzeyinin değerlendirileceği çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

HBS ile ilgili yapılan klinik bazı çalışmalarda idiyopatik (primer) HBS ve sekonder HBS ayrımı yapılmamıştır. Sekonder HBS hastalığında semptomlar demir eksikliği, diyabet, romatolojik hastalıklar, gebelik, multipl skleroz gibi durumlara bağlı olarak ya da iyatrojenik olarak ortaya çıkar. Primer HBS'de ise hastalığın sekonder formuna göre patogenez daha belirsizdir. Yaygın görüş, primer formun genetik nedenlerden kaynaklandığı yönündedir. Primer HBS patogenezinin sekonder formdan farklı olması ve hastalığın primer formuna yönelik çalışmaların kısıtlı olmasından dolayı çalışmamızı sadece primer HBS hastaları üzerinde gerçekleştirdik. Ayrıca çalışmayı sadece primer HBS üzerinde yapmanın bizi daha sağlıklı ve tutarlı çalışma sonuçlarına yönlendireceğini düşündük.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HBS hastalarında COMPASS-31 toplam skoru ve ortostatik intolerans alt ölçeği, sekretomotor sistem alt ölçeği, gastrointestinal sistem alt ölçeği ve mesane işlevleri alt ölçeği skorları hasta grubunda daha yüksek olarak saptandı. Vazomotor sistem alt ölçeği ve pupillomotor sistem alt ölçeğinde farklılık yoktu. HBS hastalarında otonom disfonksiyon bulguları dikkatle değerlendirilmelidir.

Hasta ve kontrol grubunda tüm katılımcılarda SDY elde edildi. SDY latans değeri ve SDY amplitüd değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. SDY amplitüd değeri COMPASS-31 toplam skoru ile orta düzeyde negatif olarak korelasyon içindeydi. SDY amplitüd değeri, SDY latans değerine göre otonom fonksiyon değerlendirmesinde daha uygun olarak görülse de sadece SDY ölçümü ile değerlendirme yapmak makul görülmemektedir.

RRAD değerleri (%R ve %D) HBS hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak elde edildi. %D değeri COMPASS-31 toplam skoru ile orta düzeyde negatif bir korelasyon içindeydi. HBS hastaları kardiyak disotonomi açısından detaylı sorgulanmalıdır.

Serum CHI3L1 düzeyi hasta grubunda daha düşük olarak saptandı. UHBSÇG şiddet ölçeği skorları ve serum CHI3L1 düzeyi arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon mevcuttu. Serum CHI3L1 düzeyi ve HBS'nin ilişkisinin açıklığa kavuşturulması HBS patogenezi aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol*. 2017;17(6):444-52.
2. Svetel MV, Jovic JS, Pekmezovic TD, Kostic VS. Quality of life in patients with primary restless leg syndrome: community-based study. *Neurol Sci*. 2015;36(8):1345-51.
3. Garcia-Malo C, Peralta SR, Garcia-Borreguero D. Restless Legs Syndrome and Other Common Sleep-Related Movement Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(4):963-87.
4. Benarroch EE. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(1):12-24.
5. Zhao T, Su Z, Li Y, Zhang X, You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):201.
6. Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ, Dominese A, de Curtis M, Lanteri P. Restless legs syndrome across the lifespan: symptoms, pathophysiology, management and daily life impact of the different patterns of disease presentation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(10):3658.
7. Wittmaack T. *Pathologie und Therapie der Sensibilitatneurosen*. Leipzig 1861.
8. Oppenheim H. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. 7 ed. Karger, editor. Berlin 1923.
9. Mussio-Fournier JC RF. Familiars Auftreten von Pruritus, urtikaria and parasthetischer Hyperkinese der unteren Extremitaten. *Confin Neurol*. 1940;3:110-4.
10. Allison FG. Obscure Pains in the Chest, Back or Limbs. *Can Med Assoc J*. 1943;48(1):36-8.
11. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Medicine*. 2004;5(3):279-83.
12. Ryan M, Slevin JT. Restless legs syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(17):1599-612.
13. Menninger-Lerchenthal E. [Restlessness of the legs]. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb*. 1962;19:62-75.
14. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of Neurology*. 1982;39(11):739-.
15. Ondo W. *Restless Legs Syndrome Diagnosis and treatment*. 1 ed. USA: CRC Press; 2006.
16. Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(1):69-79.

