



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ
VE SEROTONİN – NORADRENALİN GERİ ALIM
İNHİBİTÖRLERİ İLE İNDÜKLENEN HUZORSUZ
BACAK SENDROMUNUN YAŞAM KALİTESİ,
TEDAVİYE UYUM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ÇETİN ERDEM

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ
VE SEROTONİN – NORADRENALİN GERİ ALIM
İNHİBİTÖRLERİ İLE İNDÜKLENEN HUZURSUZ
BACAK SENDROMUNUN YAŞAM KALİTESİ,
TEDAVİYE UYUM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ÇETİN ERDEM

Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Gül ÖZBEY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tez konusunun belirlenmesinden basım aşamasına kadar hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesinden devamlı yararlandığım, desteğini hep arkamda hissettiğim, özverili şekilde sabırla öğreten yol göstericim, hekimliğinin yanı sıra insan sevgisi, hoşgörüsü ve zerafetiyle örnek aldığım değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Gül ÖZBEY'e teşekkürü borç bilirim.

Bilimsel okur yazarlığıma büyük katkısı olan, örnek mesleki duruşu yanında meslek hayatım boyunca yaklaşımını, güleryüzlü, mütevazı kişiliğini hep hatırlayacağım, en zor günlerimde bana destek olan, benim için bir hocadan çok daha fazlası, bir baba bir ağabey olarak gördüğüm büyük üstad, değerli bilim insanı Prof. Dr. Sadi ÖZDEM'e teşekkürlerimi sunarım.

Tıp eğitiminin ardından uzmanlık eğitiminde de yollarımızın kesiştiği, destek ve bilgilerini benden esirgemeyen, güncel bilimsel gelişmeleri yakından takip ederek ve asistanlarını da teşvik ederek bilgilerimizi her gün tazeleme imkanı sunan, adeta yorulmaksızın bilime, mesleğimize katkılar sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Coşkun USTA, Prof. Dr. Arda TAŞATARGİL, Prof. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL, Prof. Dr. Nuray ERİN, Doç. Dr. Cahit NACİTARHAN, Dr. Öğr. Üyesi Devrim DEMİR DORA'ya ve Doç. Dr. Mehmet ERYILMAZ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan aileme; bana her zaman doğruluğu ve dürüstlüğü düstur edinmeyi öğreten babama ve sevgisiyle, öğrettikleriyle ve manevi desteğiyle kalbimde taşıdığım rahmetli anneme şükranlarımı sunarım.

Hayatımdaki en büyük güç ve destek kaynağım, en iyi arkadaşım, can yoldaşım, varlığı mutluluk kaynağım sevgili eşim Dr. Burak Buğrahan ERDEM'e ve bana neşe, enerji, yaşama sevinci veren canım oğlum Batur'cuğuma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımı destek ve yardımlarıyla kolaylaştıran, göstermiş oldukları dostlukla keyiflendiren hekim arkadaşlarım Dr. İsmail AKGÖZ, Dr. Ecem DEMİR BAY, Dr. Nur OĞAN ve tüm farmakoloji asistanlarına; tez çalışmamda önemli katkıları olan Dr. Hüseyin KARA ve Dr. Özgen ÖZÇELİK'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelip böylesi imkânlarla sahip olmamızı sağlayan; başta Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve silah arkadaşları olmak üzere, aziz şehitlerimize ve Türk milletine teşekkürü borç bilir, şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Terminoloji	2
2.2. Tanı Kriterleri	3
2.3. Epidemiyolojik Veriler	4
2.4. Patofizyoloji	5
2.5. Genetik	9
2.6. Tedavi	10
2.7. İlaçlarla İndüklenen HBS	15
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	19
3.1. Gereçler	19
3.2. Yöntem	19
3.3. Değerlendirme Ölçekleri	21
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET	46
7. ABSTRACT	47

8. KAYNAKLAR**48****9. EKLER****63**

SİMGELER VE KISALTMALAR

SSGİ	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selective serotonin reuptake inhibitors
SNGİ	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri
SNRI	: Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors
HBS	: Huzursuz bacak sendromu
RLS	: Restless legs syndrome
REST	: RLS Epidemiology, Symptoms and Treatment study
PLMS	: Periodic leg movements during sleep
IRLSSG	: Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu
WEH	: Willis-Ekbom hastalığı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BMVEC	: Kan-beyin bariyerindeki mikrovasküler endotelial hücreler
TfR1	: Transferrin reseptörü 1
DMT1	: Metal-iyon taşıyıcı 1
FPN1	: Ferroportin
GABA	: Gama aminobütirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
FDA	: Food and Drug Administration
PR	: Uzun salınlımlı
GSÖ	: Genel Sağlık Ölçeği
SF-36	: Short form-36 / Kısa form-36
JHHBSS	: Johns Hopkins HBS şiddet skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Çalışmanın akış şeması	20
4.1. IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorlarının SSGİ ve SNGİ kullanan hastalar arasında karşılaştırılması	25
4.2. IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorlarının essitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, duloksetin ve venlafaksin kullanan hastalar arasında karşılaştırılması	26
4.3. HBS olan ve olmayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması	27
4.4. HBS olan ve olmayan hastaların VKİ'lerinin karşılaştırılması	27
4.5. HBS olan ve olmayan hastaların GSÖ ölçeğinin karşılaştırılması	28
4.6. HBS şiddet skalasına göre GSÖ ölçeği sonuçlarının değerlendirilmesi	28
4.7. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 fiziksel fonksiyon ölçümlerinin karşılaştırılması	29
4.8. HBS şiddet skalasına göre SF-36 fiziksel fonksiyon sonuçlarının değerlendirilmesi	29
4.9. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 testi fiziksel rol güçlüğü ölçümlerinin karşılaştırılması	30
4.10. HBS şiddet skalasına göre SF-36 fiziksel rol güçlüğü sonuçlarının değerlendirilmesi	30
4.11. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 testi emosyonel rol güçlüğü ölçümlerinin karşılaştırılması	31
4.12. HBS şiddet skalasına göre SF-36 emosyonel rol güçlüğü sonuçlarının değerlendirilmesi	31
4.13. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 enerji-canlılık-vitalite ölçümlerinin karşılaştırılması	32
4.14. HBS şiddet skalasına göre SF-36 enerji-canlılık-vitalite sonuçlarının değerlendirilmesi	32
4.15. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 ruhsal sağlık ölçümlerinin karşılaştırılması	33
4.16. HBS şiddet skalasına göre SF-36 ruhsal sağlık sonuçlarının değerlendirilmesi	33

4.17.	HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 sosyal işlevsellik ölçümlerinin karşılaştırılması	34
4.18.	HBS şiddet skalasına göre SF-36 sosyal işlevsellik sonuçlarının değerlendirilmesi	34
4.19.	HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 ağrı ölçümlerinin karşılaştırılması	35
4.20.	HBS şiddet skalasına göre SF-36 ağrı sonuçlarının değerlendirilmesi	35
4.21.	Sertralin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması	36
4.22.	Fluoksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması	36
4.23.	Essitalopram kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması	37
4.24.	Paroksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması	37
4.25.	HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 genel sağlık algısı ölçeği sonuçları karşılaştırılması	38
4.26.	HBS şiddet skalasına göre SF-36 genel sağlık algısı ölçeği sonuçlarının değerlendirilmesi	38

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Çalışma Protokolü	20
4.1. Antidepresanlar ve günlük dozları	24
4.2. Kullanılan diğer psikotrop ilaçlar	24
4.3. SSGİ ve SNGİ kullanan hastalarda HBS sıklığının karşılaştırılması	25
4.4. HBS sıklığı	26
4.5. Kadın ve erkeklerde HBS sıklığının karşılaştırılması	27
4.6. SSGİ/SNGİ tedavisi alan hastalarda kompliance değerlendirilmesi	39

1. GİRİŞ

Günümüzde en sık kullanılan antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) grubunda yer alan ilaçlardır [1]. Huzursuz bacak sendromu (HBS), SSGİ ve SNGİ grubu antidepresanların kullanımı sırasında sık görülmekle birlikte klinik uygulamalarda genellikle tanının gözden kaçırıldığı düşünülmektedir [2, 3]. SSGİ ve SNGİ grubu antidepresanlarla indüklenen HBS ile ilgili literatürde yer alan yayınlar olgu raporları ya da spontan advers etki bildirimlerinin retrospektif analizleri şeklinde olup [4], konu ile ilgili gözlemsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. HBS semptomlarının tanımlanamamasının en önemli nedenleri, semptomların karmaşık ve güç anlaşılır olması, hekimler tarafından yeterince tanınmaması nedeniyle depresyon ve anksiyete semptomları ile karıştırılmasıdır. Bu çalışmada SSGİ ve SNGİ grubu antidepresanlar ile tedavi edilen hastalarda HBS semptomların sıklığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri spesifik ölçeklerle değerlendirilmiştir. Bu tez çalışmasında SSGİ/SNGİ grubu antidepresanlar ile tedavi edilen hastalarda HBS'nin sıklığı, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum üzerindeki etkileri ile birlikte, HBS'ye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

REST (*RLS Epidemiology, Symptoms and Treatment study – HBS epidemiyoloji, semptom ve tedavi çalışması*) çalışmasına göre Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki erişkin popülasyonunun %5'i en azından haftada bir kez HBS semptomları yaşamaktadır [5]. HBS, hareketsizlik ile indüklenen, harekete yanıt veren ve çoğunlukla nokturnal (gece ortaya çıkan) seyreden bacaklardaki hareket ettirme isteğidir [6]. HBS ile sıklıkla karıştırılan akatizi terimi ise huzursuzluk hissi ve aniden ortaya çıkan hareket etme ihtiyacı olarak tanımlanır [7]. HBS, kişiyi alert, aktif ve hareketli tutmak, uykuya geçişi önlemek amacıyla oluşan biyolojik bir dürtü olarak kavramsallaştırılabilir. HBS hastalarında %88'i uyku sırasında tekrarlayan periyodik bacak hareketlerinden (*periodic leg movements during sleep, PLMS*) oluşan objektif motor belirtiler görülür [8]. Orta ve ciddi HBS uyanıklık durumunu arttırarak (*hyperarousal*) gece uykusunu 4-5.5 saate indirmekte ve gündüz uykululuğunu arttırmaktadır [9].

2.1. Terminoloji

Willis-Ekbom Hastalığı olarak da bilinen HBS, belirgin sirkadiyen (gün içi) ritim gösteren yaygın sensorimotor bir hastalıktır [6]. İlk olarak, 1685'te Sir Thomas Willis adlı İngiliz bir klinisyen tarafından ekstremitelerde rahatsızlık hissi nedeniyle uyumakta zorluk çeken bir hastada tanımlanmıştır. Daha sonra Karl Axel Ekbom günümüzde HBS ile ilişkilendirdiğimiz tüm klinik semptomları ilk kez tariflemiştir [10]. HBS terimi tıp literatürü dışında da yaygın olarak kullanıldığından bu hastalığa atıfta bulunurken terminolojinin doğru kullanılması ile ilgili yıllar içerisinde bazı tartışmalar olmuştur. Terminolojinin yanlış kullanılmasını önlemek için Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) bu hastalığın tarihsel yönlerini hatırlatan Willis-Ekbom hastalığı (WEH) teriminin, HBS ile birlikte HBS / WEH olarak kullanılmasını önermektedir.

2.2. Tanı Kriterleri

HBS tanısı klinik değerlendirmeye dayanır. Temel teşhis özelliği, hoş olmayan hislere karşılık olarak genellikle - ama her zaman değil - bacakları hareket ettirmek için karşı konulmaz bir dürtüdür. Hareket etme dürtüsü olmadan anormal duyular tanı için yeterli değildir. Bu dürtü hareketsizlik dönemlerinde başlayan, giderek artan ve hareketle en azından kısmen hafifleyen niteliktedir. Şiddetli HBS'si olan bireyler, hareketle herhangi bir rahatlama yaşamayabileceklerini, ancak geçmişte en azından hareketle bir miktar rahatlama yaşadıklarını tariflemektedirler. İlginçtir olarak HBS semptomlarının azalması, hareketin yoğunluğundan ziyade hareketin neden olduğu uyanıklığın derecesi ile ilişkili gibi gözükmemektedir [11].

Tanı için klinik öyküde temel kriterler, destekleyen kriterler ve eşlik eden özellikler sorgulanır. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır. HBS tanısı için 2014 yılında revize edilen IRLSSG tanı kriterlerinin tümünün karşılanması gereklidir. Bu kriterler:

- I. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle ya da bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı.
- II. Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin istirahatte (yatma, oturma gibi) başlaması ya da kötüleşmesi.
- III. Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin; yürüme, germe gibi hareketlerle kısmen ya da tamamen düzelmesi.
- IV. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da sadece akşam/gece ortaya çıkması.
- V. Yukarıda sayılan özellikler başka medikal veya davranışsal durumların (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) primer semptomlarıyla ilişkili olarak değerlendirilemezler.

HBS'in değerlendirilmesinde polisomnografi ve zorlamalı çoklu hareketsizlik testi (*suggested immobilization test*) de kullanılmakla birlikte, tanı da minör rol oynarlar. Polisomnografi, her iki bacağın da dahil olduğu ayak bileği,

diz ve kalça kısmi fleksiyonunu (uykuda periyodik uzuv hareketleri, PLMS) ölçebilir ve HBS şiddetinin dolaylı bir indeksi olarak kabul edilir. HBS'li hastaların yaklaşık %90'ında PLMS görülür, ancak tek sebebi HBS olmadığı için temel kriterler arasında yer almamaktadır [12, 13]. HBS için uyanıklık sırasında meydana gelen periyodik uzuv hareketleri daha anlamlıdır. Bu hareketler hasta uyanırken motor ve subjektif HBS semptomlarının şiddetini değerlendirmek için doğrulanan zorlamalı çoklu hareketsizlik testi (*suggested immobilization test*) ile ölçülür [14].

Huzursuz bacak sendromunun şiddetini klinik olarak derecelendirmek için rutin olarak klinik uygulamalarda ve çalışmalarda kullanılan ölçekler arasında IRLSSG HBS Değerlendirme Ölçeği altın standart olarak kabul edilmektedir [15]. Ancak bu ölçek, subjektif değerlendirilir ve plasebo etkisi ile de değişim gösterir [16]. Üç puanlık bir ölçek olan Johns Hopkins Huzursuz Bacak Ciddiyet Ölçeği'nin hastalığın ciddiyetinde ince ayrımlar yapmadaki faydası kısıtlıdır [17]. Huzursuz Bacak Sendromu-6 Ölçeği (HBS-6), gündüz ve gece semptomlarını özel olarak değerlendiren tek ölçektir [18]. Bununla birlikte kullanılan her ölçeğin HBS semptomlarının ciddiyetinin farklı yönlerini irdelemesi nedeniyle kısıtlılığı vardır. Huzursuz bacak sendromu için kapsamlı bir ölçek geliştirilmesi, hastalık şiddetinin daha objektif değerlendirilmesine ve tedavi kararına katkı sağlamak için yararlı olacaktır.

2.3. Epidemiyolojik Veriler

Huzursuz bacak sendromunun sıklığı beyaz ırktaki yetişkin popülasyonda %5-15 olarak bildirilmiştir. Asya ve Güney Amerika ise HBS %1.6-2.0 gibi daha düşük prevalansa sahiptir [19-22]. 35 yaş üstü kadınlarda, erkeklere kıyasla iki kat fazla görülmektedir; bu fark 35 yaşından küçük erişkinlerde yoktur [23]. Ortalama başlangıç yaşı üçüncü ila dördüncü dekadlar arasındadır. HBS çocuklarda % 2 prevalansla tanımlanmıştır[24]. Bazı durumlar demir eksikliği anemisi [25], migren [26], böbrek hastalığı - özellikle hemodiyalize giren hastalar [27] ve dopaminerjik ajanlarla tedavi gören Parkinson hastalığı hastaları [28] dahil olmak üzere HBS riskini arttırmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma,

multimorbiditenin HBS için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir, bu da kümülatif hastalık yükünün, herhangi bir spesifik tek hastalığın varlığından daha güçlü bir HBS risk faktörü olduğunu göstermektedir [29].

Prevalansın hamilelik sırasında artış göstermesi demir eksikliği, artmış östrojen ve progesteron seviyeleri ile ilişkilidir [30]. Prevalans doğum sonrası hızla azalmaktadır. HBS gebelikte sezaryen doğum yapma olasılığını arttırmaktadır [31]. HBS'nin preeklampsi ve duygudurum bozuklukları risklerini arttırdığı da bilinmektedir [32, 33].

HBS'nin kardiyovasküler mortalite için de anlamlı derecede yüksek risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerle bir ilişki bulunmamıştır [34]. Şu an ki bilgilerimize göre, literatürde HBS şiddeti ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki konusunda herhangi bir yayına rastlanmamıştır, HBS'da yer alan yolların daha iyi anlaşılması bu ilişkinin de açıklanmasına yardımcı olabilir.

2.4. Patofizyoloji

Literatürde HBS riskini ve progresyonunu etkileyen farklı patofizyolojik yollarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Genom çalışmaları ve deneysel hayvan modelleri HBS patofizyolojisinde yer alan yolların anlaşılmasına fayda sağlamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HBS'nin patofizyolojisinde öncelikle demir metabolizmasının, daha sonra ise nörotransmitterlerin ve opioiderjik sistemin rolleri olduğu gösterilmiştir. Farklı sensorimotor ağlardaki değişiklikler de tanımlanmıştır [25].

Çok sayıda kanıt, demir eksikliği ile HBS ilişkisini işaret etmektedir. Demir eksikliği anemisi olan kişilerde 5-6 kat artmış HBS riskinden söz edilmektedir. Demir eksikliği anemisi olanlarda periferik kanda demir ve hemoglobin düzeyleri HBS olan ve olmayanlar arasında benzerdir ve bu -muhtemelen genetik-predispozan faktörlerin olabileceğini gösterir [25]. HBS'li birçok insan normal serum ferritinine sahiptir [35-37]. Periferde demir eksikliği olmasa bile beyindeki demir eksikliği HBS riskini artırır, <50 ng / mL BOS ferritin seviyeleri düşük

olarak değerlendirilir. Beyin dokusuna demir taşınması, demir depolanması ve mobilizasyonu da dahil olmak üzere pek çok mekanizma bu süreçte rol üstlenmektedir.