17. Chaudhuri KR, Olanow, C.W., & Odin, P. Restless Legs Syndrome. 1 ed. London: CRC Press; 2004.
18. Cuellar NG. Advances in the science of genomics in restless legs syndrome. *Biol Res Nurs.* 2010;12(2):178-87.
19. Khachatryan SG, Ferri R, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Manconi M, Muntean ML, et al. Restless legs syndrome: Over 50 years of European contribution. *J Sleep Res.* 2022;31(4):e13632.
20. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci.* 2007;28 Suppl 1:S37-46.
21. Güler S, Caylan A, Nesrin Turan F, Dağdeviren N, Çelik Y. The prevalence of restless legs syndrome in Edirne and its districts concomitant comorbid conditions and secondary complications. *Neurol Sci.* 2015;36(10):1805-12.
22. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology.* 2003;61(11):1562-9.
23. Memon MD, Faiz S, Zaveri MP, Perry JC, Schuetz TM, Cancarevic I. Unraveling the Mysteries of Restless Leg Syndrome. *Cureus.* 2020;12(10):e10951.
24. DelRosso LM, Mogavero MP, Baroni A, Bruni O, Ferri R. Restless Legs Syndrome in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2021;30(1):143-57.
25. Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohnau T, Lu Y, Winkler S, et al. Childhood-onset restless legs syndrome: Clinical and genetic features of 22 families. *Movement Disorders.* 2008;23(8):1113-21.
26. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(1).
27. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord.* 2007;22(5):627-31.
28. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology.* 2016;86(14):1336-43.
29. Amir A, Masterson RM, Halim A, Nava A. Restless Leg Syndrome: Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Treatment. *Pain Med.* 2022;23(5):1032-5.
30. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:34.
31. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology.* 2003;61(3):304-9.
32. Godau J, Klose U, Di Santo A, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2008;23(8):1184-7.
33. Allen RP, Barker PB, Wehrl FW, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;56(2):263-5.

34. Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol*. 2017;264(8):1634-41.
35. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev*. 2007;12(2):101-12.
36. Ben-Shachar D, Finberg JP, Youdim MB. Effect of iron chelators on dopamine D2 receptors. *J Neurochem*. 1985;45(4):999-1005.
37. Ye Z, Connor JR. Identification of iron responsive genes by screening cDNA libraries from suppression subtractive hybridization with antisense probes from three iron conditions. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(8):1802-7.
38. Hening W.A. AR, Sudhansu Chokroverty, Christopher Earley. *Restless Legs Syndrome*. 1 ed: Elsevier; 2009.
39. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007;22(10):1451-6.
40. Connor JR, Ponnuru P, Lee BY, Podskalny GD, Alam S, Allen RP, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(6):614-9.
41. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):207-14, xi.
42. Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):80.
43. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*. 2009;10(10):1155-7.
44. Zapata A, Kivell B, Han Y, Javitch JA, Bolan EA, Kuraguntla D, et al. Regulation of Dopamine Transporter Function and Cell Surface Expression by D3 Dopamine Receptors\*. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(49):35842-54.
45. Marchesi E, Negrotti A, Angelini M, Goldoni M, Abrignani G, Calzetti S. A prospective study of the cumulative incidence and course of restless legs syndrome in de novo patients with Parkinson's disease during chronic dopaminergic therapy. *J Neurol*. 2016;263(3):441-7.
46. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Med Rev*. 2018;39:108-21.
47. 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*. 1997;12(1):61-5.
48. Hening WA WT, Somel D. Restless legs patients with a younger age of onset have an increased frequency of affected relatives. *Neurology*. 2003;A11.
49. William GO, Kevin Dat V, Qing W. Restless legs syndrome in monozygotic twins: Clinical correlates. *Neurology*. 2000;55(9):1404.

50. Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Pütz B, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):898-907.
51. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2019;19(8):54.
52. Sarayloo F, Dionne-Laporte A, Catoire H, Rochefort D, Houle G, Ross JP, et al. Mineral absorption is an enriched pathway in a brain region of restless legs syndrome patients with reduced MEIS1 expression. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225186.
53. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med.* 2007;357(7):639-47.
54. DeAndrade MP, Johnson RL, Jr., Unger EL, Zhang L, van Groen T, Gamble KL, et al. Motor restlessness, sleep disturbances, thermal sensory alterations and elevated serum iron levels in Btd9 mutant mice. *Hum Mol Genet.* 2012;21(18):3984-92.
55. Lo Coco D, Mattaliano A, Lo Coco A, Randisi B. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med.* 2009;10(5):572-6.
56. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):994-1005.
57. Salminen AV, Rimpilä V, Polo O. Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology.* 2014;82(21):1856-61.
58. 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. *J Neurol Sci.* 2009;279(1-2):62-5.
59. Lyu S, DeAndrade MP, Unger EL, Mueller S, Oksche A, Walters AS, et al. Mu opioid receptor knockout mouse: Phenotypes with implications on restless legs syndrome. *J Neurosci Res.* 2020;98(8):1532-48.
60. Garcia-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Medicine.* 2017;34:105-8.
61. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2016;6:401.
62. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-54.
63. Jhoo JH, Yoon IY, Kim YK, Chung S, Kim JM, Lee SB, et al. Availability of brain serotonin transporters in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2010;74(6):513-8.

64. Garcia-Borreguero D, Garcia-Malo C, Granizo JJ, Ferré S. A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Study with Dipyridamole for Restless Legs Syndrome. *Movement Disorders*. 2021;36(10):2387-92.
65. Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med*. 2009;266(5):419-31.
66. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):140-55.
67. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekblom 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.
68. Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med*. 2007;8 Suppl 2:S3-6.
69. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, et al. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*. 2006;29(12):1587-94.
70. Whitney D, Bhatti D, Torres-Russotto D. Orthostatic Tremor: Pathophysiology Guiding Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(9):35.
71. Hawkes CH, Roberts GM. Neurogenic and vascular claudication. *J Neurol Sci*. 1978;38(3):337-45.
72. Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, Cook TS. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3297.
73. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(2):121-32.
74. Ay E, Yılmaz NH, Düz ÖA, Özer FF. Validity and reliability of the Turkish version of the international restless legs syndrome study group rating scale. *Acta Medica Alanya*. 2019;3(2):105-10.
75. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet*. 2008;73(4):297-305.
76. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rucker L, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep medicine*. 2009;10(6):611-5.
77. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(8):1441-60.
78. Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med*. 2008;9(5):572-4.
79. Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Koren G. Motherisk rounds: Medications for restless legs syndrome in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008;30(6):505-7.

80. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med.* 2000;1(3):221-9.
81. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1998;13(5):820-4.
82. 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. *Mov Disord.* 2008;23(6):811-6; quiz 926.
83. Hening WA, Caivano CK. Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(1):55-62.
84. Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Medicine Reviews.* 2015;22:15-22.
85. Bruno E, Nicoletti A, Messina S, Lo Fermo S, Raciti L, Quattrocchi G, et al. Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a population based case-control study in Catania, Sicily. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):1018-21.
86. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews.* 2018;38:131-40.
87. Lubetkin EI, Jia H. Burden of disease due to sleep duration and sleep problems in the elderly. *Sleep Health.* 2018;4(2):182-7.
88. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, et al. An evidence-based analysis of the association between periodic leg movements during sleep and arousals in restless legs syndrome. *Sleep.* 2015;38(6):919-24.
89. 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. Findings on Objective and Subjective Sleep and Awakening Quality. *Neuropsychobiology.* 2000;41(4):181-9.
90. Ferré S, García-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. *Neuroscientist.* 2019;25(2):113-25.
91. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *Jama.* 1982;247(7):997-1003.
92. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep.* 2007;30(7):861-5.
93. Hornyak M. Depressive Disorders in Restless Legs Syndrome: Epidemiology Pathophysiology and Management. *CNS drugs.* 2010;24:89-98.
94. Picchiatti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep.* 2005;28(7):891-8.

95. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis–Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *Journal of Neurology*. 2014;261(6):1051-68.
96. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009;32(5):589-97.
97. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55(8):1115-21.
98. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med*. 2007;120(1 Suppl 1):S22-7.
99. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):916-22.
100. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelmann JW. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1921-37.
101. Trenkwalder C, Winkelmann J, Oertel W, Virgin G, Roubert B, Mezzacasa A, et al. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Movement Disorders*. 2017;32(10):1478-82.
102. 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 Med*. 2011;12(9):906-13.
103. García-Borreguero D, Kohlen R, Högl B, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou GM, Hornyak M, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2007;8(5):455-63.
104. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and Carbidopa/Levodopa Treatment of the Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements in Sleep in a Consecutive Series of Patients. *Sleep*. 1996;19(10):801-10.
105. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27(3):560-83.
106. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010;33(1):81-7.
107. Winkelmann JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(24):2585-93.

108. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)(§). *Mov Disord.* 2018;33(7):1077-91.
109. Möller JC, Stiasny K, Cassel W, Peter JH, Krüger HP, Oertel WH. ["Sleep attacks" in Parkinson patients. A side effect of nonergoline dopamine agonists or a class effect of dopamine agonists?]. *Nervenarzt.* 2000;71(8):670-6.
110. Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Konitsiotis S, Miligkos M, Rodopoulou P, et al. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clin Ther.* 2010;32(2):221-37.
111. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):595-604.
112. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996;19(3):205-13.
113. 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.
114. 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.
115. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology.* 2002;59(10):1573-9.
116. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JA. Treatment options for idiopathic restless legs Syndrome. *Eur Neurol Rev.* 2015;10:45-55.
117. Yang C, White DP, Winkelmann JW. Antidepressants and Periodic Leg Movements of Sleep. *Biological Psychiatry.* 2005;58(6):510-4.
118. Horn JP. The sacral autonomic outflow is parasympathetic: Langley got it right. *Clin Auton Res.* 2018;28(2):181-5.
119. Waheed W, Vizzard MA. Chapter 3 - Peripheral autonomic nervous system. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Fourth Edition)*: Academic Press; 2023. p. 17-29.
120. Naschitz JE, Slobodin G, Elias N, Rosner I. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgrad Med J.* 2006;82(966):246-53.
121. Splittgerber R, Snell RS. *Snell's clinical neuroanatomy.* Eighth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Philadelphia; 2019.