Yapılan görüntüleme çalışmalarında, HBS'de substantia nigra, nükleus ruber, talamus ve striatumda demir konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir [38]. HBS'li kişilerde BOS'ta ferritin seviyeleri düşük ve transferrin seviyeleri yüksektir [39]. Ek olarak, BOS ferritin seviyeleri HBS'nin başlama yaşı ile korele bulunmuştur [40]. Demir mobilizasyonunu düzenleyen bir protein olan hepsidin [41, 42], HBS hastalarının BOS'unda azalmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [43]. Otopsi çalışmalarında BOS'da demir düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş olsa da, koroid pleksus hücreleri veya beyin parankimi için durum farklıdır [44]. Nöronlarda yüksek oranda salgılanan H-ferritin azalması, demir kullanılabilirliğinin azaldığını göstermektedir [40].

Mevcut bilgilere göre demir beyine, kan-beyin bariyerindeki mikrovasküler endotelial hücrelerden (BMVEC'ler) veya koroid pleksus ve kan-BOS bariyerinden girer [45]. BMVEC'lerde eksprese edilen transferrin reseptörü 1'i (TfR1) endositoz yoluyla ferrik (Fe^{+++}) demir alımını sağlar. Ferrik (Fe^{+++}) demir hücre içinde ferröz (Fe^{++}) demire çevrilir ve metal-iyon taşıyıcı 1 (DMT1) aracılığıyla sitoplazmaya verilir. Bu aşamadan sonra ferröz demir, ferroportin (FPN1) yoluyla interstisyel sıvıya geçer ve seruloplazmin ile hefastin tarafından oksitlenebilir. Demir holo-transferrin ve ferroportin mekanizmaları yoluyla da taşınabilir, örneğin koroid pleksustan BOS'a geçişi ve interstisyel sıvı içinde taşınması bu şekildedir. Ferröz demir astrositler, oligodendrositler ve nöronlar tarafından DMT1 vasıtasıyla alınırken, apo-transferrin içeren ferrik demir kompleksleri beyinde holo-transferrin-TfR1'e bağlı mekanizma yoluyla nöronlara girer. Astrositlerden salınan hepsidin ve seruloplazmin, bu mekanizmayı düzenler ve bu kontrol HBS'li hastalarda bozulabilir [46-48].

HBS patofizyolojisi dopaminerjik sistem ile de ilişkilendirilmektedir [49]. Dopamin reseptör agonistleri HBS semptomlarını iyileştirirken, dopamin reseptör antagonistleri semptomları kötüleştirir. Dopamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörü demirdir. HBS'de sinaptik aralıkta

hiperdopaminerjik bir durumla eş zamanlı, postsinaptik dopaminerjik yolların aktivitesinde azalma olduğu görülmektedir [50-52]. HBS’de tirozin hidroksilaz aktivitesi ve dopamin sentezinde artış; dopamin taşıyıcı aktivitesi ve dopamin geri alımında azalmayı gösteren çalışmalar mevcuttur [50, 52]. HBS’de oluşan ve yukarıda belirtilen değişikliklerin hangisinin primer patoloji hangisinin kompensatuvar mekanizma olduğu bilinmemektedir [40]. Fizyolojik olarak dopamin salıverilimi ve postsinaptik dopaminerjik sinyalizasyon yollarının geceleri en düşük, sabahları ise en yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Dopaminerjik uyarıların akşam klinik eşiğin altına düşmesi gece HBS semptomlarının kötüleşmesine neden olmaktadır [40]. Dopaminerjik aktivitenin sirkadiyen özellik göstermesi hiperdopaminerjik durum varlığında bile dopaminerjik ajanların terapötik etki göstermesini açıklayabilir. Dopamin seviyeleri akşamları düştüğünde, gündüz saatlerinde oluşan hiperdopaminerjik duruma bağlı gelişen postsinaptik D2 reseptörlerinin down regülasyonu, gece saatlerinde görece azalan dopaminin postsinaptik yollarının aktivitesinde açığa yol açar [53]. Ek olarak, beyindeki demir eksikliği ve dopaminerjik sinyalizasyon yollarındaki bozuklukların, HBS patofizyolojisinde etkileştiği de gösterilmiştir [49].

Nörofizyolojik çalışmalar HBS’de motor kortekste uyarılmanın arttığını ve omurilik yollarında inhibisyonun azaldığını göstermektedir. HBS’de transkranyal manyetik stimülasyon ile ilgili çalışmalar arasında en tutarlı bulgu, kısa süreli intrakortikal inhibisyonunda azalma görülmesidir. Bu bozulma sirkadiyen patern göstermektedir ve dopamin agonistleri ile tedavi edilebilmektedir [54]. Bazı çalışmalar supraspinal GABA aracılı disinhibisyonu [54, 55] vurgulamaktadır ve bir çalışmada HBS’da spinal kord hipereksitabilitesi [56] gösterilmiştir. Uyanma-dinlenme koşullarının elektroensefalografik spektral analizi, aşırı uyarılma (*hyperarousal*) olduğu yönünde bulgu vermektedir [57]. Bu çalışmalar HBS’da PLMS’yi, hastalığın semptomlarını ve aşırı duyarlılık durumunu açıklayabilen santral sinir sistemi patolojilerini göstermektedir.

HBS’da glutamaterjik sinyal yollarının da rolü olduğunu gösteren kaynaklar da bulunmaktadır. Bir çalışmada N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin

ketamin ve metadon tarafından antagonize edilmesi ile HBS semptomlarının iyileştiği gösterilmiştir [58]. Glutamaterjik sinaps terminallerinde bulunan $\alpha 2\delta$ alt birim ligandları presinaptik glutamat sinyalini engeller, HBS semptomları için etkili tedavi seçenekleri oluşturur [58]. Beyinde demir eksikliği, glutamat sinyal yolağını bozarak kortikostriatal hipersensitiviteye neden olur. Bu etki dopamin reseptör agonistleri ve $\alpha 2\delta$ ligandları tarafından bloke edilir. Glutamat sinyal yolağındaki fonksiyon bozukluğunun dopamin yolaklarda fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmekle birlikte, hiperdopaminerjik duruma yol açıp açmadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [59].

HBS adenosin sinyalizasyonunda da değişiklikler yapabilir. A1 reseptörler çıkan retiküler aktivasyon sistemini de (*ascending reticular activating system*) inhibe eden ve uyku homeostazında rol alan reseptörlerdir. A1 ve A2A reseptörleri, sırasıyla D1 ve D2 reseptörleri ile bağlanır. Striatumda yüksek oranda eksprese edilen bu reseptörler dopaminerjik sinyalizasyonun inhibitör modülasyonunu sağlar. Düşük adenosin aktivitesi dopaminerjik aktiviteyi artırır [60]. Kortikostriatal terminallerdeki A1 ve A2A reseptör kompleksleri glutamat salıverilimini de modüle eder. Adenosinin düşük konsantrasyonlarında A1 reseptörleri aktive olur ve glutamat salıverilimini engellenir; yüksek adenosin konsantrasyonlarında ise A2A reseptörleri aktive olur ve glutamat salıverilimi artar [61]. Beyinde demir eksikliği, A1 reseptörlerini A2A reseptörlerinden daha fazla azaltır, düşük adenosin seviyelerinin oluşmasına neden olur [61]. Bu mekanizma ile oluşan hipoadenozinerjik durumun; hem hiperdopaminerjik hem de hiperglutamaterjik durumlara yol açması mümkündür [58].

Opioid reseptörleri de HBS'nin patogenezinde rol oynar [62]. Opioid yoksunluğu HBS'yi tetikleyebilir [63] ve opioidlerjik ilaçlar HBS semptomlarını iyileştirebilir. Postmortem bazı çalışmalar, HBS semptomları olan hastalarda talamusta β -endorfin ve metenkefalin eksikliği olduğunu göstermiştir, aynı duruma substansiya nigra da rastlanmamıştır [64]. Bu çalışmalar endojen opioidlerin, duyuşal yolaklarda azaldığını ancak motor yolaklarda etkilenmediğini göstermektedir. Endojen opioid eksikliği, HBS'da "hareket etme dürtüsü" özelliği ile ilişkili olabilir.

Opioiderjik yolların dopaminerjik yollarla etkileştiği bilinmektedir. Opioiderjik ilaçların HBS'daki yararlı etkilerinin bu bağlantı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Opioid ilaçlar ile HBS semptomlarındaki iyileşme hem dopamin antagonistleri hem de opioid antagonisti nalokson tarafından engellenirken, dopaminerjik ilaçların etkileri naloksondan etkilenmez [64]. Yapılan çalışmalarda dopaminin opioidleri inhibe ettiğinin ve dopamin antagonistlerinin opioid peptidlerini arttırdığının gösterilmesi, HBS'daki hiperdopaminerjik durumun endojen opioidlerde bir azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir [65]. Tersine, endojen opioid aktivitesi dopamin salınımını inhibe edebilir [66, 67]. Burada iki yönlü bir inhibisyon mekanizması bulunmaktadır. Beyin demir eksikliğine bağlı bir hiperdopaminerjik durumun gelişmesi; endojen opioid aktivitesini inhibe ederek, daha fazla dopamin salınımına yol açarak pozitif feedback bir mekanizmanın tetiklenmesi de mümkündür. Demir ve opioid-dopamin etkileşimi arasındaki ilişki açık değildir. Demir eksikliğinin opioid üretimini arttırdığını öne süren çalışmalar mevcuttur [65]. Bazı çalışmalarda tam tersi HBS'de demir eksikliğinde endojen opioidlerde bir azalma olduğunu göstermiştir [58].

HBS patofizyolojisindeki rollerini tam olarak anlamak için opioiderjik, dopaminerjik ve demir yolları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği yeni çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5. Genetik

HBS genetik olarak kompleks bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar HBS'li bireylerin %60'ından fazlasında aile öyküsü olduğunu göstermektedir [68]. İkiz çalışmalar da dahil olmak üzere birçok çalışma HBS'de genetik bir bileşen olduğunu belirtmektedir [69-71]. HBS'de epigenetik faktörlerin de rol oynaması, HBS'li ailelerde non-mendelyen özelliklerin ve fenotiplerin varlığını açıklayabilir [72]. Yapılan çalışmalarda otozomal dominant kalıtım gösteren sekizden fazla duyarlılık bölgesi bulunmuştur [73]. Yeni bir GWAS meta-analizi daha önce tanımlanmış üç risk lokusunu (MEIS1, PTPRD ve TOX3) ve üç yeni lokasyonu

SEMA6D, SETBP1 ve MYT1 doğrulamıştır [74]. Bir başka GWAS çalışması ayrıca BTBD9 ve MAP2K5 / SKOR1'deki risk lokuslarını da bildirmektedir [75].

Yapılan bir meta-analizde MEIS1 geninin HBS için en güçlü genetik risk faktörü olduğunu doğrulanmıştır [68]. Bazal gangliyonların gelişimini sağlayan embriyonik ganglionik çıkıntıda MEIS1'in ekspresyonunun azalması, HBS ile ilişkilendirilmiştir. MEIS1 ekspresyonunun demir eksikliği ile artması ve demir yüklemesiyle azalması, MEIS1'in beyin demir metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir [43]. HBS'li otopsi olgularında MEIS1 varyantlarının, talamusta H-ferritin ve DMT1 RNA ekspresyonunda artış ile ilişkili olduğu görülmüştür [76]. MEIS1 ekspresyonunun blokajı, ferroportin mRNA ve transferrin-2 reseptörü mRNA'da artışla ilişkilendirilmiştir [77].

BTBD9'nin işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. BTBD9 polimorfizmleri azalmış demir seviyeleri ile korele bulunmuştur [78]. BTBD9 aktivitesi azaltılmış deneysel bir HBS fare modeli; striatuma artmış serum demir seviyeleri ile bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitte bir artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca ropinirol ile geliştirilen duyuşsal algının BTBD9 aktivitesi azaltılmış fare modelinde değiştiği görülmüş [79]. *Drosophila* modellerinde yapılan çalışmalar, beyin dopamininde %50 oranında azalma ve pramipeksol tedavisi ile iyileşen uyku konsolidasyon paternlerinde değişiklik olduğunu göstermektedir [80]. Ayrıca, MEIS1 üretiminin inhibisyonu BTBD9 ekspresyonunu da arttırmaktadır [77].

Araştırılan genetik lokusların büyük çoğunluğu nöronal gelişim ve demir yollarıyla alakalıdır. Spesifik moleküler mekanizmaların ve HBS'de yer alan diğer yollarla bağlantıların açıklanması için, ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.6. Tedavi

Tedaviye başlama kriteri hastanın klinik olarak semptomatik olmasıdır. Hafif veya seyrek görülen semptomlar tedavi gerekliliği açısından değerlendirilebilir. The Movement Disorders Society Task Force'un 2016 yılında

yayınladığı bir kılavuz voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ ligandlarını dopamin reseptör agonistleri yerine birinci basamak tedavi olarak kullanmasını önermektedir [81]. Mevcut kılavuzlar tedaviye monoterapiyle başlanmasını önermektedir. Kombinasyon tedavisi ile ilgili yeterince randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.

2.6.1. $\alpha 2\delta$ Ligandları

Gabapentin

HBS tedavisinde ruhsatsız olarak kullanılan gabapentinin tedavide etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Günde 800 mg ve günlük 1855 mg (2 doza bölünmüş) dozlarda gabapentinin, yapılan çalışmalarda özellikle hemodiyaliz uygulanan hastalarda 12 hafta boyunca etkin olduğu gösterilmiştir [81]. Bir başka çalışmada 6 haftalık gabapentin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında HBS Derecelendirme Ölçeğinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür [82, 83]. Yan etkileri doza bağımlıdır. Gabapentin, yardımcı ilaç olarak da etkili olabileceği önerilmekle birlikte klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Gabapentin özellikle primer HBS semptomu olan ağrılı hastalarda faydalı olabilir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada gabapentin, levodopa ile karşılaştırıldığında HBS semptomlarını anlamlı olarak iyileştirmiştir[84]. Gabapentin renal yolla atıldığından, hemodiyaliz uygulanan hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır.

Gabapentin Enakarbil

Gabapentin enakarbil, HBS tedavisi için FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından onaylanan tek kalsiyum kanalı ligandıdır. Gabapentinin aktif olarak taşınan, uzatılmış salınımlı bir ön ilacı olan gabapentin enakarbilin gabapentine göre başlıca avantajları, tedavi yanıtında bireysel değişkenliğin daha az olması ve plazma seviyelerinin daha kararlı olmasıdır [85]. Orta-şiddetli HBS'li erişkinleri içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç çalışma; semptomlarda [86-88] ve IRLSSG toplam puanında iyileşme olduğunu

göstermiştir [89]. Gabapentin enakarbil'e yanıt, uzun süreli dopaminerjik tedaviden sonra kullanıldığında azalabilir. Son 5 yılda dopamin agonisti kullanmış hastalar ile karşılaştırıldığında, dopamin agonisti kullanmamış hastaların gabapentin enakarbil tedavisinden daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır [90].

Gabapentin enakarbil HBS'li hastalarda uykuyu da iyileştirir. HBS'li yetişkin hastalardan oluşan bir çalışmada; günde tek doz 600 mg veya 1200 mg gabapentin enakarbil ile 12 hafta tedavi edilen hastaların HBS şiddetini yansıtan günlük işler ve duygudurum bozukluğunun yanında uyku bozukluğu ve gündüz yorgunluğunun da düzeldiği saptanmıştır [91].

Pregabalin

Pregabalin gabapentine benzeyen, kolay emilen ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarında $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanan bir ilaçtır [92]. Ancak kötüye kullanma ve fizyolojik bağımlılık potansiyeli olduğu düşünülmektedir [93]. Yapılan randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre, günde 150 ila 450 mg dozlardaki pregabalin 6 ila 52 hafta arasında değişen bir süre boyunca HBS semptomları için etkili olmuştur [81]. Pregabalinin yavaş dalga uykusunu arttırdığını ve uyanma sayısını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [94]. Allen ve ark. yaptığı bir çalışmada pregabalinin, pramipeksolden daha az augmentasyona (semptomların tedaviden önceki haline göre daha şiddetli ve daha erken saatlerde görülmesi) neden olduğu ancak artmış baş dönmesi, uyku hali, kilo alımı ve intihar düşüncesi ile ilişkili olduğunu saptamıştır [95]. Pregabalinin 52 haftanın üzerindeki güvenliği ve etkinliğini incelemek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.2. Dopaminerjik Ajanlar

HBS tedavisinde ilk olarak 1982'de kullanılan levodopan HBS'deki etkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte augmentasyon riski yüksektir [81]. HBS/WEH tedavisi için onaylanan birkaç dopaminerjik agonist mevcuttur. 0.25 mg dozlarda pramipeksol tedavisinin 56 haftaya kadar etkili olduğu gösterilmiştir [81, 96]. Ropinirol tedavisinin 12 ay boyunca verildiği HBS

hastalarının tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalar orta ila şiddetli HBS tedavisi için rotigotinin transdermal formülasyonunun etkinliğini göstermiştir [97, 98]. Dopamin agonistleri alan tüm hastalarda augmentasyon ve dürtü kontrol bozukluğu açısından dikkatli olunmalıdır [99].

Dopaminerjik tedavinin ana komplikasyonu augmentasyon olarak bilinmektedir. Augmentasyon; semptom yoğunluğunda artma, semptomların erken saatlerde oluşması ve diğer vücut bölgelerine yayılması ile karakterizedir. Semptomların şiddeti tedavi öncesinden de yoğun olabilir. Hekim, semptomları stabil seyrederken aniden ilaç dozunda sık artışlar gerektiren bir hastada augmentasyondan şüphelenmelidir. Augmentasyonun, yeni ilaç kullanımı (antihistaminik, dopamin reseptörü antagonisti, antidepresanlar), kronik uykusuzluk ve yeni veya derinleşen demir eksikliği gibi HBS'nin akut kötüleşmesinin diğer nedenlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir [100].

Levodopa kullanan hastalarda tüm dozlarda augmentasyon görülme oranı % 73'dür. Pramipeksol, dopamin agonistleri arasında en yüksek orana sahiptir, yılda % 7 risk taşır [96], ancak ropinirol ile görülme sıklığı 26 haftada % 4'tür [101]. Rotigotin ise oral dopaminerjik agonistlerle karşılaştırıldığında daha düşük insidansa sahiptir. Bu özellik rotigotinin 24 saat boyunca sürekli salıverilen formülasyonunun semptomları maskelenmesine bağlanabilir [102].

Augmentasyon mekanizmasında inhibe edici D3 reseptörlerinin down-regülasyonu ve uyarıcı D1 reseptörlerinin up-regülasyonu söz konusu gibi görünmektedir. Yüksek dopamin konsantrasyonları, uyarıcı (D1) reseptörleri hedefler ve izole omurilikte lokomotor benzeri aktiviteyi koruyabilir, bu da augmentasyonu tetikleyebilir. D3 reseptörü agonistleriyle uzun süreli tedavi ayrıca omurilikte uyarıcı D1 reseptörlerinin daha fazla eksprese edilmesine yol açar [103].

Augmentasyonun tedavisi semptom şiddetine göre belirlenir. Hafif semptomlar için erken dozlama yapılabilir ya da uzun etkili bir dopamin agonistine geçilebilir. Orta-şiddetli semptomlarda dopamin agonisti azaltılmalı veya kesilmelidir ya da başka bir ilaç sınıfıyla birlikte kullanılabilir [100].

Semptomların kötüleşmesinin augmentasyon nedeniyle olduğu netlik kazanmamışsa dopaminerjik tedavinin azaltılması veya kesilmesi ile bazal semptom şiddetini yeniden oluşturmak için yararlı olabilir. Ancak bu yaklaşımın yararları, hastaya semptom yükünün ciddiyetine karşı tartılmalıdır.

2.6.3. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, özellikle klonazepam, HBS tedavisinde, anekdotal olarak kullanılmıştır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından yapılan sistematik bir çalışmada benzodiazepinlerin adjuvan tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [104]. Benzodiazepinler, PLMS'ları ve uyarılabilirliği azaltabilir [105]. Benzodiazepinlerin HBS için etkinliğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma yoktur [106]. Klonazepamın nortriptiline kıyasla, HBS tanılı orta yaşlı kadınlarda yaşam kalitesini daha çok arttırdığı gösterilmiştir [107]. Bağımlılık, tolerans, sedasyon, uyuşukluk ve düşme riskleri olduğu bilinmektedir.

2.6.4. Opioidler

Opioidlerin HBS'de etkili olduğu bilinmekle birlikte, aşırı kullanım ve bağımlılık riski nedeniyle kullanımları tartışmalıdır. Bu nedenle HBS tedavisinde opioid kullanımı, yalnızca şiddetli, tedaviye dirençli ve augmentasyon yaşayan hastalarda tercih edilir. Solunum depresyonu riski önceden mevcut solunum yetmezliği olan hastalarda titizlikle değerlendirilmelidir. Hastalar ayrıca bağımlılık belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Avrupa'da ciddi yetersiz kontrol edilen HBS için ikinci basamak tedavi olarak önerilen uzun salınlı (PR) oksikodon-nalokson, şu anda HBS'de lisans almış tek opioid ilaçtır. Ancak tramadol, metadon, morfin sülfat ve diğer oksikodon formülasyonları klinik uygulamada HBS tedavisi için sıklıkla kullanılmaktadır. PR oksikodon ve PR naloksonu birleştirmenin temeli, merkezi faydalı etkileri etkilemeden opioidin bağırsak üzerindeki aksi takdirde kaçınılmaz konstipasyon etkisini önlemektir [108, 109]. Metadon uzun etkili μ -opioid reseptör agonisti ve NMDA antagonistidir. Refrakter HBS için etkili olduğu

gösterilen metadonun kötüye kullanım potansiyeli diğer narkotiklere kıyasla çok daha azdır [110]. HBS'da opioidlerin etkinliği, faydaları ve uygun kullanımlarını incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6.5. Demir Takviyesi

Demir takviyesi semptomları iyileştirebildiğinden hastalarda demir parametreleri bakılmalıdır. Yapılan bir metaanaliz, hem intravenöz hem de oral takviyenin HBS ölçeğinde iyileşme sağladığını göstermiştir [111]. Oral demir takviyesi, serum ferritin $\leq 75 \mu\text{g} / \text{L}$ olan hastalarda faydalı olabilir ve emilimini arttırmak için askorbik asit (C vitamini) ile kullanılmalıdır [112]. Serum ferritini yeterince düşük değilse, oral demir alımı azaltılabilir, bu durumda intravenöz takviye düşünülmelidir. Demir dekstran, ferrik karboksimaltoz ve demir izomaltosit mevcut formülasyonlar arasında beyne daha kolay taşınanlardır [43]. Ferrik karboksimaltoz, orta ve şiddetli HBS'de, özellikle serum ferritin düzeyleri $<300 \mu\text{g} / \text{L}$ veya transferrin doygunluğu $<45\%$ olan hastalarda, etkinliği ve güvenliği kanıtlanan tek formülasyondur [112]. Anafilaksi, intravenöz demir dekstran -özellikle de yüksek moleküler ağırlıklı dekstran- ile nadir fakat yaşamı tehdit edici bir risktir. Diğer advers reaksiyonlar, genellikle daha kolay tolere edilebilir gastrointestinal olaylardan oluşur ve oral demir tedavisinde daha sık görülür.

2.7. İlaçlarla İndüklenen HBS

HBS etyolojisinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler, hastalıklar ve kullanılan ilaçlar da yer almaktadır [111]. Uyku apnesi, omurilik lezyonları, inme, narkolepsi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi komorbid durumlara ek olarak birçok ilacın HBS semptomlarının ortaya çıkmasına ve/veya HBS'nin şiddetlenmesine neden olduğu bilinmektedir [113, 114].

HBS'yi tetikleyen çok sayıda faktör olduğundan hangi ilaçların HBS'ye neden olduğu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda bilgiye ulaşılmıştır. Baughman ve

ark. 1693 kişiyle (n = 329 kadın; n = 1364 erkek) yaptığı bir çalışmada fluoksetinin kadınlarda, sitalopram, paroksetin ve amitriptilinin ise erkeklerde HBS ile ilişkili bulunmuş; ayrıca antidepresanla ilişkili HBS'nin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [115, 116]. Bununla birlikte çalışmanın tasarımınnın kesitsel olması, antidepresanı değiştiren veya bırakan hastalar hakkında verilerin eksikliği gibi kısıtlılıkların antidepresan ve HBS'nin başlatılması arasındaki ilişkinin kurulmasını sınırladığı belirtilmiştir.

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise ilk günden 3 aya kadar değişen sürelerde mirtazapine bağlı HBS riskini artıran faktörler değerlendirilmiştir [117]. Mirtazapin ile tedavi edilen 181 hastanın (%62 kadın, ortalama yaş=59.2 yıl) 28'i (%15) yan etkiler (genel halsizlik, baş dönmesi ve HBS) nedeniyle mirtazapin almayı bırakmış; hastaların %72'si mirtazapine ek olarak analjezikler, antiemetikler, antihistaminikler ve antihipertansifler gibi ilaçlar kullanmaktaymış. Toplam 14 hastada (%8) ise IRLSSG kriterlerine göre mirtazapin ile ilişkili HBS (semptomların mirtazapin başlangıcından sonra geliştiği veya şiddetlendiği) gelişmiş ve 14 hastanın 5'inde düşük serum ferritin düzeyleri olduğu bildirilmiştir. HBS görülen 14 hastadan 2 hastaya HBS tedavisi için gabapentin ve ropinirol reçete edilmiş, kalan 12 hastada mirtazapin tedavisi kesilmiş olmakla birlikte ilginç olarak 3 hastada, muhtemelen diğer antidepresanların başlanması sonucu mirtazapin kesildikten aylar sonra tekrar HBS semptomları geliştiği veya şiddetlendiği görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarını mirtazapin ile ilişkili HBS'nin büyük olasılıkla bir veya daha fazla eşlik eden ilaçla güçlendirildiği şeklinde yorumlayan Kim ve arkadaşları, çalışma dizaynnının retrospektif olduğunu ve potansiyel karıştırıcı faktörlerin çalışmanın kısıtlılıkları arasında değerlendirmişlerdir [117].

Antidepresanlar ve HBS arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, 4 nöroloji kliniğinde alınan 271 hastanın (n= 89 erkek, n = 182 kadın hasta; yaş için mediyen değer 46) %9'unda (n = 24) tedavi seyrinin başlangıcında (mediyen değer 2.5 gün) HBS görüldüğü veya semptomların kötüleştiği raporlanmıştır. Bu alışma ikinci nesil antidepresanlar olarak fluoksetin (n = 25), paroksetin (n = 20), sitalopram (n = 58), sertralin (n = 13), essitalopram (n = 16), venlafaksin (n = 20),

duloksetin (n = 41) ve mirtazapin (n = 53) kullanan hastalarda yapılmıştır. Antidepresanlar ve HBS arasındaki ilişki benzodiazepinler, antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar gibi eşlik eden ilaçların kullanımı ile değerlendirildiğinde, mirtazapin (%28) kullanan daha ileri yaşta ve polifarmasi görülen hasta grubunda HBS riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Antidepresan tedavisi almadan önce HBS görülmeyen hastaların 20 (%8) tanesinde antidepresan tedavisi ile ve doz artışı sırasında HBS geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada önceden var olan hafif HBS'li 23 kişiyi içermesine rağmen, antidepresan tedavisi ile iyileşme olup olmadığı belirtilmemiştir. Çalışma, HBS'nin antidepresanların bir yan etkisi olabileceğini ve riskin özellikle mirtazapin ile yüksek olduğunu doğrulamıştır. Bununla birlikte, yazarlar eşzamanlı benzodiazepin, antiepileptik ve trisiklik antidepresan kullanımının HBS riskini arttırmadığını, antidepresanlar arasında HBS riski açısından fark olabileceğini ve doz ile HBS riskinin artabileceğini göstermişlerdir [118] .

Yukarıda özetlenen çalışmaların bulguları ile ters olarak literatürde SSGİ'ların HBS semptomlarını iyileştirebileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışmada, sertralin, paroksetin ve fluoksetin kullanan 66 hastanın 43 tanesinde tedaviye başlamadan önce HBS saptanmış ve SSGİ tedavisi ile 25 hastanın HBS'nin azaldığını veya çözüldüğünü, 5'inin kötüleştiğini ve geri kalanında bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir. SSGİ tedavisi öncesi HBS semptomu olmayan 23 hastanın sadece 2'sinde HBS gelişmiştir. Bu bulgulara dayanarak, yazarlar SSGİ'lerin HBS'yi kötüleştirebileceği gibi, HBS semptomlarını azaltarak hastaların yaşam kalitesini arttırabileceğini de öne sürmektedir. Ayrıca, HBS semptomlarının SSGİ tedavisi ile azalmasını duygudurumdaki ve uykudaki iyileşmeye sekonder olabileceğini de varsaymışlardır. Yazarlar, çalışma bulgularının prospektif, plasebo kontrollü bir çalışmada doğrulanması gerektiğini önermektedir [119].

Literatürde antidepresanlarla indüklenen HBS ile ilgili olgu raporları da yer almaktadır. Antidepresan kaynaklı HBS, sertralin, sitaloqram, paroksetin, fluoksetin, esitaloqram gibi SSGİ'lar ve tetrasiklik antidepresan mirtazapin ile daha sık bildirilmiştir [120, 121]. Antidepresan kaynaklı HBS mekanizması açık

değildir. Dopaminerjik inhibisyon ile birlikte serotonin ve norepinefrinin artırılması muhtemel mekanizmadır. Vakaların çoğunda antidepresan dozunun azaltılması veya değiştirilmesi HBS semptomlarının çözülmesine neden olmuştur. Antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu kullanımı ile de HBS arasında ilişki bildirilmiştir [122, 123]. Literatürde antidepresanlarla indüklenen HBS ile ilgili olgu raporları ve sistemik çalışmalar yer almaktadır.

Antidepresanlarla indüklenen HBS olgularının çoğu mirtazapin kullanımı ile bildirilmiştir. Hastaneye yatmadan önce, herhangi bir nörolojik yan etki bildirmeden dispepsi için domperidon tedavisi alan bir hastada, tedaviye 60 mg / gün mirtazapin eklenmesinin HBS'ye yol açtığı görülmüştür. Hastada mirtazapin aldıktan yaklaşık 1 saat sonra neredeyse her gece HBS semptomları görülmeye başlanmış ve klonazepam eklenmesine rağmen HBS semptomlarının devam ettiği, ancak mirtazapin kesildiğinde ise HBS semptomları düzeldiği görülmüş [124].

Buna karşın Pae ve arkadaşları, mirtazapinin yeniden uygulanmasının HBS semptomlarına neden olmadığı 2 vakayı tariflemişlerdir. Mirtazapin aldıktan 5 gün sonra HBS semptomları görülen 56 yaşında bir kadında ve mirtazapini durdurduktan sonraki 4 gün içinde iyileştiği, depresif bozukluğu nedeniyle tekrar mirtazapin başlanmasının bu sefer HBS'ye neden olmadığı bildirilmiştir. 58 yaşında bir başka kadın hastada ise 15 ila 30 mg / gün mirtazapin başlandıktan sonra 5. günde her iki bacağında HBS yaşadığını, mirtazapin tedavisi kesildikten sonra semptomları gerilediğini, 4 ay sonra depresyon ve uykusuzluk nüksü nedeniyle tekrar mirtazapin başlanmasının ise HBS semptomlarına neden olmadığı görülmüş. Yazarlar, bu iki olgu için mirtazapinin ilk uygulanmasının serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon sistemini değiştirerek hastanın HBS duyarlılığını etkileyebileceğini öne sürmektedir [125].

Prospero-Garcia ve arkadaşları, majör depresif bozukluğu ve uykusuzluğu olan 3 kişide fluoksetin-mirtazapin etkileşimi ile ilişkili HBS semptomlarını tanımladılar. Ailede HBS öyküsü olmayan ve fluoksetin almakta olan 3 hastada gece mirtazapin uygulanması HBS semptomlarına neden olmuş, mirtazapinin kesilmesinden iki gün sonra ise HBS semptomları 3 hastanın hepsinde tamamen düzeldiği görülmüştür [122].

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Mart 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk hastalıkları nedeniyle SSGİ/SNGİ grubu antidepresan tedavisi başlanmış ve ilk kontrolü için polikliniğe başvurmuş, çalışmaya katılmayı kabul etmiş 198 hasta çalışmaya alındı.

İçleme Kriterleri

- 18-75 yaş aralığındaki hastalar
- Anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış hastalar

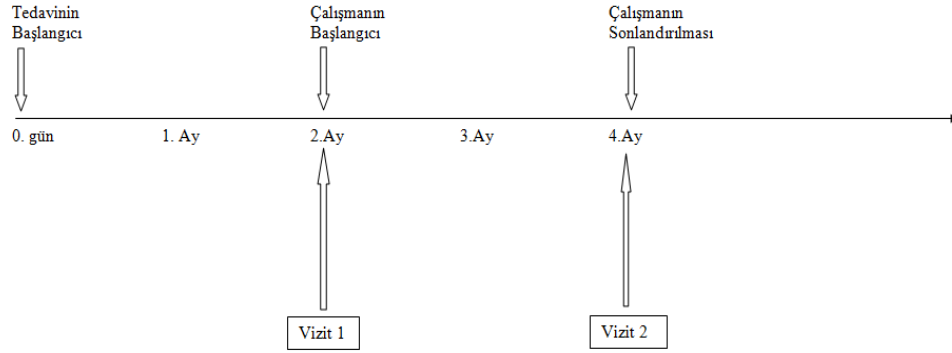
Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- 75 yaş üstü hastalar
- Bipolar bozukluk, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tanısını almış hastalar
- Demansı olan hastalar
- Elektrokonvulzif tedavi alan hastalar

3.2. Yöntem

Gözlemsel ilaç çalışması olarak planlanan bu tez çalışmasına başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınmıştır (16-AKD-71). Çalışma Mart 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde tek merkez olarak yürütüldü.

Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı. Hasta grubu çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler dahil edildi ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

Tablo 3.1. Çalışma protokolü

Çalışma öncesi dönem	Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, sitalopram, essitalopram, paroksetin, venlafaksin, duloksetin, tedavisinin başlanması
Vizit 1 (İlk rutin kontrol, Tedavinin 2. ayı)	- Rutin kontrole gelen hastalar arasından içleme-dışlama kriterlerine uygun hastaların bilgilendirilmesi - Olur veren hastaların çalışmaya alınması - Olgu rapor formunun doldurulması - Genel sağlık ölçeği, SF-36 ölçeği ve IRLSSG HBS şiddet ölçeğinin doldurulması
Vizit 2 (İkinci rutin kontrol, Tedavinin 4. ayı)	İkinci rutin kontrole gelen hastalar (birebir görüşme) - Olgu rapor formunun doldurulması - IRLSSG HBS şiddet ölçeğinin doldurulması İkinci rutin kontrole gelmeyen hastalar (telefonla görüşme) - Olgu rapor formunun doldurulması

3.3. Kullanılan Değerlendirme Ölçekleri

Olgu Rapor Formları

Olgu Rapor Formu 1 ve 2’de hastalara ait demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, medeni durumu, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, meslek, sigara-alkol-madde kullanım alışkanlıkları, diğer hastalıkları), kullanılan ilaçlara ait bilgiler, hastanın SSGİ/SNGİ tedavisine devam edip etmediği ve 2. Viziti telefonla yapılan hastalar için HBS olup olmadığı sorgulandı (EK-1, EK-2).

3.3.1. Global Değerlendirme Ölçeği

Hastanın ruhsal işlevselliğinin 0-100 puan arasında derecelendirildiği bir ölçektir. Hastalığın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değerlendirmeyi yapan uzman on işlevsellik aralığından birini seçerek puan verir. Puan değerini yükseldikçe ruhsal sağlık ölçütlerinin yükseldiği ifade edilir [126] (EK-3).