122. Pavol S. Introductory Chapter: Autonomic Nervous System - What We Know About It. In: Pavol S, editor. *Autonomic Nervous System*. Rijeka: IntechOpen; 2018. p. Ch. 1.
123. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71(4):78.
124. Benarroch EE. The autonomic nervous system: basic anatomy and physiology. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2007;13:13-32.
125. Benarroch EE. *Autonomic Neurology*. 1 ed. ABD: Oxford University Press; 2014.
126. Cersosimo MG, Benarroch EE. Chapter 5 - Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. In: Buijs RM, Swaab DF, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 117: Elsevier; 2013. p. 45-57.
127. Klein CM. Evaluation and management of autonomic nervous system disorders. *Semin Neurol*. 2008;28(2):195-204.
128. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(2):666-82.
129. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):11-8.
130. Pierzchała K, Łabuz-Roszak B. [Selected methods for evaluating the autonomic nervous system]. *Wiad Lek*. 2002;55(5-6):325-31.
131. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, Almis S, Akçam A. Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987;76(1):28-36.
132. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):536-42.
133. Ertekin C. Santral ve periferik EMG2006.
134. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response. *Clinical Autonomic Research*. 2003;13(4):256-70.
135. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *Journal of the Neurological Sciences*. 1995;129(2):81-9.
136. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(suppl 3):iii31-iii41.
137. Ulvi H, Yoldaş T, Yiğiter R, Müngen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(1):42-9.

138. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol*. 1990;47(6):659-64.
139. Ke JQ, Shao SM, Zheng YY, Fu FW, Zheng GQ, Liu CF. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6523.
140. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord*. 2000;15(6):1215-20.
141. Coon EA. Chapter 71 - Evaluation of sudomotor function. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Fourth Edition)*: Academic Press; 2023. p. 409-13.
142. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-201.
143. Singer W. Chapter 68 - Patient symptom and rating scales: OHQ, COMPASS, UMSARS. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Fourth Edition)*: Academic Press; 2023. p. 391-3.
144. Zhang Z, Ma Y, Fu L, Li L, Liu J, Peng H, et al. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and Heart Rate Variability for Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:5316769.
145. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180744.
146. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1124-30.
147. Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015;4(3):258-63.
148. Adler BL, Russell JW, Hummers LK, McMahan ZH. Symptoms of Autonomic Dysfunction in Systemic Sclerosis Assessed by the COMPASS-31 Questionnaire. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1145-52.
149. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull*. 2006;53(2):172-209.
150. Hu B, Trinh K, Figueira WF, Price PA. Isolation and sequence of a novel human chondrocyte protein related to mammalian members of the chitinase protein family. *J Biol Chem*. 1996;271(32):19415-20.

151. Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics*. 1997;43(2):221-5.
152. Renkema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers AO, et al. Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur J Biochem*. 1998;251(1-2):504-9.
153. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, et al. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):200-9.
154. Schultz NA, Johansen JS. YKL-40-A Protein in the Field of Translational Medicine: A Role as a Biomarker in Cancer Patients? *Cancers (Basel)*. 2010;2(3):1453-91.
155. Saleh AA, Alhanafy AM, Elbahr O, El-Hefnawy SM. Chitinase 3-like 1 gene (T/C) polymorphism and serum YKL-40 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Meta Gene*. 2020;24:100686.
156. Muszyński P, Groblewska M, Kulczyńska-Przybik A, Kułakowska A, Mroczko B. YKL-40 as a Potential Biomarker and a Possible Target in Therapeutic Strategies of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(6):906-17.
157. Vinther-Jensen T, Budtz-Jørgensen E, Simonsen AH, Nielsen JE, Hjermand LE. YKL-40 in cerebrospinal fluid in Huntington's disease--a role in pathology or a nonspecific response to inflammation? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1301-3.
158. Bonne-Barkay D, Wang G, Starkey A, Hamilton RL, Wiley CA. In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases. *Journal of neuroinflammation*. 2010;7:1-8.
159. Xin-xin Y, Ke X, CUI G-y, ZHANG Z-s, Fang H, Xia S, et al. Study on the correlation between YKL-40 and Parkinson's disease. *Chinese Journal of Contemporary Neurology & Neurosurgery*. 2014;14(12):1096.
160. Seyfi Ö. Nörobeyçet hastalarında otonom sinir sistemi işlevlerinin elektrofizyolojik olarak değeriendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2019.
161. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47(6):1435-41.
162. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology*. 1996;46(1):92-5.
163. Fulda S. Gender differences in the prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2013;17(4):246-51.
164. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med*. 2007;9(1):88-93.
165. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. *Sleep Med*. 2011;12(4):315-21.

166. Yilmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurologica Belgica*. 2013;113(3):247-51.
167. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü UT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med*. 2010;11(1):82-6.
168. Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP, Earley CJ. Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep Med*. 2010;11(3):310-3.
169. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):196-202.
170. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(11):1286-92.
171. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-12.
172. Shneyder N, Adler CH, Hentz JG, Shill H, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Autonomic complaints in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2013;14(12):1413-6.
173. Erdal Y, Akdogan O, Nalbantoglu M, Kavasoglu G, Emre U. Autonomic dysfunction in restless legs syndrome. *Sleep Breath*. 2020;24(3):995-9.
174. Basaran S, Akıncı E. Screening autonomic functions in patients with restless legs syndrome: A case-control study in a tertiary care hospital. *Auton Neurosci*. 2022;237:102924.
175. Chenini S, Barateau L, Rassu AL, Lopez R, Guiraud L, Cavallès C, et al. Systematic assessment of autonomic symptoms in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2021;80:30-8.
176. Acar BA, Acar MAG, Acar T, Varım C, Alagöz AN, Demiryürek EB, et al. Patients with primary restless legs syndrome have higher prevalence of autonomic dysfunction and irritable bowel syndrome. *Singapore Med J*. 2018;59(10):539-44.
177. Ahn JH, Seok JM, Park J, Jeong H, Kim Y, Song J, et al. Validation of the Korean version of the composite autonomic symptom scale 31 in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258897.
178. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-62.
179. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci*. 1999;11(5):1535-44.
180. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;74:321-9.

181. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *Journal of sleep research*. 2001;10(4):253-64.
182. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(5):303-7.
183. Golombek D. Circadian Rhythms and Autonomic Function. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2012:157-9.
184. Fang JY, Davis TL. Chapter 94 - Parkinson's Disease. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 459-61.
185. Isak B, Agan K, Ergun A, Cakkalkurt A, Uluc K, Tanridag T, et al. Where is the core of the volcano? The undetermined origin of primary restless legs syndrome. *Int J Neurosci*. 2011;121(3):130-6.
186. Kimmel HD, Kimmel E. Sex differences in adaptation of the GSR under repeated applications of a visual stimulus. *J Exp Psychol*. 1965;70(5):536-7.
187. Eisdorfer C, Doerr HO, Follette W. Electrodermal reactivity: an analysis by age and sex. *J Human Stress*. 1980;6(4):39-42.
188. Román F, García-Sánchez FA, Martínez-Selva JM, Gómez-Amor J, Carrillo E. Sex differences and bilateral electrodermal activity: a replication. *Pavlov J Biol Sci*. 1989;24(4):150-5.
189. Carrillo E, Moya-Albiol L, González-Bono E, Salvador A, Ricarte J, Gómez-Amor J. Gender differences in cardiovascular and electrodermal responses to public speaking task: the role of anxiety and mood states. *Int J Psychophysiol*. 2001;42(3):253-64.
190. Ravindran, Iyer S, Mangala D. The Role of Sympathetic Skin Response in Assessing Autonomic Function in Normal Adults. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*. 2023:1-6.
191. Drory VE, Korczyn AD. Sympathetic skin response: age effect. *Neurology*. 1993;43(9):1818-20.
192. Baba M, Watahiki Y, Matsunaga M, Takebe K. Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1988;28(5):277-83.
193. Levy D, Reid G, Rowley D, Abraham R. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(10):902-8.
194. Dettmers C, Faust H, Fatepour D, Tackmann W. Der sympathische Hautreflex - physiologische Grundlagen, Normalwerte und klinische Anwendung. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1993;61(11):369-77.
195. Lin X, Chen C, Liu Y, Peng Y, Chen Z, Huang H, et al. Peripheral Nerve Conduction And Sympathetic Skin Response Are Reliable Methods to Detect Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:709114.