3.3.2. SF-36

Short Form-36 (kısa form 36, SF-36), fiziksel fonksiyon, ağrı, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, mental sağlık, emosyonel rol güçlüğü, zindelik, genel sağlık parametrelerini değerlendiren 8 bölümden oluşan bir testtir. 36 sorudan oluşmaktadır ve yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Her maddenin puanı 0-100 arasında değişmektedir. Puanın yükselmesi yüksek yaşam kalitesini temsil etmektedir. SF-36’nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [127] (EK-4).

3.3.3. IRLSSG HBS Şiddet Skalası

HBS’de hastayı en çok rahatsız eden semptomu ve hastalığın şiddetini numerik olarak belirleyebilmek oldukça önemlidir. Tedavi ihtiyacının olup olmadığı, hangi tedavi biçiminin uygun olduğu ve tedaviye verilen yanıtın objektif

olarak ölçülebilmesi amacıyla bir takım ölçekler geliştirilmiştir. Ayrıca bu ölçekler sayesinde epidemiyolojik çalışmalar daha objektif olarak uygulanabilir hale gelmiştir [128].

2003 yılından beri IRLSSG tarafından geliştirilen hastalık şiddet skalası altın standart kabul edilmektedir. Bu skala her biri 0-4 arasında derecelendirilen 10 sorudan oluşmaktadır. İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik iken, son 5 soru HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yöneliktir. Toplamda elde edilen skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'dır ve 1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmiştir [15] (EK-5).

3.3.4. John Hopkins Ölçeği

Subjektif ölçeklerden biri Johns Hopkins HBS şiddet skalası'dır (JHHBSS). JHHBSS hastaların mevcut durumunu değerlendirmek ve HBS evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş tek maddeli pratik bir testtir [17]. Hastalık şiddetini 0-3 arasında üç kategoriye ayırır. Ancak IRLSSG Şiddet Skalası, JHHBSS'na göre hastaların mevcut durumunu daha iyi belirler, klinik uygulamalar için daha kapsamlı ve genel hastalık semptomlarını da içerdiği için daha geçerli bir ölçektir [129, 130] (EK-6).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler GraphPad versiyon 5.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile ya da “Kruskal Wallis Testi” kullanılarak, kategorik veriler ise Fisher'in ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $35,1 \pm 1,0$ olarak bulundu. 198 hastadan 129'u kadın, 69'u erkekti. VKİ analizlerinde hastaların ortalama VKİ değeri $25,0 \pm 3,6$ olarak saptandı. VKİ analizleri kategorik olarak analiz edildiğinde 4 kişi zayıf 116 kişi normal, 51 kişi fazla kilolu, 27 kişi obez olarak değerlendirildi (VKİ=18.5 kg/m²'nin altında ise zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında ise normal kilolu, 25-29.9 kg/m² arasında ise fazla kilolu ve 30 üzeri obez). Hastaların medeni hali 3 kategoride değerlendirildi; 100 hasta bekar, 85 hasta evli ve 13 hasta boşanmış olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalar eğitim durumu açısından ilkökul, ortaokul, lise ve üniversite olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi; ilkökul mezunu 27 kişi, ortaokul mezunu 21 kişi, lise mezunu 96 kişi ve üniversite mezunu 54 kişi bulundu. 198 hasta çalışma durumu açısından 8 kategoriye ayrılarak değerlendirildi; 23 hasta çalışmıyor, 13 hasta emekli, 1 hasta çiftçi, 20 hasta işçi, 16 hasta serbest meslek, 25 hasta memur-kamu çalışanı, 38 hasta ev hanımı ve 62 hasta da öğrenci olarak saptandı. Hastalarda sigara, alkol, madde kullanımı alışkanlıklar sorgulandı; tüm hastalar içerisinde sigara kullanan 69 kişi, alkol kullanan 38 kişi, madde kullanan 7 kişi mevcuttu. 82 hastada ise alışkanlıklardan en az biri bulunduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastalar kullandıkları ilaçlar yönünden değerlendirildi. SSGİ/SNGİ grubu antidepresanlar ve bu antidepresanların günlük dozları Tablo 4.1' de belirtildi (Bkz. Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Antidepresanlar ve günlük dozları

Antidepresan	N	Günlük doz (mg/gün)
Essitalopram	61	9,9
Fluoksetin	52	22,5
Fluvoksamin	1	50
Paroksetin	18	17,8
Sertralin	47	46,1
Duloksetin	11	40,9
Venlafaksin	8	84,4

Ayrıca hastaların kullandığı diğer psikotrop ilaçlar kaydedildi (Bkz. Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kullanılan diğer psikotrop ilaçlar

İlaç grubu	N	Etken madde	N
Benzodiazepinler	6	Alprazolam	5
		Lorazepam	1
Psikostimülanlar	1	Metilfenidat	1
Antipsikotikler	9	Zopiklon	1
		Ketiapin	2
		Olanzapin	2
		Risperidon	4

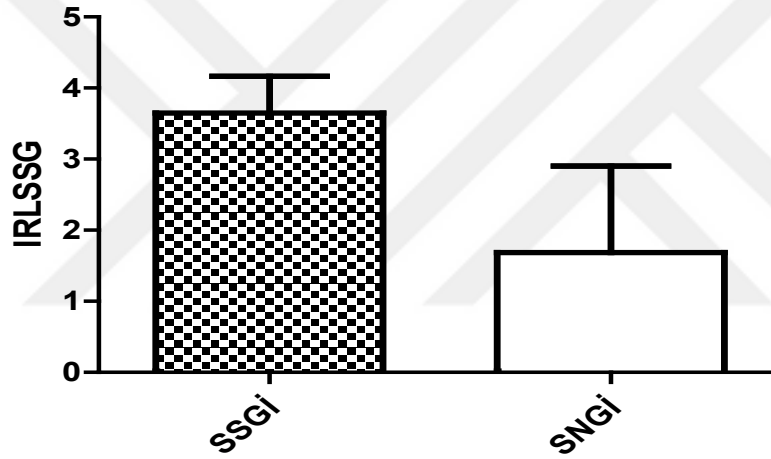
4.2. SSGİ/SNGİ kullanan hastalarda HBS sıklığının ve IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda 198 hastadan 50'sinde (%25) HBS tespit edildi. 179 hasta SSGİ grubu ilaç kullanırken, 19 hasta SNGİ grubu ilaç kullanmaktaydı. SSGİ grubu ilaç kullanan 179 hastadan 48'inde (%26) HBS tespit edildi. SNGİ grubu ilaç kullanan 19 hastadan 2'sinde (%10) HBS tespit edildi. SSGİ ve SNGİ grubu ilaç kullanan hastalarda HBS sıklığını karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.166$) (Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4.3. SSGİ ve SNGİ kullanan hastalarda HBS sıklığının karşılaştırılması

	SSGİ	SNGİ
HBS +	48	2
HBS -	131	17
Toplam	179	19

SSGİ/SNGİ kullanan hasta grupları arasında HBS şiddet ölçeği değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte (p: 0,143), SNGİ grubundaki hastaların IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorları daha düşük olma eğilimindeydi (Bkz. Şekil 4.1).

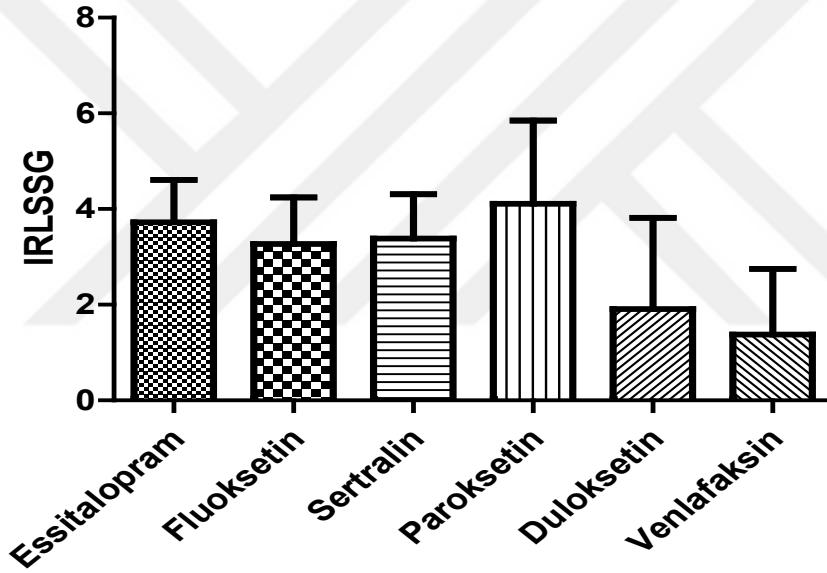


Şekil 4.1. IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorlarının SSGİ ve SNGİ kullanan hastalar arasında karşılaştırılması

HBS sıklığı essitalopram için %30, fluoksetin için %21, sertralin için %28, paroksetin için %28, duloksetin için %9 ve venlafaksin için %13 olarak belirlendi (Bkz. Tablo 4.4). Essitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, duloksetin ve venlafaksin kullanan hastaların IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.737). (Bkz. Şekil 4.2)

Tablo 4.4. HBS sıklığı

Antidepresan	HBS+	Toplam
Essitalopram	18	61
Fluoksetin	11	52
Fluvoksamin	1	1
Paroksetin	5	18
Sertralin	13	47
Duloksetin	1	11
Venlafaksin	1	8



Şekil 4.2. IRLSSG HBS Şiddet Skalası skorlarının essitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, duloksetin ve venlafaksin kullanan hastalar arasında karşılaştırılması

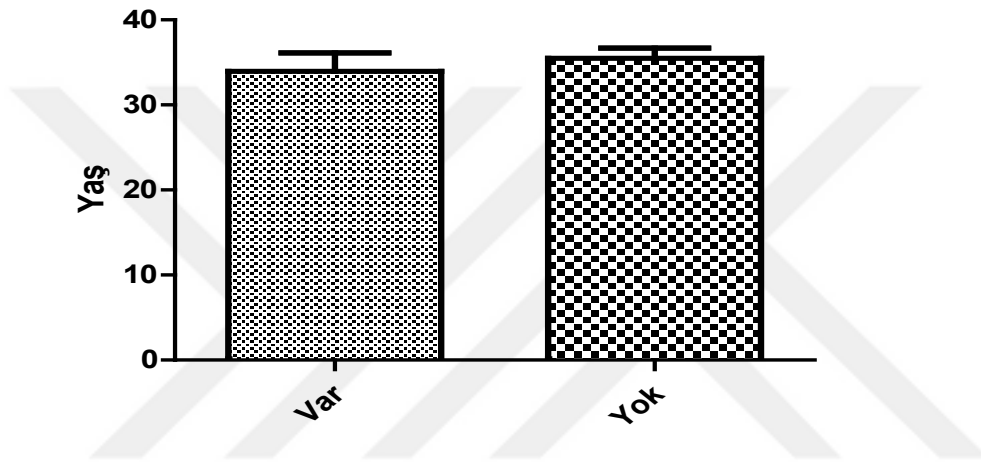
4.3. HBS sıklığını etkileyebilecek risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, VKİ) değerlendirilmesi

Kadın ve erkek hastalarda HBS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.610$). (Bkz. Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Kadın ve erkeklerde HBS sıklığının karşılaştırılması

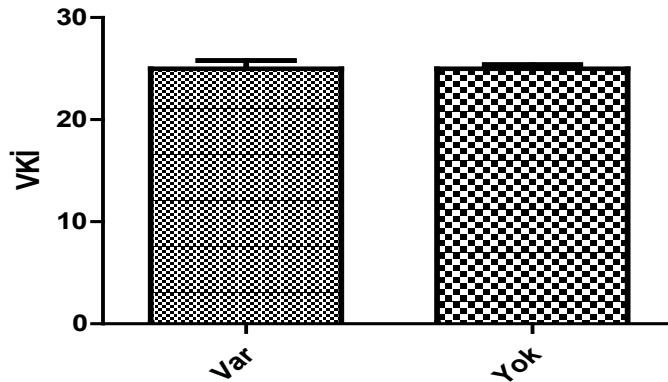
	Kadın	Erkek
HBS +	31	19
HBS -	98	50
Toplam	129	69

HBS olan ve olmayan hastalarda yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.286). (Bkz. Şekil 4.3)



Şekil 4.3. HBS olan ve olmayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması

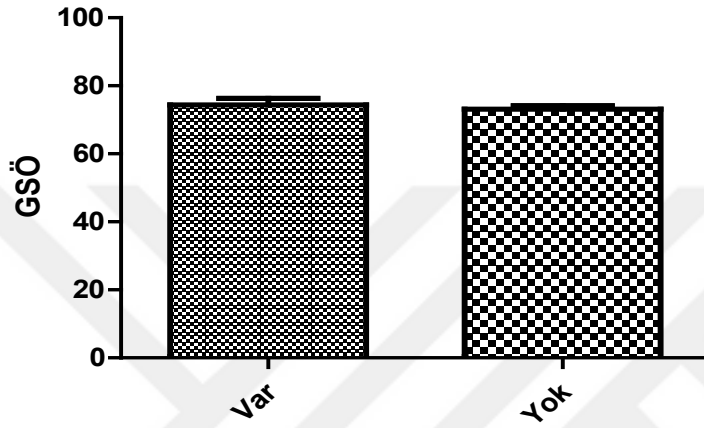
HBS olan ve olmayan hastalarda VKİ ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.659). (Bkz. Şekil 4.4)



Şekil 4.4. HBS olan ve olmayan hastaların VKİ'lerinin karşılaştırılması

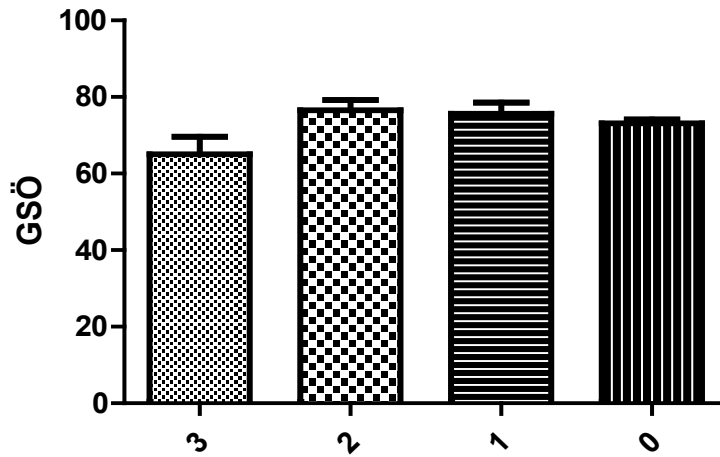
4.4. HBS olan/olmayan hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve yaşam kalitesinin HBS şiddetiyle ilişkisinin araştırılması

HBS olan ve olmayan hastalarda GSÖ ölçeğinin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.513$). (Bkz. Şekil 4.5)



Şekil 4.5. HBS olan ve olmayan hastaların GSÖ ölçeğinin karşılaştırılması

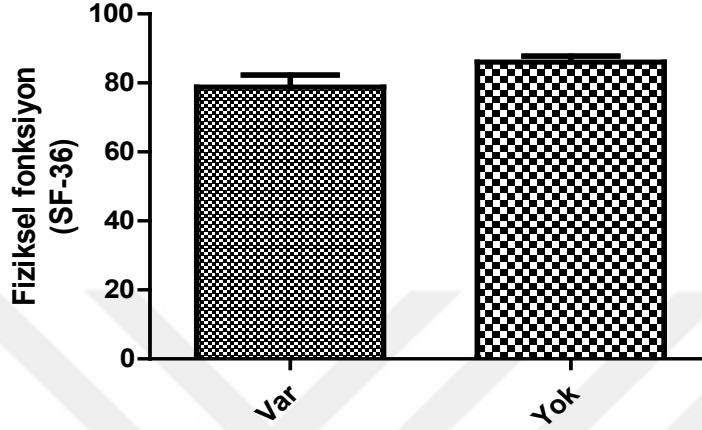
IRLSSG HBS Şiddet Skalası skoru ile belirlenen HBS şiddetine göre GSÖ ölçeği değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.155$). (Bkz. Şekil 4.6)



Şekil 4.6. HBS şiddet skalasına göre GSÖ ölçeği sonuçlarının değerlendirilmesi

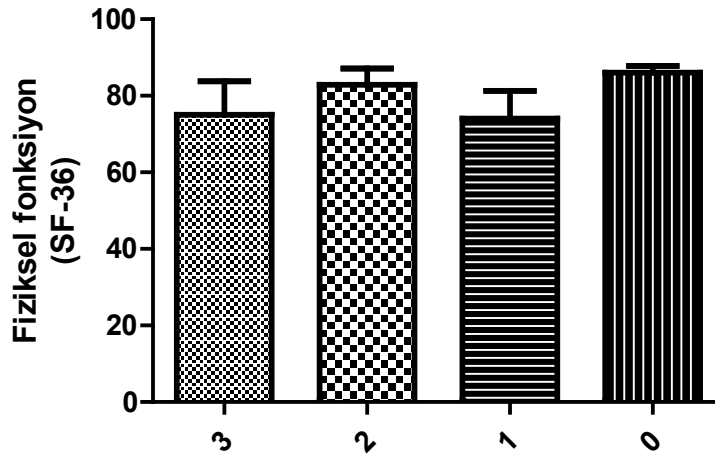
3 = Çok şiddetli, 2 = Orta şiddetli, 1 = hafif şiddetli, 0 = HBS yok

HBS'si olan ve olmayan hastalarda SF-36 test fiziksel fonksiyon sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olan hastaların fiziksel fonksiyon skorları daha düşük olma eğilimindeydi. (p:0.088). (Bkz. Şekil 4.7)



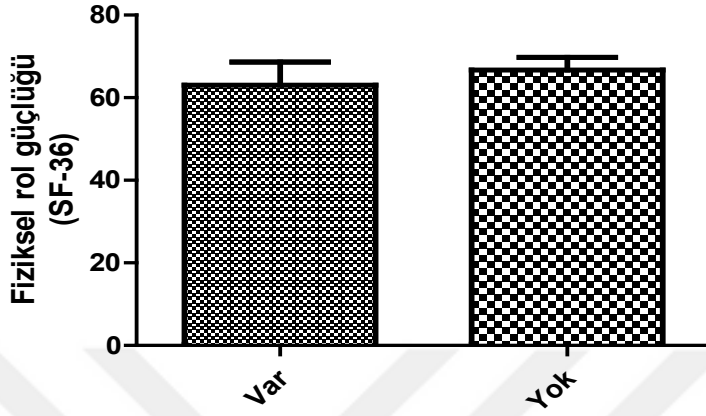
Şekil 4.7. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 fiziksel fonksiyon ölçümlerinin karşılaştırılması

IRLSSG HBS Şiddet Skalası skoru ile belirlenen HBS şiddetine göre SF-36 test fiziksel fonksiyon sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.30). (Bkz. Şekil 4.8)



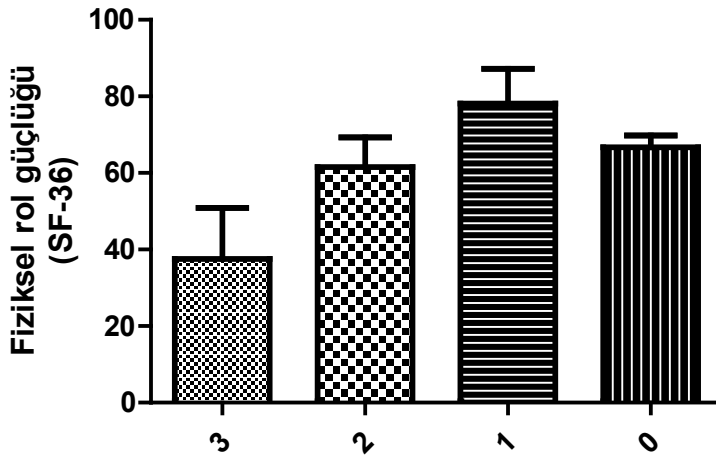
Şekil 4.8. HBS şiddet skalasına göre SF-36 fiziksel fonksiyon sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test fiziksel rol güçlüğü sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.590$). (Bkz. Şekil 4.9)



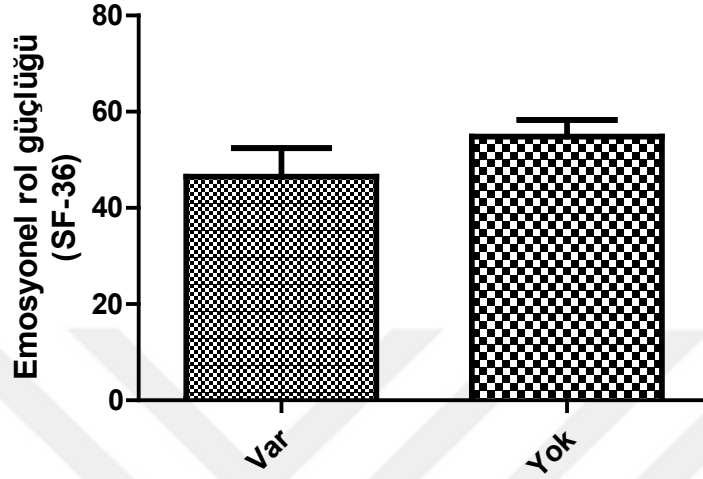
Şekil 4.9. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 testi fiziksel rol güçlüğü ölçümlerinin karşılaştırılması

IRLSSG HBS Şiddet Skalası skoru ile belirlenen HBS şiddetine göre SF-36 test fiziksel rol güçlüğü sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS şiddeti arttıkça hastaların fiziksel rol güçlüğü skorları daha düşük olma eğilimindeydi ($p:0.081$). (Bkz. şekil 4.10)



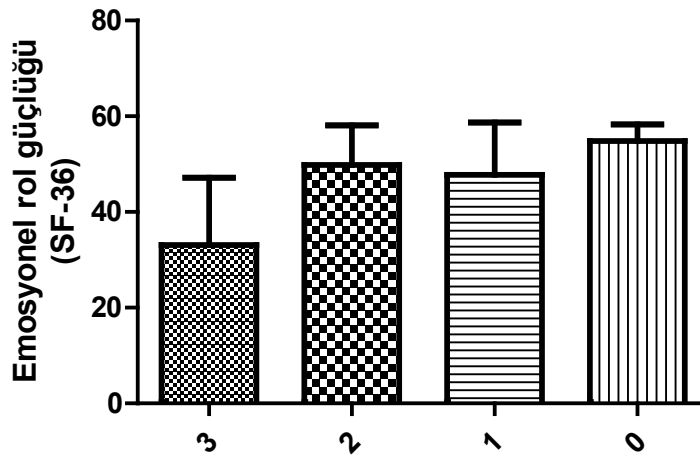
Şekil 4.10. HBS şiddet skalasına göre SF-36 fiziksel rol güçlüğü sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test emosyonel rol güçlüğü sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.191$). (Bkz. şekil 4.11)



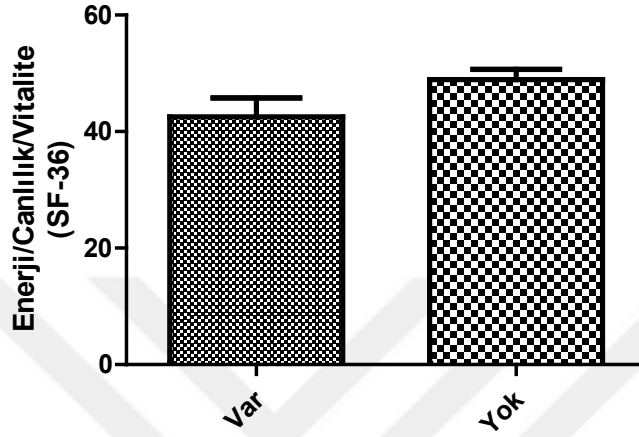
Şekil 4.11. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 testi emosyonel rol güçlüğü ölçümlerinin karşılaştırılması

IRLSSG HBS Şiddet Skalası skoru ile belirlenen HBS şiddetine göre SF-36 test emosyonel rol güçlüğü sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.437$). (Bkz. şekil 4.12)



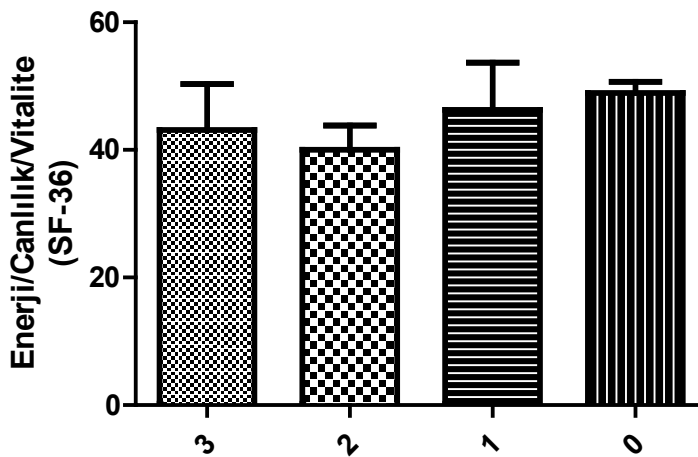
Şekil 4.12. HBS şiddet skalasına göre SF-36 emosyonel rol güçlüğü sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test enerji-canlılık-vitalite sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olmayan hastalarda enerji-canlılık-vitalite skorları daha yüksek olma eğilimindeydi (p:0.085). (Bkz. şekil 4.13)



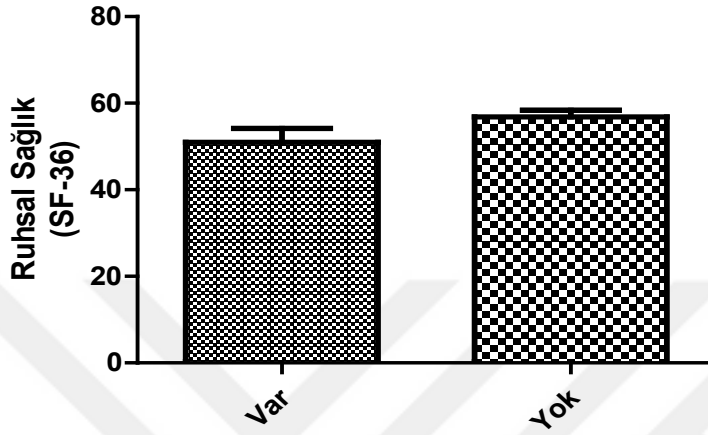
Şekil 4.13. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 enerji-canlılık-vitalite ölçümlerinin karşılaştırılması

HBS şiddet ölçeği ile SF-36 test enerji-canlılık-vitalite sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.270). (Bkz. şekil 4.14)



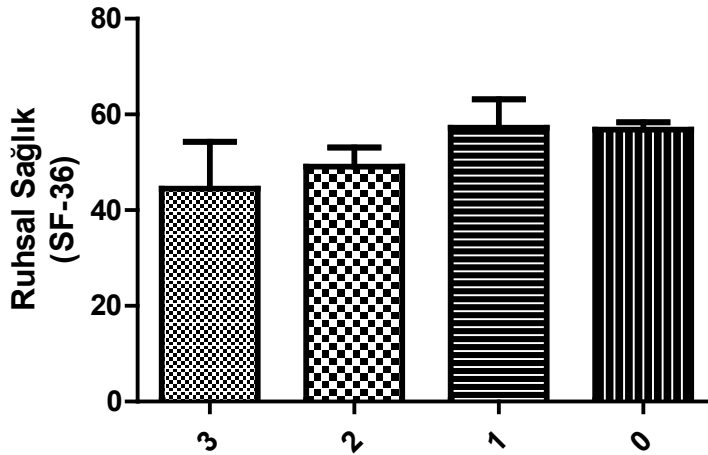
Şekil 4.14. HBS şiddet skalasına göre SF-36 enerji-canlılık-vitalite sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ruhsal sağlık leği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olan hastalarda ruhsal sağlık skorları daha düşük olma eğilimindeydi ($p:0.064$). (Bkz. şekil 4.15)



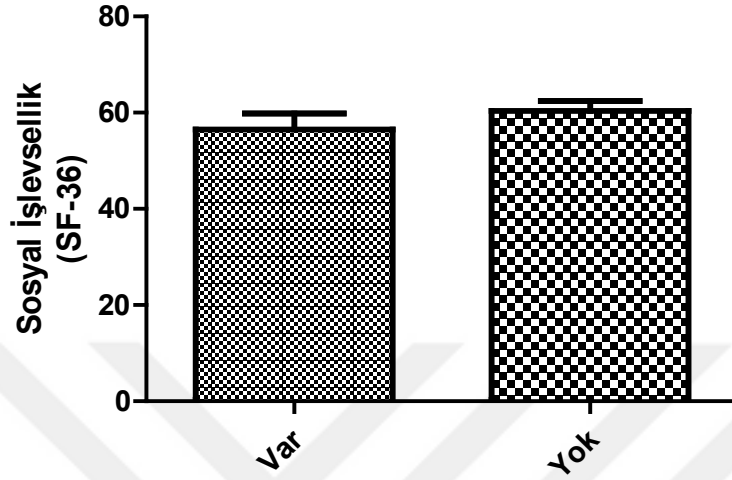
şekil 4.15. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 ruhsal sağlık ölçümlerinin karşılaştırılması

HBS şiddet leği ile SF-36 test ruhsal sağlık leği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.160$). (Bkz. şekil 4.16)



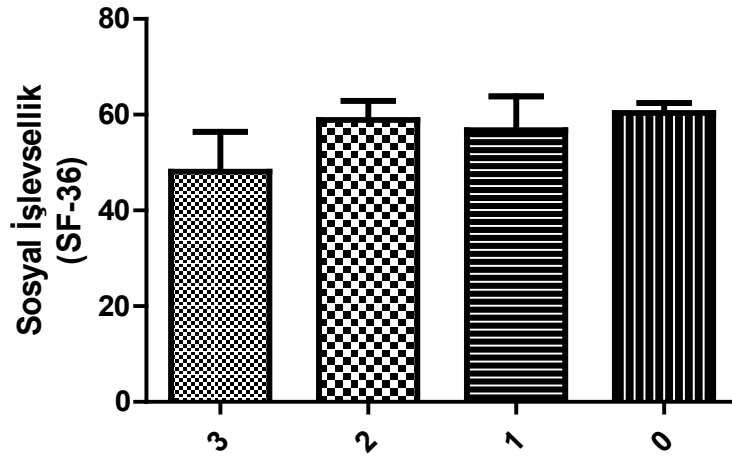
şekil 4.16. HBS şiddet skalasına göre SF-36 ruhsal sağlık sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test sosyal işlevsellik ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.308$). (Bkz. şekil 4.17)



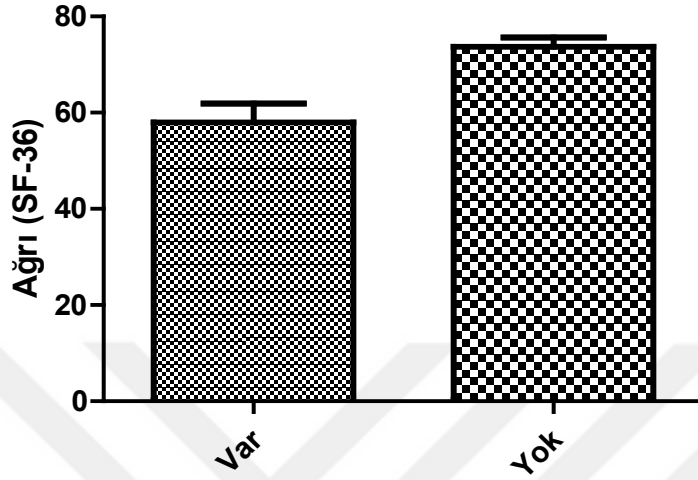
Şekil 4.17. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 sosyal işlevsellik ölçümlerinin karşılaştırılması

HBS şiddet skalası ile SF-36 test sosyal işlevsellik ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.615$). (Bkz. şekil 4.18)



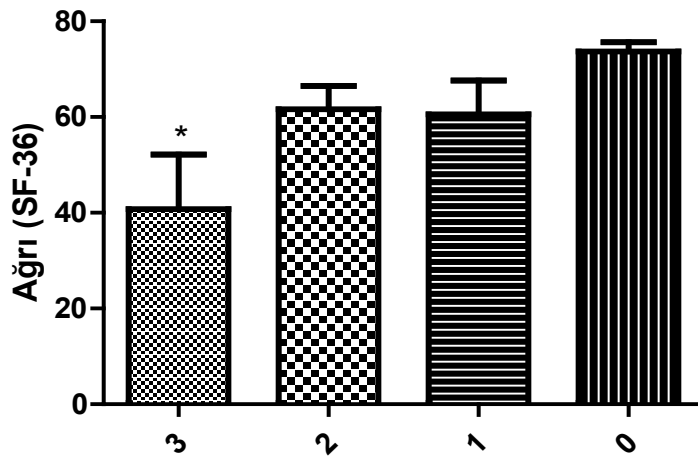
Şekil 4.18. HBS şiddet skalasına göre SF-36 sosyal işlevsellik sonuçlarının değerlendirilmesi

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında, HBS'si olan hastalarda ağrı skoru daha düşüktü ($p<0.001$). (Bkz. şekil 4.19)



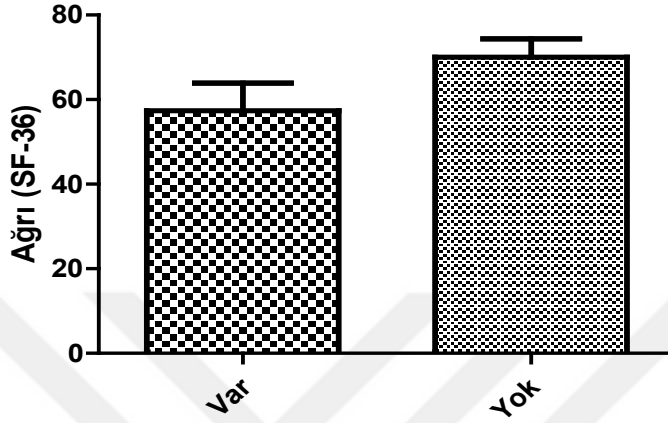
Şekil 4.19. HBS olan ve olmayan hastaların SF-36 testi ağrı ölçümlerinin karşılaştırılması

HBS şiddet skalası ile SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi ($p:0.002$). Post hoc dunn testi yapıldığında ise 3 şiddetinde olan hastalar HBS olmayanlara göre daha düşük ağrı skoruna sahipti (post hoc dunn test <0.05). (Bkz. şekil 4.20)



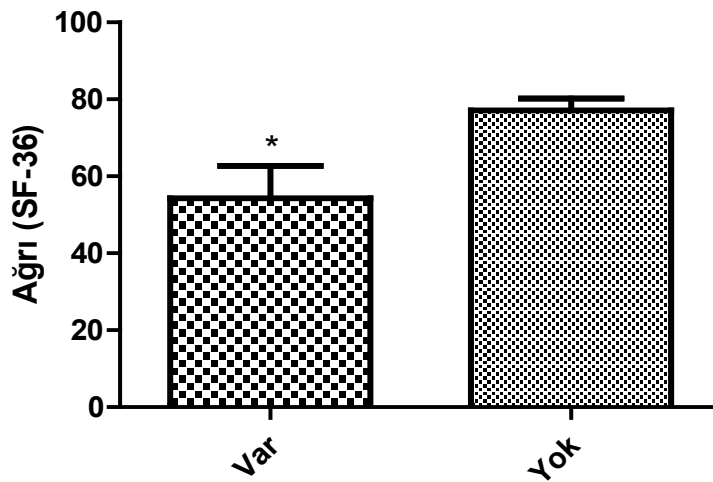
Şekil 4.20. HBS şiddet skalasına göre SF-36 ağrı sonuçlarının değerlendirilmesi

Sertralin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olanların ağrı skorlarının daha düşük olma eğiliminde olduğu görüldü ($p=0.086$). (Bkz. şekil 4.21)