196. Aydin Turkoglu S, Yildiz S, Yildiz N, Bolac E. Side-based Activation of Sympathetic Skin Responses Recorded from the Frontal Region in Idiopathic Parkinsons Disease / İdyopatik Parkinson Hastaligi'nda Frontal Bolgeden Kaydedilen Sempatik Deri Yanitlarinin Tutulum Tarafina Gore Etkilenimi. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2016;23:1.
197. Wang X, Cui L, Liu M, Guan Y, Li B, Du H. [A study of autonomic dysfunction and sympathetic skin response in motor neuron disease]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014;94(41):3224-8.
198. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Inflammatory factors and restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews. 2023;68:101744.
199. Lananna BV, McKee CA, King MW, Del-Aguila JL, Dimitry JM, Farias FHG, et al. Chi311/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. Sci Transl Med. 2020;12(574).
200. Seo JE, Yeom JW, Jeon S, Cho CH, Jeong S, Lee HJ. Association Between CLOCK Gene Variants and Restless Legs Syndrome in Koreans. Psychiatry Investig. 2021;18(11):1125-30.
201. Jung JS, Lee HJ, Cho CH, Kang SG, Yoon HK, Park YM, et al. Association between restless legs syndrome and CLOCK and NPAS2 gene polymorphisms in schizophrenia. Chronobiol Int. 2014;31(7):838-44.
202. Hall S, Janelidze S, Surova Y, Widner H, Zetterberg H, Hansson O. Cerebrospinal fluid concentrations of inflammatory markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. Scientific Reports. 2018;8(1):13276.
203. Olsson B, Constantinescu R, Holmberg B, Andreasen N, Blennow K, Zetterberg H. The glial marker YKL-40 is decreased in synucleinopathies. Movement Disorders. 2013;28(13):1882-5.
204. Dönder A, Özdemir HH. Serum YKL-40 levels in patients with multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2021;79(9):795-8.
205. Mutlu LC, Tülübaş F, Alp R, Kaplan G, Yildiz ZD, Gürel A. Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(18):4161-6.
206. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. Diabetes Care. 2009;32(2):323-8.
207. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laboratory parameters. Clin Exp Rheumatol. 2001;19(6):655-60.
208. Seo J, Ahn Y, Zheng Z, Kim BO, Choi MJ, Bang D, et al. Clinical significance of serum YKL-40 in Behçet disease. Br J Dermatol. 2016;174(6):1337-44.
209. Lai T, Wu D, Chen M, Cao C, Jing Z, Huang L, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling. Respir Res. 2016;17:31.

210. Keskin GS, Helvacı Ö, Yayla Ç, Paşaoğlu Ö, Keskin Ç, Arınsoy T, et al. Relationship between plasma YKL-40 levels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. Turk J Med Sci. 2019;49(1):139-46.



## 8. EKLER



# EK-1 ETİK KURUL ONAYI



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI  
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 525

So.11/2022

Konu: Kararlar

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Primer Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanılı Hastalarda Otonom Disfonksiyonun; Serum CH131L Düzeyi, Klinik ve Elektrofizyolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Autonomic Dysfunction in Patients Diagnosed with Primary Restless Legs Syndrome; Serum CH131L Level, Evaluation by Clinical and Electrophysiological Methods.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Canan AKÜNAL TÜREL
	Diğer Araştırmacılar (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr. Tahsin BAKKAL, Prof.Dr. Serpil YILDIZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2022/320	Tarih (Date) 20.12.2022
	Dr.Öğr.Üyesi Canan AKÜNAL TÜREL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	X
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	X
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	X
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	X
Uzm. Dr. Hümeysra ÇELİK (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	X
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	X
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	X

## EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Primer Huzursuz Bacaklar Sendromu tanılı hastalarda otoonom disfonksiyonun; serum CH33L düzeyi, klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi" dir. Bu araştırmanın amacı Primer Huzursuz Bacak sendromu ile takip edilen hastalarda otoonom disfonksiyonun ve serum CH33L düzeyinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada size anket uygulanması, damardan kan örneği alınması, ve sinir uyartımı ile bacakta sinirlerin değerlendirilmesi yöntemleri yüzeyel olarak uygulanacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 20 'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak muayeneye katılmak, 1 tıp kan vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yararlar, rahatsızlığınızın hızlı teşhis ve tedavi olabilesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmaya ilgilili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05064477559. no.lu telefondan Dr Tahsin Bakkal'a ve 05333263983 nolu telefondan Dr. Canan Akınal Türel'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğumuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurul ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gizden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

<b>Gönüllünün,</b> Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:	<b>Açıklamaları yapan araştırmacının,</b> Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:
<b>Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin,</b>  Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:	<b>Ölür alma işlemine başından sonuna kadar tamkâh eden kuruluş görevlisinin/görüşme taahhüdünün,</b> Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:

\* Bu örnek form araştırmacılar fikri vermek için formda bulunması gereken aşağı bilgileri vererek hazırlanmıştır. Gerçekliğinde okunmuş yapılmıştır. İnterdisipliner Etik Kurul onayından ya da Tıp Fakültesi web sayfasından tescim edilerek ve internete gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra kullanılabilir (örn. bu paragraf metnindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamsı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarla olmalıdır.**  
Güncelleme tarihi 28.11.2013

## EK-3 DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

### DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

YAŞ: .....

CİNSİYET: (1) ERKEK (2) KADIN

EĞİTİM DURUMU: (1) İLKÖĞRETİM (3) LİSE  
(4) ÜNİVERSİTE (5) Y. LİSANS/DOKTORA

ÇALIŞIYOR MUSUNUZ? (1) EVET (2) HAYIR

MESLEK:.....

MEDENİ DURUM: (1) EVLİ (2) BEKAR (3) BOŞANMIŞ/DUL

#### İLETİŞİM BİLGİLERİ

ADRES:.....

TELEFON:.....

E-MAIL:.....

#### HERHANGİ BİR KRONİK HASTALIĞINIZ VAR MI?

(1) EVET (Belirtiniz:.....)

(2) HAYIR

#### HERHANGİ BİR İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?

(1) EVET (Belirtiniz:.....)

(2) HAYIR

#### HBS HASTALARI

(BU BÖLÜM SADECE HASTA GRUBU TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)

#### AİLE ÖYKÜSÜ

(1) EVET (Belirtiniz:.....)

(2) HAYIR

HBS SEMPTOM BÖLGESİ.....

#### HBS İÇİN İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?

(1) EVET (Belirtiniz:.....)

(2) HAYIR

## EK-4 UHBSÇG ŞİDDET ÖLÇEĞİ

1.Genel olarak, bacaklarındaki veya kollarındaki HBS rahatsızlığını nasıl değerlendirirsiniz?

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

2.Genel olarak, HBS semptomlarınız nedeniyle hareket etme ihtiyacınızı nasıl değerlendirirsiniz?

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

3-Genel olarak, hareket etmek HBS kol veya bacak rahatsızlığınızı ne kadar hafifletiyor?

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

4-Genel olarak, HBS semptomlarınızdan kaynaklanan uyku bozukluğunuz ne kadar şiddetli?

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

5-HBS semptomlarınızdan kaynaklanan yorgunluk veya uyku haliniz ne kadar şiddetli?

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

6-Genel olarak HBS'niz ne kadar şiddetli?

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

7-HBS semptomlarınızı ne sıklıkla yaşıyorsunuz?

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

(2) Orta(2-3gün/hafta) (1) Hafif(1gün/hafta ve daha az) (0) Yok

8-HBS semptomlarınız olduğunda, ortalama bir günde ne kadar şiddetli oluyor

(4) Çok şiddetli(günde 8 saat ve üzeri) (3) Şiddetli(3-8 saat/gün)

(2) Orta(1-3 saat/gün) (1) Hafif(günde 1 saatten az) (0) Yok

9-Genel olarak, HBS semptomlarınızın günlük işlerinizi yürütme, örneğin tatmin edici bir aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatı sürdürme beceriniz üzerindeki etkisi ne kadar şiddetli?

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

10-HBS semptomlarınızdan kaynaklanan duygu durum bozukluğunuz ne kadar şiddetli - örneğin kızgın, depresif, üzgün, endişeli veya sinirli?

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

31-40 puan	Çok şiddetli
21-30 puan	Şiddetli
11-20 puan	Orta
1-10 puan	Hafif

HASTA PUANI	
-------------	--

## EK-5 COMPASS-31 OTONOM SEMPTOM ÖLÇEĞİ

**1-Son bir yıl içinde, ayağa kalktığınızda halsizlik, baş dönmesi veya sersemlik hissettiniz veya zorluk yaşadınız mı?**

- 1) Evet
- 2) Hayır (Hayır dediyse lütfen 5. soruya geçiniz)

**2- Ayağa kalktığınızda, bu hisleri veya belirtileri ne sıklıkla yaşıyorsunuz?**

- 1) Nadiren
- 2) Bazen
- 3) Sık sık
- 4) Neredeyse her zaman

**3-Bu his ve belirtilerin şiddetini nasıl değerlendirirsiniz?**

- 1) Hafif
- 2) Orta
- 3) Şiddetli

**4-Geçen sene içinde, yaşadığınız his ya da belirtiler:**

- 1) Daha da kötüye gitti
- 2) Biraz daha kötüye gitti
- 3) Yaklaşık olarak aynı kaldı
- 4) Biraz daha iyileşti
- 5) Çok daha iyi
- 6) Tamamen düzeldi

**5-Geçen sene içinde, cildinizde kırmızı, beyaz ya da mor gibi renk değişikliği fark ettiniz mi?**

- 1) Evet
- 2) Hayır (Hayır dediyse lütfen 8. soruya geçiniz)

**6-Vücudunuzun hangi bölümleri bu renk değişikliğinden etkilendi?**

- 1) Eller
- 2) Ayaklar

**7-Cildinizdeki bu renk değişiklikleri:**

- 1) Daha da kötüye gitti
- 2) Biraz daha da kötüye gitti
- 3) Yaklaşık olarak aynı kaldı
- 4) Biraz daha iyi
- 5) Çok daha iyi
- 6) Tamamen düzeldi

**8-Son 5 yıl içinde ( eğer varsa) genel vücut terlemesinde ne gibi değişiklikler oldu?**

- 1) Eskisinden çok daha fazla terliyorum
- 2) Eskisinden biraz daha fazla terliyorum
- 3) Terlememde hiçbir değişiklik farketmedim
- 4) Eskisinden biraz daha az terliyorum
- 5) Eskisinden çok daha az terliyorum
- 6)