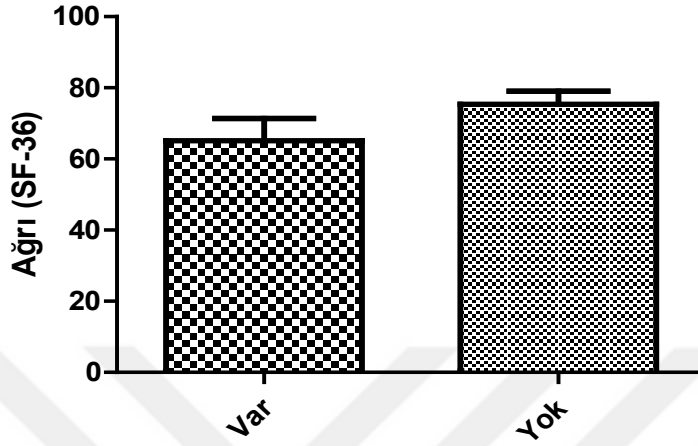
Şekil 4.21. Sertralin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Fluoksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında HBS olanların ağrı skorlarının daha düşük olduğu görüldü ($p=0.013$). (Bkz. şekil 4.22)



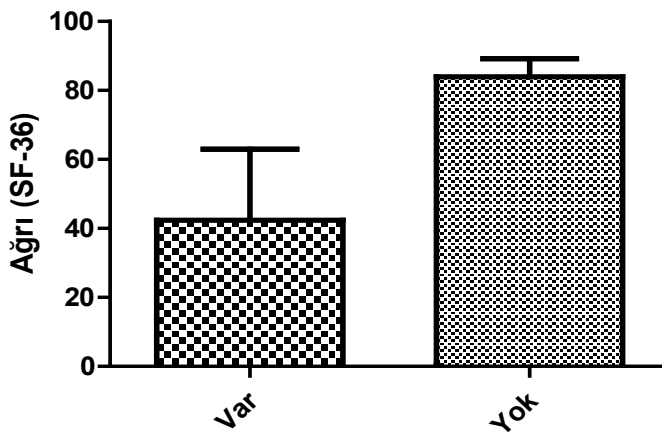
Şekil 4.22. Fluoksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Essitalopram kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.168$). (Bkz. şekil 4.23)



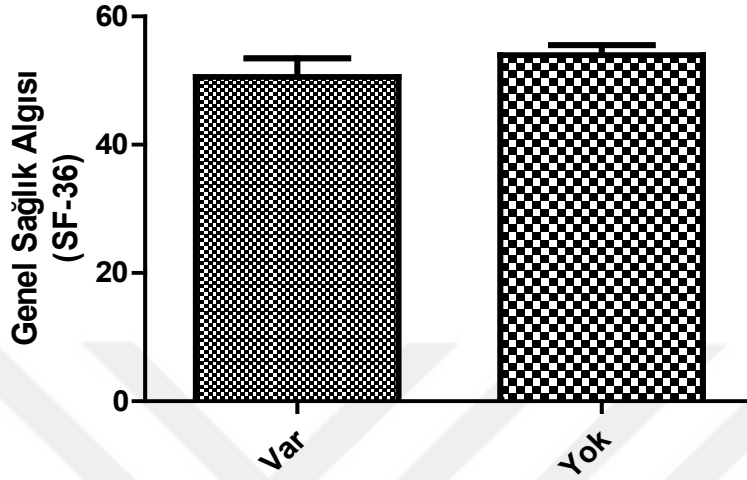
Şekil 4.23. Essitalopram kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

Paroksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olanların ağrı skorlarının daha düşük olma eğiliminde olduğu görüldü ($p=0.083$). (Bkz. şekil 4.24)



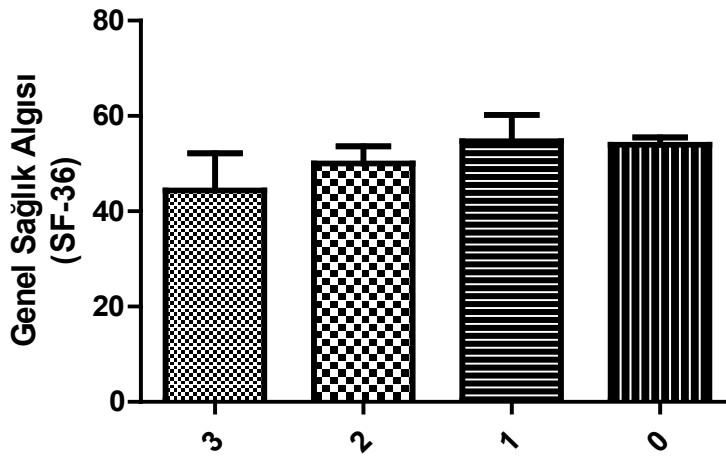
Şekil 4.24. Paroksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 ağrı ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test genel sağlık algısı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.143$). (Bkz. şekil 4.25)



Şekil 4.25. HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 genel sağlık algısı ölçeği sonuçları karşılaştırılması

HBS şiddet skalası ile SF-36 test genel sağlık algısı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0.318$). (Bkz. şekil 4.26)



Şekil 4.26. HBS şiddet skalasına göre SF-36 genel sağlık algısı ölçeği sonuçlarının değerlendirilmesi

4.5. Tedavi uyumunun değerlendirilmesi

Vizit 1’de görüşülen 198 hastadan 189 hastanın vizit 2’si tamamlandı. 19 hastada kontrole geldiğinde, geri kalan 170 hastada ise telefonla Vizit 2 yapıldı. Vizit 2 sonucuna göre 7 hastanın tedaviyi bıraktığı, 5 hastanın antidepresan ilacının değiştirildiği, 15 hastada ise doz arttırıldığı görüldü. Tedavi dozu azaltılan hasta görülmedi. Tedaviyi bırakan 7 hastadan 4 tanesi terapötik etki yeterli olmadığı için, 3 tanesi ise ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktı. Tedaviyi bırakan 7 hastadan 4 tanesi fluoksetin, 2 tanesi essitalopram ve 1 tanesi de sertralin tedavisi almaktaydı. (Bkz. Tablo 4.6)

Tablo 4.6: SSGİ/SNGİ tedavisi alan hastalarda kompliance değerlendirilmesi (n=189)

Antidepresan	n	Tedaviyi bırakanlar (n=7)	Başka bir antidepresana geçenler (n=5)
Essitalopram	61	2	1 (fluoksetine geçilmiş)
Fluoksetin	52	4	2 (essitaloprama geçilmiş)
Fluvoksamin	1	-	-
Paroksetin	18	-	1 (sertraline geçilmiş)
Sertralin	47	1	-
Duloksetin	11	-	1 (sertraline geçilmiş)
Venlafaksin	8	-	-

5. TARTIŞMA

HBS belirgin sirkadiyen ritim gösteren uyku veya uyanıklık sırasında görülebilen yaygın sensorimotor bir hastalıktır. Temel teşhis özelliği hoş olmayan hislere karşılık olarak genellikle bacakları hareket ettirmek için karşı konulmaz bir dürtü olan HBS'nin tanısı klinik değerlendirmeye dayanır. Şikayetlerin istirahatle başlaması ya da kötüleşmesi, hareketle kısmen ya da tamamen iyileşmesi, sirkadiyen özellik taşıması -akşam ve gece saatlerinde yoğunluk göstermesi- tipik özelliklerindendir. HBS tanısı için 2014 yılında revize edilen IRLSSG tanı kriterlerinin tümünün karşılanması gereklidir. Hastalığın klinik olarak derecelendirilmesi için rutin olarak klinik uygulamalarda ve çalışmalarda kullanılan ölçekler arasında IRLSSG HBS Değerlendirme Ölçeği altın standart olarak kabul edilmektedir.

HBS'nin patofizyolojisinde yer alan yolaklar aydınlatılmaya başlanmış olsa da hala açıklığa kavuşturulması gereken birçok mekanizma vardır; demir, dopamin, glutamat, adenosin ve opioid yolakları içeren ayrılmaz bir modelin tam olarak tanımlanması gereklidir. HBS patofizyolojisinde yer aldığı düşünülen genlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan bir meta-analiz MEIS1 geninin HBS için en güçlü genetik risk faktörü olduğunu doğrulamıştır [74]. Tedaviye başlama kriteri hastanın klinik olarak semptomatik olmasıdır. HBS tedavisinde $\alpha 2\delta$ ligandları (gabapentin, gabapentin enacarbil, pregabalin), dopaminerjik ajanlar, benzodiazepinler, opioidler ve demir takviyesi kullanılmaktadır.

HBS etyolojisinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler, nörodejeneratif hastalıklar gibi komorbid durumlara ek olarak birçok ilacın rol oynadığı bilinmektedir. Patofizyolojinin detaylarının aydınlatılması HBS'nin hangi ilaçların kullanımı ile indüklendiği ve HBS tedavisinde kullanılacak olan yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Yapılan araştırmalara göre dopamin dışındaki diğer monoaminlerin, özellikle de serotoninin, patofizyolojik süreçte dahil olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle biz bu tez çalışmasında, presinaptik membranda monoaminerjik nörotransmitterlerin gerilimini inhibe ederek

antidepresan etkilerini oluşturduğu varsayılan [131] SSGİ ve SNGİ grubu antidepresanların kullanımı ile HBS sıklığı, yaşam kalitesi ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

HBS'nin sıklığı beyaz ırktaki yetişkin popülasyonda % 5-15 olarak bildirilmiştir. Asya ve Güney Amerika ise HBS %1.6-2.0 gibi daha düşük prevalansa sahiptir[19-22]. Bizim çalışmamızda ise 198 hastadan 50'sinde (%25) HBS tespit edildi. Sonuçlarımız, SSGİ ve SNGİ grubu ilaçların HBS sıklığını artırdığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda antidepresan kullanmayan kontrol grubunun olmaması nedeniyle SSGİ/SNGİ kullanan hastalarda HBS sıklığı kontrol grubuyla karşılaştırılamamıştır.

Literatürde SSGİ ve SNGİ grubu antidepresan kullanan hastalarda birincil amaç olarak HBS sıklığının araştırıldığı çok az çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda 179 hasta SSGİ grubu ilaç kullanırken, 19 hasta SNGİ grubu ilaç kullanmaktaydı. SSGİ grubu ilaç kullanan 179 hastadan 48'inde (%26) HBS tespit edildi. SNGİ grubu ilaç kullanan 19 hastadan 2'sinde (%10) HBS tespit edildi. SSGİ ve SNGİ grubu ilaçların etki mekanizmalarının farklı olması, HBS sıklığındaki olası farkı açıklayabilir. Ancak çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından olan SNGİ grubu ilaç kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle, SSGİ ve SNGİ grubu ilaç kullanan hastalar arasında HBS sıklığı arasındaki olası fark istatistiksel olarak gösterilememiş olabilir. SSGİ/SNGİ kullanan hasta grupları arasında HBS şiddet ölçeği değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte (p: 0,143), SNGİ grubundaki hastaların IRLSSG skorları daha düşük olma eğilimindeydi. Farklı nörotransmitter yolları üzerinden etki eden bu ilaçlarla ilgili çalışmalar hem HBS etyolojisini hem de hastalık şiddetini belirleyen faktörleri aydınlatmada oldukça yararlı olacaktır. Bu tez çalışmasındaki sonuçların netleştirilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak olan klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HBS sıklığı essitalopram için %30, fluoksetin için %21, sertralin için %28, paroksetin için %28, duloksetin için %9 ve venlafaksin için %13 olarak belirlendi. Essitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, duloksetin ve venlafaksin kullanan hastaların IRLSSG skorları karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde hangi antidepresanların HBS'ye neden olduğu ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır. Baughman ve ark. 1693 kişiyle (n=329 kadın; n=1364 erkek) yaptığı bir çalışmada fluoksetinin kadınlarda, sitalopram, paroksetin ve amitriptilinin ise erkeklerde HBS ile ilişkili bulunmuş; ayrıca antidepresanla ilişkili HBS'nin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [115, 116]. Bununla birlikte çalışmanın tasarımının kesitsel olması, antidepresanı değiştiren veya bırakan hastalar hakkında verilerin eksikliği gibi kısıtlılıkların antidepresan ve HBS'nin başlatılması arasındaki ilişkinin kurulmasını sınırladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tasarımının kesitsel planlanması nedeniyle antidepresan başlanmadan önce IRLSSG skorlarının ölçülmemiş olması bakımından Baughman ve ark. nın çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında, HBS'nin hastanın kullanmakta olduğu SSGİ/SNGİ grubu antidepresanla indüklenip indüklenmediği araştırılmamıştır. Yine SSGİ ve SNGİ grubu ilaçların neden olduğu HBS için yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk günden 3 aya kadar değişen sürelerde mirtazapine bağlı HBS riskini artıran faktörler değerlendirilmiştir. Mirtazapin ile tedavi edilen 181 hastanın toplam 14 hastada IRLSSG kriterlerine göre mirtazapin ile ilişkili HBS (semptomların mirtazapin başlangıcından sonra geliştiği veya şiddetlendiği) olduğu bildirilmiştir. Ancak yazarlar, çalışma dizaynının retrospektif olması nedeniyle potansiyel karıştırıcı faktörlerin çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği sonucuna varmışlardır [117].

Antidepresanlar ve HBS arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, 4 nöroloji kliniğinde alınan 271 hastanın tedavi seyrinin başlangıcında HBS görüldüğü veya semptomların kötüleştiği raporlanmıştır. Bu çalışma ikinci nesil antidepresanlar olarak fluoksetin (n = 25), paroksetin (n = 20), sitalopram (n = 58), sertralin (n = 13), essitalopram (n = 16), venlafaksin (n = 20), duloksetin (n = 41) ve mirtazapin (n = 53) kullanan hastalarda yapılmıştır. Antidepresanlar ve HBS arasındaki ilişki eşlik eden ilaçların kullanımı ile değerlendirildiğinde, mirtazapin kullanan (% 28) daha yaşlı ve polifarmasi görülen hasta grubunda HBS riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Antidepresan tedavisi almadan önce

HBS görülmeyen hastaların 20 (%8) tanesinde antidepresan tedavisi ile ve/veya doz artışı sırasında HBS geliştiği bildirilmiş. Bununla birlikte, yazarlar antidepresanlar arasında HBS riski açısından fark olabileceğini ve doz ile HBS riskinin artabileceğini göstermişlerdir [118] .

Literatürde antidepresanlarla indüklenen HBS ile ilgili olgu raporları da yer almaktadır. Antidepresan kaynaklı HBS, sertralin, sitaloqram, paroksetin, fluoksetin, esitaloqram gibi SSGİ'lar ve tetrasiklik antidepresan mirtazapin ile daha sık bildirilmiştir [120, 121]. Antidepresan kaynaklı HBS mekanizması açık değildir. Dopaminerjik inhibisyon ile birlikte serotonin ve norepinefrinin arttırılması muhtemel mekanizmalar olabilir. Vakaların çoğunda antidepresan dozunun azaltılması veya değiştirilmesi HBS semptomlarının çözülmesine neden olmuştur. Ayrıca antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu kullanımı ile de HBS arasında ilişki bildirilmiştir [123, 124]. Antidepresanlarla indüklenen HBS'nin mekanizmalarının aydınlatılması için deney hayvanlarında yapılacak çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Revet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VigiBase farmakovijilans veritabanından alınan verilere göre 1.027.405 tane antidepresan kullanımı olan vakadan 292.532'ünde (%2,8) hareket bozukluğu bildirilmiştir. Genel olarak tüm hareket türleri için artmış bir oran bulunmuş olmakla birlikte, en yüksek ilişki bruksizmle, en düşük ilişki tiklerle bulunmuştur. Mirtazapin, vortiksetin, amoksapin, fenelzin ve fluvoksamine kıyasla sitaloqram, paroksetin, duloksetin ve mirtazapin kullanımı sırasında daha fazla hareket bozukluğu görülmüştür [132].

Dunvald ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 1 yıl içinde hem bir SSRI hem de bir HBS ilacı reçetelenen toplam 10875 hasta değerlendirilmiş ve 5341 hastada bir HBS ilacı reçetelenmeden önce SSRI reçete edilmiş, 5534 hasta ise önce HBS ilacı reçete edildikten sonra SSRI başlanmıştır. Çalışmada HBS gelişimi ile SSRI kullanımı arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [133].

Sağlık hizmetlerindeki 'hastalık yoktur hasta vardır' anlayışı, hastaların hem biyolojik hem de psikososyal açıdan tam bir iyilik hali hedeflenmesini öngörür.

Bu nedenle ilaç kullanımı sırasında hastanın yaşam kalitesinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda bu açıdan objektif bir değerlendirme yapabilmek için SF-36 test ölçeği kullanılmıştır. HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test fiziksel fonksiyon sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olan hastaların fiziksel fonksiyon skorları daha düşük olma eğilimindeydi. HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test enerji-canlılık-vitalite sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte HBS olmayan hastalarda enerji-canlılık-vitalite skorları daha yüksek olma eğilimindeydi. Bu sonuçlar göstermektedir ki SSGİ ve SNGİ grubu ilaç kullanan hastalarda HBS gelişimi uyku kalitesini, yaşam kalitesini ve hastanın fiziksel konforunu bozarak ilaç tedavisine uyumda negatif bir etki yapma olasılığı taşımaktadır. Bu anlamda SSGİ ve SNGİ kullanan hasta gruplarında hekimler uyanık olmalı, HBS semptomları görülmesi durumunda ekstrapiramidal yan etkilerin daha az görüldüğü tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ruhsal sağlık ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, HBS olan hastalarda ruhsal sağlık skorları daha düşük olma eğilimindeydi. SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlarla yapılan psikiyatrik hastalıklarda tedavi başarısı açısından bu sonuçların daha geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla desteklenmesi önem taşımaktadır.

HBS sınıflaması yapılırken ele alınan ölçeklerden biri ağrı olup olmamasıdır. Yapılan büyük klinik seriler sürekli olarak bu ağrılı RLS alt grubunun RLS hastalarının % 47-%61'ini oluşturduğunu ve klinik olarak daha şiddetli RLS semptomları ile karakterize olduğunu bulmuşlardır [134-136]. Tedavi modeli belirlenirken ilaçlar arasındaki ağrılı tip HBS oluşturma potansiyeli farkının bilinmesi bu anlamda önem taşımaktadır. Fluoksetin kullanan hastalar arasında HBS olan ve olmayan hastalarda SF-36 test ağrı ölçeği sonuçları karşılaştırıldığında HBS olanların ağrı skorlarının daha düşük olduğu görüldü. Ağrı-HBS patofizyolojik yolların ilişkileri ve serotonin-ağrı ilişkisi nedeniyle SSGİ/SNGİ'ler SF-36'nın ağrı ile ilgili verileri etkilemiş olabilir. Fluoksetin alt

grubunda ağrı için anlamlılığın devam etmesi ise, hem fluoksetin grubunda hasta sayısının yeterli olmasından kaynaklı olabilir. Bu sonuçların ağrılı tip HBS görülen hastalarda antidepresan seçiminde göz önünde bulundurulması için, daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlar günümüzde en sık kullanılan ilaç gruplarındandır. Bu ilaçların sık görülen ekstrapiramidal yan etkilerinden olan HBS kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen, tedavi uyumunu azaltabilen bir sensorimotor bozukluktur. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçların daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalarla doğrulanması ve SSGİ/SNGİ'lerle indüklenen HBS'ye neden olan yolların deney hayvanlarında yapılacak çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

6. ÖZET

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ) ve serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNGİ) en sık reçetelenen antidepresan grupları arasında yer alır. Huzursuz bacaklar sendromu sıklıkla tanı almayan sensorimotor bir bozukluktur. Her ne kadar literatür antidepresan kullanıcılarında HBS oranı hakkında yeterli bilgi sağlamasa da, birçok olgu raporu SSGİ / SNGİ'lerin HBS'yi indüklediğini önermektedir. Bu tez çalışmasının amaçları; (1) HBS'nin sıklığını, (2) HBS'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini ve, (3) HBS için risk faktörlerini SSGİ / SNGİ ile tedavi edilen hastalarda araştırmaktır.

Bir aydır SSGİ / SNGİ ile tedavi edilen psikiyatrik poliklinik hastalarında Mart 2019'dan Ocak 2020'ye kadar prospektif bir gözlemsel çalışma yürüttük. HBS semptomları IRLSSG ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi SF-36 ölçeği ile belirlendi

Tüm örnekleme, IRLSSG'ye göre HBS sıklığı %25.2'ydı. Essitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin, duloksetin ve venlafaksin ile tedavi edilen hastalarda HBS oranları sırasıyla %29.5, %21.2, %27.7, %27.8, %9.1 ve %12.5'ti. HBS'li hastalarda, SF-36'nın ağrı alt ölçeğindeki puanı daha yüksekti. Ancak fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, canlılık, mental sağlık, emosyonel rol, sosyal fonksiyon ve genel sağlık alt ölçekleri açısından farklılık yoktu.

Bu tez çalışması, SSGİ / SNGİ kullanıcıları arasında HBS sıklığının değiştiğini göstermektedir. Ek olarak, HBS'nin bulunması SF-36'nın ağrı alt ölçeğini belirgin olarak etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: huzursuz bacak sendromu, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleri, yaşam kalitesi

7. ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) are among the most prescribed antidepressants classes. Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder which is often under-diagnosed. Although the literature not provides a reliable information about the rate of RLS in antidepressant users, several case reports have suggested that SSRI / SNRI could induce RLS. The aims of this thesis study were to investigate; (1) the frequency of RLS, (2) the effects of RLS on quality of life and, (3) the risk factors for RLS in patients treated with SSRI / SNRI.

We conducted a prospective observational study from March 2019 to January 2020 in psychiatric outpatients who treated with SSRI / SNRI for a month. RLS symptoms were evaluated with the International RLS Study Group's standardized questionnaire (IRLSSG). Health quality was assessed by SF-36 scale.

In the total sample, the frequency of RLS according to IRLSSG was 25.2%. The rates of RLS in patients treated with escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, duloxetine and venlafaxine were 29.5%, 21.2%, 27.7%, 27.8, 9.1% and 12.5%, respectively. Pain subscale score of SF-36 was higher in patients with RLS. However, there were no differences in terms of physical functioning, role physical, vitality, mental health, role emotional, social functioning and general health subscales.

This thesis study demonstrates that the frequency of RLS varied among the SSRI / SNRI users. Additionally, RLS occurrence may significantly influence the pain subdomain of SF-36 of patients treated SSRI / SNRI.

Keywords: RLS, SSRI, SNRI, quality of life

8. KAYNAKLAR

1. Poluzzi, E., et al., *Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(12): p. 2095-101.
2. Chokroverty, S., *Editor's corner: restless legs syndrome, a common disease uncommonly diagnosed*. Sleep Med, 2003. **4**(2): p. 91-3.
3. Nakai, S., et al., *Diminished catalepsy and dopamine metabolism distinguish aripiprazole from haloperidol or risperidone*. Eur J Pharmacol, 2003. **472**(1-2): p. 89-97.
4. Hawthorne, J.M. and C.F. Caley, *Extrapyramidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants*. Ann Pharmacother, 2015. **49**(10): p. 1136-52.
5. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study*. Arch Intern Med, 2005. **165**(11): p. 1286-92.
6. Ferre, S., et al., *New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome*. Neuroscientist, 2019. **25**(2): p. 113-125.
7. Ferré, S., et al., *New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome*. Neuroscientist, 2019. **25**(2): p. 113-125.
8. Montplaisir, J., et al., *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria*. Mov Disord, 1997. **12**(1): p. 61-5.
9. Saletu, B., et al., *Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole*. Neuropsychobiology, 2000. **41**(4): p. 181-189.
10. Coccagna, G., et al., *Restless legs syndrome: an historical note*. Sleep Med, 2004. **5**(3): p. 279-83.

11. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance*. Sleep medicine, 2014. **15**(8): p. 860-873.
12. Montplaisir, J., et al., *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1997. **12**(1): p. 61-65.
13. Ferri, R., et al., *Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: comparison between the periodicity index and the PLMS index*. Sleep medicine, 2013. **14**(3): p. 293-296.
14. Garcia-Borreguero, D., et al., *Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease)*. Sleep, 2013. **36**(7): p. 1101-1109.
15. Group, I.R.L.S.S., *Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome*. Sleep medicine, 2003. **4**(2): p. 121-132.
16. Fulda, S. and T.C. Wetter, *Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies*. Brain, 2007. **131**(4): p. 902-917.
17. Allen, R.P. and C.J. Earley, *Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale*. Sleep medicine, 2001. **2**(3): p. 239-242.
18. Kohnen, R., et al., *Rating of daytime and nighttime symptoms in RLS: validation of the RLS-6 scale of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease*. Sleep medicine, 2016. **20**: p. 116-122.

19. Castillo, P.R., et al. *Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
20. Nomura, T., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2008. **23**(16): p. 2363-2369.
21. Cho, S.-J., et al., *Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders*. *Sleep*, 2009. **32**(8): p. 1069-1076.
22. Chen, N.H., et al., *The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults*. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2010. **64**(2): p. 170-178.
23. Manconi, M., et al., *When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS Study Group*. *Sleep Medicine Reviews*, 2012. **16**(4): p. 297-307.
24. Sander, H.H., et al., *Prevalence and quality of life and sleep in children and adolescents with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease*. *Sleep medicine*, 2017. **30**: p. 204-209.
25. Allen, R.P., et al., *The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia*. *American journal of hematology*, 2013. **88**(4): p. 261-264.
26. Yang, X., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in individuals with migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Neurological Sciences*, 2018. **39**(11): p. 1927-1934.
27. Mucsi, I., et al., *Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. **19**(7): p. 1815-1822.

28. Trenkwalder, C., et al., *Restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept*. Neurology, 2016. **86**(14): p. 1336-1343.
29. Szentkirályi, A., et al., *Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies*. Neurology, 2014. **82**(22): p. 2026-2033.
30. Chen, S.J., et al., *Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis*. Sleep Med Rev, 2018. **40**: p. 43-54.
31. Gupta, R., et al., *Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment*. Acta Neurologica Scandinavica, 2016. **133**(5): p. 320-329.
32. Wesström, J., et al., *Pre-pregnancy restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease) is associated with perinatal depression*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2014. **10**(05): p. 527-533.
33. Ramirez, J., et al., *Is preeclampsia associated with restless legs syndrome?* Sleep medicine, 2013. **14**(9): p. 894-896.
34. Li, Y., et al., *Prospective study of restless legs syndrome and total and cardiovascular mortality among women*. Neurology, 2018. **90**(2): p. e135-e141.
35. Berger, K., et al., *Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population—the MEMO-Study*. Journal of neurology, 2002. **249**(9): p. 1195-1199.
36. Kim, K.W., et al., *Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population—results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging*. Journal of sleep research, 2010. **19**(1-Part-I): p. 87-92.
37. Högl, B. and A. Stefani, *Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations*. Movement Disorders, 2017. **32**(5): p. 669-681.

38. Godau, J., et al., *Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2008. **23**(8): p. 1184-1187.
39. Earley, C.J., et al., *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. Neurology, 2000. **54**(8): p. 1698-1700.
40. Earley, C.J., et al., *Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease)*. Sleep medicine, 2014. **15**(11): p. 1288-1301.
41. Wilkinson, N. and K. Pantopoulos, *The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models*. Frontiers in pharmacology, 2014. **5**: p. 176.
42. Anderson, G.J. and D.M. Frazer, *Current understanding of iron homeostasis*. The American journal of clinical nutrition, 2017. **106**(suppl_6): p. 1559S-1566S.
43. Connor, J.R., et al., *Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology*. Sleep medicine, 2017. **31**: p. 61-70.
44. Connor, J.R., et al., *Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome*. Brain, 2011. **134**(4): p. 959-968.
45. Ashraf, A., M. Clark, and P.-W. So, *The aging of iron man*. Frontiers in aging neuroscience, 2018. **10**: p. 65.
46. Simpson, I.A., et al., *A novel model for brain iron uptake: introducing the concept of regulation*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015. **35**(1): p. 48-57.
47. McCarthy, R.C. and D.J. Kosman, *Iron transport across the blood–brain barrier: development, neurovascular regulation and cerebral amyloid angiopathy*. Cellular and molecular life sciences, 2015. **72**(4): p. 709-727.

48. Nnah, I.C. and M. Wessling-Resnick, *Brain iron homeostasis: a focus on microglial iron*. Pharmaceuticals, 2018. **11**(4): p. 129.
49. Gonzalez-Latapi, P. and R. Malkani, *Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. **19**(8): p. 54.
50. Connor, J.R., et al., *Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome*. Brain, 2009. **132**(9): p. 2403-2412.
51. Unger, E.L., et al., *Dopamine D2 receptor expression is altered by changes in cellular iron levels in PC12 cells and rat brain tissue*. The Journal of nutrition, 2008. **138**(12): p. 2487-2494.
52. Allen, R.P., et al., *Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyldopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis*. Sleep medicine, 2009. **10**(1): p. 123-128.
53. Allen, R.P., *Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology*. Sleep medicine clinics, 2015. **10**(3): p. 207-214.
54. Magalhães, S.C., et al., *Transcranial magnetic stimulation for evaluation of motor cortical excitability in restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease*. Sleep medicine, 2015. **16**(10): p. 1265-1273.
55. Lanza, G., et al., *Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation*. Sleep medicine reviews, 2015. **19**: p. 39-50.
56. Heide, A., et al., *Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients*. Brain stimulation, 2014. **7**(5): p. 636-642.
57. Jung, K.-Y., et al., *Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction?* Sleep medicine, 2011. **12**(4): p. 416-421.

58. Ferré, S., et al., *New insights into the neurobiology of restless legs syndrome*. The Neuroscientist, 2019. **25**(2): p. 113-125.
59. Yepes, G., et al., *Targeting hypersensitive corticostriatal terminals in restless legs syndrome*. Annals of neurology, 2017. **82**(6): p. 951-960.
60. Ferré, S., et al., *Essential control of the function of the striatopallidal neuron by pre-coupled complexes of adenosine A2A-dopamine D2 receptor heterotetramers and adenylyl cyclase*. Frontiers in pharmacology, 2018. **9**: p. 243.
61. Ferré, S., et al., *Pivotal role of adenosine neurotransmission in restless legs syndrome*. Frontiers in neuroscience, 2018. **11**: p. 722.
62. Kumamoto, E., K. Mizuta, and T. Fujita, *Opioid Actions in Primary-Afferent Fibers—Involvement in Analgesia and Anesthesia*. Pharmaceuticals, 2011. **4**(2): p. 343-365.
63. Gupta, R., R. Ali, and R. Ray, *Willis-Ekbom disease/restless legs syndrome in patients with opioid withdrawal*. Sleep medicine, 2018. **45**: p. 39-43.
64. Walters, A.S., et al., *Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome?: A pilot post-mortem study*. Journal of the neurological sciences, 2009. **279**(1-2): p. 62-65.
65. Youdim, M.B., *Brain iron deficiency and excess; cognitive impairment and neurodegeneration with involvement of striatum and hippocampus*. Neurotoxicity research, 2008. **14**(1): p. 45-56.
66. Hawes, S.L., et al., *Long-term plasticity of corticostriatal synapses is modulated by pathway-specific co-release of opioids through κ -opioid receptors*. The Journal of physiology, 2017. **595**(16): p. 5637-5652.
67. Campos-Jurado, Y., et al., *Regional differences in mu-opioid receptor-dependent modulation of basal dopamine transmission in rat striatum*. Neuroscience letters, 2017. **638**: p. 102-108.

68. Winkelmann, J., et al., *Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients*. Sleep, 2000. **23**(5): p. 1-6.
69. Xiong, L., et al., *Canadian restless legs syndrome twin study*. Neurology, 2007. **68**(19): p. 1631-1633.
70. Desai, A.V., et al., *Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study*. Twin Research and Human Genetics, 2004. **7**(6): p. 589-595.
71. Mathias, R.A., et al., *Segregation analysis of restless legs syndrome: possible evidence for a major gene in a family study using blinded diagnoses*. Human heredity, 2006. **62**(3): p. 157-164.
72. Zimprich, A., *Phenocopies in families with essential tremor and restless legs syndrome challenge Mendelian laws. Epigenetics might provide answers*. Parkinsonism & related disorders, 2012. **18**(6): p. 711-716.
73. Jiménez-Jiménez, F.J., et al., *Genetics of restless legs syndrome: an update*. Sleep medicine reviews, 2018. **39**: p. 108-121.
74. Schormair, 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*. The Lancet Neurology, 2017. **16**(11): p. 898-907.
75. Yang, Q., et al., *Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population*. Sleep medicine, 2011. **12**(8): p. 800-804.
76. Catoire, H., et al., *Restless legs syndrome-associated MEIS1 risk variant influences iron homeostasis*. Annals of neurology, 2011. **70**(1): p. 170-175.
77. Silver, N., R. Allen, and C. Earley. *MEIS1 as a potential mediator of the RLS-iron pathology*. in *Sleep*. 2010. AMER ACAD SLEEP MEDICINE ONE WESTBROOK CORPORATE CTR, STE 920, WESTCHESTER

78. Stefansson, H., et al., *A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(7): p. 639-647.
79. DeAndrade, M.P., et al., *Motor restlessness, sleep disturbances, thermal sensory alterations and elevated serum iron levels in Btd9 mutant mice*. Human molecular genetics, 2012. **21**(18): p. 3984-3992.
80. Freeman, A., et al., *Sleep fragmentation and motor restlessness in a Drosophila model of Restless Legs Syndrome*. Current Biology, 2012. **22**(12): p. 1142-1148.
81. Winkelmann, J., et al., *Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)* §. Movement Disorders, 2018. **33**(7): p. 1077-1091.
82. Garcia-Borreguero, D., et al., *Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study*. Neurology, 2010. **74**(23): p. 1897-1904.
83. Garcia-Borreguero, D., et al., *Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study*. Neurology, 2002. **59**(10): p. 1573-1579.
84. Micozkadioglu, H., et al., *Gabapentin versus levodopa for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: an open-label study*. Renal failure, 2004. **26**(4): p. 393-397.
85. Kim, E.S. and E.D. Deeks, *Gabapentin enacarbil: a review in restless legs syndrome*. Drugs, 2016. **76**(8): p. 879-887.
86. Kushida, C., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS*. Neurology, 2009. **72**(5): p. 439-446.
87. Lee, D.O., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with*

restless legs syndrome. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2011. **7**(03): p. 282-292.

88. Lal, R., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome*. Clinical neuropharmacology, 2012. **35**(4): p. 165-173.

89. Van Meter, S.A., et al., *Dose response of gabapentin enacarbil versus placebo in subjects with moderate-to-severe primary restless legs syndrome*. CNS drugs, 2012. **26**(9): p. 773-780.

90. Garcia-Borreguero, D., et al., *Reduced response to gabapentin enacarbil in restless legs syndrome following long-term dopaminergic treatment*. Sleep medicine, 2019. **55**: p. 74-80.

91. Ahmed, M., et al., *Effect of gabapentin enacarbil on individual items of the international restless legs study group rating scale and post-sleep questionnaire in adults with moderate-to-severe primary restless legs syndrome: pooled analysis of 3 randomized trials*. Clinical therapeutics, 2016. **38**(7): p. 1726-1737. e1.

92. Bockbrader, H.N., et al., *A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin*. Clinical pharmacokinetics, 2010. **49**(10): p. 661-669.

93. Griffin, E. and J.N. Brown, *Pregabalin for the treatment of restless legs syndrome*. Annals of Pharmacotherapy, 2016. **50**(7): p. 586-591.

94. Garcia-Borreguero, D., et al., *Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome*. Sleep, 2014. **37**(4): p. 635-643.

95. Allen, R.P., et al., *Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(7): p. 621-631.

96. Högl, B., et al., *Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome*. Sleep medicine, 2011. **12**(4): p. 351-360.
97. Inoue, Y., et al., *Efficacy and safety of rotigotine in Japanese patients with restless legs syndrome: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study*. Sleep medicine, 2013. **14**(11): p. 1085-1091.
98. Garcia-Borreguero, D., et al., *Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study*. Current medical research and opinion, 2016. **32**(1): p. 77-85.
99. Cornelius, J.R., et al., *Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study*. Sleep, 2010. **33**(1): p. 81-87.
100. García-Borreguero, D., et al., *Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine–International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute*. Sleep medicine, 2007. **8**(5): p. 520-530.
101. Giorgi, L., A. Asgharian, and B. Hunter, *Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores ≥ 24 : efficacy and tolerability in a 26-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by a 40-week open-label extension*. Clinical therapeutics, 2013. **35**(9): p. 1321-1336.
102. Trenkwalder, C., et al., *Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(7): p. 595-604.
103. Dinkins, M.-L., P. Lallemand, and S. Clemens, *Long-term treatment with dopamine D3 receptor agonists induces a behavioral switch that can be rescued by blocking the dopamine D1 receptor*. Sleep medicine, 2017. **40**: p. 47-52.