**9-Gözlerinizde aşırı bir kuruluk hissediyor musunuz?**

- 1) Evet
- 2) Hayır

**10-Ağzınızda aşırı bir kuruluk hissediyor musunuz?**

- 1) Evet
- 2) Hayır

**11-En uzun süre yaşadığınız ağız ya da göz kuruluğu belirtileri için, bu belirti:**

- 1) Bende bu belirtiler olmadı
- 2) Çok daha kötüleşmekte
- 3) Biraz daha kötüleşmekte
- 4) Yaklaşık olarak aynı kalmakta
- 5) Biraz daha iyi
- 6) Çok daha iyi
- 7) Tamamen düzeldi

**12-Geçtiğimiz yıl, yemek yerken ne kadar çabuk doyduğunuza dair herhangi bir değişiklik fark ettiniz mi?**

- 1) Şimdi eskisinden çok daha hızlı doygunluğa ulaşıyorum
- 2) Şimdi eskisinden daha hızlı doygunluğa ulaşıyorum
- 3) Herhangi bir değişiklik farketmedim
- 4) Şimdi eskisinden daha yavaş doygunluğa ulaşıyorum
- 5) Şimdi eskisinden çok daha yavaş doygunluğa ulaşıyorum

**13-Geçen yıl içinde, yemek sonrası aşırı tok ya da devamlı tok (şişkinlik hissi) hissettiniz mi?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Çoğu zaman

**14-Geçen yıl içinde, yemek sonrası kustunuz mu?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Çoğu zaman

**15-Geçen yıl içinde, kramplı ya da sancılı bir karın ağrısı yaşadınız mı?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Çoğu zaman

**16-Geçen yıl içinde, hiç ishal atağınız oldu mu?**

- 1) Evet
- 2) Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 20. soruya geçiniz)

**17-Bu hangi sıklıkta olmaktadır?**

- 1) Nadiren
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**18-Bu ishal atakları ne kadar ciddi?**

- 1) Hafif
- 2) Orta
- 3) Şiddetli

**19-İshal atakları :**

- 1) Çok daha kötü
- 2) Biraz daha kötü
- 3) Aynen devam etmekte
- 4) Biraz daha iyi
- 5) Çok daha iyi
- 6) Tamamen gitti

**20-Geçen yıl içinde, kabız oldunuz mu?**

- 1) Evet
- 2) Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 24. soruya geçiniz)

**21-Hangi sıklıkta kabız olursunuz?**

- 1) Nadiren
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**22-Bu kabızlık atakları ne kadar ciddi?**

- 1) Hafif
- 2) Orta
- 3) Şiddetli

**23-Kabızlık atakları:**

- 1) Çok daha kötü
- 2) Biraz daha kötü
- 3) Aynen devam etmekte
- 4) Biraz daha iyi
- 5) Çok daha iyi
- 6) Tamamen gitti

**24-Geçen yıl içinde, mesane işlev kontrolünü hiç kaybettiniz mi?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**25-Geçen yıl içinde, idrar yapmada zorluk yaşadınız mı?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**26-Geçen yıl içinde, mesanenizi tamamen boşaltmada sorun yaşadınız mı?**

- 1) Asla
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**27-Geçen yıl içinde, güneş gözlüğü ya da renkli gözlük olmadan parlak ışık gözlerinizi rahatsız etti mi?**

- 1) Asla (Asla dediyseniz lütfen 29. soruya geçiniz)
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**28-Bu ışığa duyarlılık ne kadar ciddi?**

- 1) Hafif
- 2) Orta
- 3) Şiddetli

**29-Geçen yıl içinde, gözlerinizin odaklanmasında bir sorun yaşadınız mı?**

- 1) Asla (Asla dediyseniz lütfen 31. soruya geçiniz)
- 2) Bazen
- 3) Sıklıkla
- 4) Sürekli

**30-Bu odaklanma sorunu ne kadar ciddi?**

- 1) Hafif
- 2) Orta
- 3) Şiddetli

**31-Gözlerinizle ilgili en sıkıntılı sorun (yani, parlak ışığa duyarlılık ya da odaklanma sorunu):**

- 1) Bende bu belirtilerden hiçbiri olmadı.
- 2) Çok daha kötü
- 3) Biraz daha kötü
- 4) Aynen devam etmekte
- 5) Biraz daha iyi
- 6) Çok daha iyi
- 7) Tamamen gitti

ALAN	SKOR
ORTOSTATİK İNTOLOERANS	
VAZOMOTOR	
SEKRETOMOTOR	
GASTROİNTESTİNAL	
MESANE FONKSİYONLARI	
PUPİLOMOTOR	
TOPLAM SKOR	

## EK-6 İNTİHAL TESPİT RAPORU

### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>9</b>	% <b>8</b>	% <b>5</b>	% <b>3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>4</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Abant İzzet Baysal Universitesi</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to The Scientific &amp; Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Bahcesehir University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>dergipark.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>acikerisim.cumhuriyet.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.erbakan.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>9</b>	<b>libratez.cu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>