104. Aurora, R.N., et al., *The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. Sleep, 2012. **35**(8): p. 1039-1062.
105. Peled, R. and P. Lavie, *Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1987. **50**(12): p. 1679-1681.
106. Carlos, K., et al., *Benzodiazepines for restless legs syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**: p. Cd006939.
107. Roshi, et al., *A Prospective, Randomized, Open-Label Study Comparing the Efficacy and Safety of Clonazepam versus Nortriptyline on Quality of Life in 40+ Years old Women Presenting with Restless Leg Syndrome*. J Midlife Health, 2018. **9**(3): p. 135-139.
108. Walters, A.S., et al., *Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo*. Sleep, 1993. **16**(4): p. 327-332.
109. Trenkwalder, C., et al., *Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment*. Sleep medicine, 2017. **31**: p. 78-85.
110. Silber, M.H., et al. *The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2018. Elsevier.
111. Gonzalez-Latapi, P. and R. Malkani, *Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2019. **19**(8): p. 54.
112. Allen, R.P., et al., *Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report*. Sleep medicine, 2018. **41**: p. 27-44.

113. Earley, C.J., *Clinical practice. Restless legs syndrome*. N Engl J Med, 2003. **348**(21): p. 2103-9.
114. Ryan, M. and J.T. Slevin, *Restless legs syndrome*. American journal of health-system pharmacy, 2006. **63**(17): p. 1599-1612.
115. Baughman, K.R., C.C. Bourguet, and S.K. Ober, *Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome*. Movement disorders, 2009. **24**(7): p. 1054-1059.
116. Kang, S.G., et al., *Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2010. **25**(5): p. 397-403.
117. Kim, S.W., et al., *Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome*. Hum Psychopharmacol, 2008. **23**(7): p. 615-20.
118. Nemeroff, C.B., et al., *Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review*. Journal of psychiatric research, 2006. **40**(1): p. 1-21.
119. Dimmitt, S.B. and G.J. Riley, *Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms*. Archives of internal medicine, 2000. **160**(5): p. 712-712.
120. Terao, T., et al., *Restless legs syndrome induced by lithium*. Biological psychiatry, 1991. **30**(11): p. 1167-1170.
121. Chopra, A., D. SAAD PENDERGRASS, and J.M. Bostwick, *Mirtazapine-induced worsening of restless legs syndrome (RLS) and ropinirole-induced psychosis: challenges in management of depression in RLS*. Psychosomatics (Washington, DC), 2011. **52**(1): p. 92-94.
122. Prospero-Garcia, K.A., et al., *Fluoxetine-mirtazapine interaction may induce restless legs syndrome: report of 3 cases from a clinical trial*. The Journal of clinical psychiatry, 2006. **67**(11): p. 1820-1820.

123. Michopoulos, I., et al., *Restless legs syndrome associated with the combined use of quetiapine and venlafaxine*. Journal of clinical psychopharmacology, 2014. **34**(1): p. 159-161.
124. Chang, C.-C., et al., *Does domperidone potentiate mirtazapine-associated restless legs syndrome?* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2006. **30**(2): p. 316-318.
125. Pae, C., et al., *Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine-associated restless legs syndrome?* Psychiatry and clinical neurosciences, 2004. **58**(6): p. 669-670.
126. Amerikan Psikiyatri, B.i. and E.r. K ro lu, *DSM - IV - TR tanı  l  tleri başvuru elkitabı*. 2005, Ankara: Hekimler Yayın Birli i.
127. Kocyigit, H., *Kisa Form-36 (KF-36) nin Turkce versiyonunun guvenirligi ve gercekrlili i.[Validity and reliability of Turkish version of SF-36]*. J Drug Ther, 1999. **12**: p. 102-106.
128. Filiz, M.B. and T.  akir, *Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria*. Turk Osteoporoz Dergisi, 2015. **21**(2).
129. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep medicine, 2003. **4**(2): p. 101-119.
130. Hening, W., et al. *The international RLS study group rating scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome*. in *Neurology*. 2001. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
131. Stahl, S.M. and S.M. Stahl, *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2013: Cambridge university press.

132. Revet, A., et al., *Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database*. BMC psychiatry, 2020. **20**(1): p. 1-13.
133. Dunvald, A.-C.D., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of restless legs syndrome: a symmetry analysis*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2020: p. 1-4.
134. Teive, H.A., R.P. Munhoz, and E.R. Barbosa, *Professor Karl-Axel Ekbom and restless legs syndrome*. Parkinsonism & related disorders, 2009. **15**(4): p. 254-257.
135. Karroum, E.G., et al., *Painful restless legs syndrome*. The Clinical Journal of Pain, 2015. **31**(5): p. 459-466.
136. Cho, Y.W., et al., *Prevalence and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome with painful symptoms*. Sleep Medicine, 2015. **16**(6): p. 775-778.

9. EKLER

EK-1: Olgu Rapor Formu-1

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri ile indüklenen ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin yaşam kalitesi, tedaviye uyum üzerindeki etkilerinin ve risk faktörlerinin araştırılması

OLGU RAPOR FORMU 1

HASTA KODU:		Tarih:
VİZİT 1 (İlk rutin kontrol, 2. Ay kontrolü)		☐ Evet ☐ Hayır
1.1.	İlk rutin kontrole (2. Ay kontrolü) gelen hasta <u>çözümlenme</u> uygun mu?	☐ Evet ☐ Hayır
1.2.	<u>Çözümlenme</u> kriterlerine uygun olan hasta, BGO'yu okuduktan sonra olur verdi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
1.3.	Hastaya ait demografik bilgiler kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
1.4.	<u>Ekstrapiramidal semptomlar</u> ve bu semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Genel sağlık ölçüğü uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Yaşam kalitesi ölçüğü uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. UKU yan etkiler ölçüğü uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	d. Barnes akatizi ölçüğü uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	e. Huzursuz bacak sendromu ölçüğü uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	f. Bıraksızın sorgulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
1.5.	<u>Ekstrapiramidal semptomlarla ilgili risk faktörleri</u> değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Kullanılan psikotrop ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. Psikiyatrik hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	d. Diğer hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır

Doküman Adı: Versiyon 3

Doküman Tarihi: 05.09.2018

HASTA KODU:		Tarih:
VİZİT 2		☐ Evet ☐ Hayır
2.1.	Hasta 2. rutin kontrolüne (4. Ay kontrolü) geldi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
2.2.	Ekstrapiramidal semptomlar ve bu semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
Kontrol edilen hastalar	2.2.1. Ekstrapiramidal semptomlar değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Bruksizm sorgulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Barnes akatizi ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. Huzursuz bacak sendromu ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	d. UKU yan etkiler ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	2.2.2. Ekstrapiramidal semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	2.2.3. Ekstrapiramidal semptomlarla ilgili risk faktörleri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Kullanılan psikotrop ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. Psikiyatrik hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
d. Diğer hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır	
Telefon görüşmesi yapılan hastalar	2.2.1. Ekstrapiramidal semptomlar değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Bruksizm sorgulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	2.2.2. Ekstrapiramidal semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	2.2.3. Ekstrapiramidal semptomlarla ilgili risk faktörleri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Kullanılan psikotrop ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. Psikiyatrik hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	d. Diğer hastalıklar kaydedildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır

EK-2: Olgu rapor formu-2

I

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri ile indüklenen ekstrapiramidal sistem yan etkilerin yaşam kalitesi, tedaviye uyum üzerindeki etkilerinin ve risk faktörlerinin araştırılması

OLGU RAPOR FORMU 2

HASTA KODU:		
VİZİTİ (İlk rutin kontrol, 2. Ay kontrolü)		Tarih:
1.1	Daha önceki poliklinik başvurusunda SSRI/SNRI başlanmış hastalar arasından içleme-dışlama kriterlerine uygun olanların seçilmesi:	
	İçleme kriterleri:	
	Hasta 18-75 yaş aralığında mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastanın anksiyete bozukluğu var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastanın depresif bozukluğu var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastanın obsesif kompulsif bozukluğu var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Dışlama kriterleri:	
	Hasta 18 yaşından küçük mü?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hasta 75 yaşından büyük mü?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastanın bipolar bozukluğu var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastada şizofreni ve diğer psikotik bozukluklardan biri var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hastanın demansı var mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	Hasta elektrokonvülsif tedavi alıyor mu?	☐ Evet ☐ Hayır
	1.2	İçleme-Dışlama kriterlerini sağlayan hastaların çalışma konusunda bilgilendirilmesi:
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuduktan sonra hasta olur verdi mi?		☐ Evet ☐ Hayır

1

1.3 Demografik bilgiler	
Doğum Tarihi (gün/ay/yıl): / /	Yaş:
Boy:	BMI:
Kilo:	
Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek	Medeni hali: ☐ Bekâr ☐ Evli ☐ Boşanmış
Eğitim: ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite	Çalışma durumu: ☐ Çalışıyor ☐ Çalışmıyor Mesleği:
Sigara kullanımı: 0- yok 1- var (..... adet/ gün)	
Alkol kullanımı: 0- yok 1- var (Miktar:)	
Madde kullanımı: 0- yok 1- var (Açıklama:)	

1.4	Ekstapiramidal semptomlar ve bu semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi:
a. Genel sağlık ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
b. Yaşam kalitesi ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
c. UKU yan etkiler ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
d. Barnes akatizi ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
e. Huzursuz bacak sendromu ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
f. Bruksizm var mı?	☐ Var ☐ yok
g. Bruksizm varsa SSRI/SNRI tedavisi ile ilişkisi var mı?	☐ İlaç tedavisine başlamadan önce de vardı ☐ İlaç tedavisine başladıktan sonra oldu ☐ yok

1.5	Ekstrapiramidal semptomlarla ilgili risk faktörleri:				
	a.Kullanılan psikotrop ilaçlar				
	Adı	Günlük dozu	Günde kaç kez uygulandığı	Tedavinin başlangıç tarihi	Tanı
	b.Kullanılan diğer ilaçlar				
	Adı	Günlük dozu	Günde kaç kez uygulandığı	Tedavinin başlangıç tarihi	Tanı
c.Psikiyatrik öykü (daha önce alınan tedaviler):					
d.Diğer hastalıklar:					

HASTA KODU:		
VİZİT2 (ikinci rutin kontrol, 4. Ay kontrolü)		Tarih:
2.1	Görüşme şekli	☐ Kontrole geldiğine ☐ Telefonla
2.2	Ekstrapiramidal semptomlar ve bu semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
Kontrole gelen hastalar	2.2.1. Kontrole gelen hastalarda ekstrapiramidal semptomlar değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. Bruksizm sorgulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	b. Barnes akatizi ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	c. Huzursuz bacak sendromu ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	d. UKU yan etkiler ölçeği uygulandı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
	2.2.2. Kontrole gelen hastalarda ekstrapiramidal semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır
	a. SSRI/SNRI tedavisine devam ediyor mu?	☐ Evet ☐ Tedaviyi bıraktı
	a.a. Tedaviyi bıraktıysa, neden bıraktı?	☐ İlacın etkisi olmadığı için ☐ Yan etkiler nedeniyle ☐ Diğer:
	a.b. Tedaviyi yan etkiler nedeniyle bıraktıysa, hangi yan etkiler nedeniyle bıraktı?	☐ Ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle <u>EPS van etkiler:</u> ☐ Diğer yan etkiler nedeniyle <u>Diğer van etkiler:</u>
	a.c. Vizit 1’ de kaydedilen ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:	
İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:	
İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:	

Telefon görüşmesi yapılan hastalar	2.2.1. Telefon görüşmesi yapılan hastalarda ekstrapiramidal semptomlar değerlendirildi mi?	☐ Evet	☐ Hayır
	a. Bruksizm sorgulandı mı?	☐ Evet	☐ Hayır
	2.2.2. Ekstrapiramidal semptomların tedaviye uyum üzerindeki etkileri değerlendirildi mi?	☐ Evet	☐ Hayır
	a. SSRI/SNRI tedavisine devam ediyor mu?	☐ Evet ☐ Tedaviyi bıraktı	
	a.a. Tedaviyi bıraktıysa, neden bıraktı?	☐ İlacın etkisi olmadığı için ☐ Yan etkiler nedeniyle ☐ Diğer: 	
	a.b. Tedaviyi yan etkiler nedeniyle bıraktıysa, hangi yan etkiler nedeniyle bıraktı?	☐ Ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle <u>EPS van etkiler:</u> ☐ Diğer yan etkiler nedeniyle <u>Diğer van etkiler:</u> 	
	a.c. Vizit 1' de kaydedilen ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldı mı?	☐ Evet	☐ Hayır
	İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:	
	İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:	
İlacın Adı:	Yapılan değişiklikler:		

EK-3: Global değerlendirme ölçeği

Hastanın Kodu	Değerlendirici	Tarih

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalığın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, öm. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma).
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışmaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik aksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

EK-4: SF-36

Hastanın Kodu	Değerlendirici	Tarih

SF-36 (Kısa Form-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amaçlıdır. Size en uygun yanıtı verin.

B1	1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz? Mükemmel ☐ ₁ Çok iyi ☐ ₂ İyi ☐ ₃ Orta ☐ ₄ Kötü ☐ ₅
B2	2) Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığında, şu anki genel durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz? <i>Bir yıl öncesinden</i> Çok daha iyi ☐ ₁ Biraz iyi ☐ ₂ Hemen hemen aynı ☐ ₃ Biraz daha kötü ☐ ₄ Çok daha kötü ☐ ₅
B3	Aşağıdaki sorular <u>birgün</u> içerisinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa ne kadar? 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler 4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler 5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak 6) Birkaç kat merdiven çıkmak 7) Bir kat merdiven çıkmak 8) Eğilmek, diz çökmek, çölmek, diz çökmek 9) Bir kilometreden fazla yürümek 10) Birkaç yüz metre yürümek 11) Yüz metre yürümek 12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek Evet, Çok kısıtlı ☐₁ Evet, Biraz kısıtlı ☐₂ Hayır, Hiç kısıtlı değil ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₁ ☐₂ ☐₃
B4	Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı? 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır 14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır 15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır 16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır (Aşırı ağrı - çaba sarf ettiniz mi?)
B5	Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı? 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır 18) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır 19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı? ☐ ₁ Evet ☐ ₂ Hayır

B6	20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi? Hiç etkilemedi ☐ ₁ Çok az ☐ ₂ Orta derecede ☐ ₃ Epeyce ☐ ₄ Çok fazla ☐ ₅																																																																						
B7	21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu? Hiç olmadı ☐ ₁ Çok az ☐ ₂ Hafif ☐ ₃ Orta ☐ ₄ Çok ☐ ₅ Pek Çok ☐ ₆																																																																						
B8	22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi? Hiç etkilemedi ☐ ₁ Biraz etkiledi ☐ ₂ Orta derecede ☐ ₃ Epey etkiledi ☐ ₄ Çok etkiledi ☐ ₅																																																																						
B9	Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz. <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sürekli</th> <th>Çoğu zaman</th> <th>Epey zaman</th> <th>Bazen</th> <th>Ara sıra</th> <th>Hiçbir zaman</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>24) Çok sinirli biri oldunuz mu?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>27) Çok enerjik oldunuz mu?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>29) Kendinizi yıpranmış ve bitkin hissettiniz mi?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>30) Mutlu ve sevinçli bir insan oldunuz mu?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> <tr> <td>31) Yorgunluk hissettiniz mi?</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> <td>☐₆</td> </tr> </tbody> </table>		Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiçbir zaman	23) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	29) Kendinizi yıpranmış ve bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	30) Mutlu ve sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆	31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiçbir zaman																																																																	
23) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
29) Kendinizi yıpranmış ve bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
30) Mutlu ve sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆																																																																	
B10	32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi? Sürekli ☐ ₁ Çoğu zaman ☐ ₂ Bazen ☐ ₃ Ara sıra ☐ ₄ Hiçbir zaman ☐ ₅																																																																						
B11	Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz? <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kesinlikle doğru</th> <th>Çoğunlukla doğru</th> <th>Emin değilim</th> <th>Çoğunlukla yanlış</th> <th>Kesinlikle yanlış</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> </tr> <tr> <td>34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> </tr> <tr> <td>35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> </tr> <tr> <td>36) Sağlığım mükemmeldir.</td> <td>☐₁</td> <td>☐₂</td> <td>☐₃</td> <td>☐₄</td> <td>☐₅</td> </tr> </tbody> </table>		Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış	33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅																																								
	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış																																																																		
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅																																																																		
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅																																																																		
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅																																																																		
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅																																																																		

EK-5: IRLSSG HBS ŞİDDET SKALASI

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU ŞİDDET SKALASI
Geçen hafta içerisinde;
1) Huzursuz Bacak Sendromunun bacak ve kollarınızda yarattığı rahatsızlığı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
2) Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı oluşan gezinme ihtiyacınızı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
3) Genel olarak gezinmekten ne kadar fayda gördünüz? a) Hiç (4 puan) b) Hafif (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Tam veya tama yakın rahatlama (1 puan) e) Hiç Huzursuz Bacak Sendromu semptomu yok (0 puan)
4) Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı uyku bozukluğunuz ne kadar şiddetliydi? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
5) Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı olarak gün içinde oluşan yorgunluk veya uykusuzluğunuz ne kadar şiddetliydi? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
6) Genel olarak Huzursuz Bacak Sendromunun şiddeti ne kadardı? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
7) Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı şikayetleriniz ne kadar sıklıkta oldu? a) Çok sık (haftada 6-7 gün) (4 puan) b) Sık (haftada 4-5 gün) (3 puan) c) Bazen (Haftada 2-3 gün) (2 puan) d) Arada sırada (Haftada 1 gün) (1 puan) e) Hiç (0 puan)
8) Huzursuz Bacak Sendromuna bağlı şikayetleriniz başladığında günde kaç saat sürerdi? a) Çok uzun (Günde 8 saatten fazla) (4 puan) b) Uzun (Günde 3-8 saat) (3 puan) c) Orta (Günde 1-3 saat) (2 puan) d) Hafif (Günde 1 saatten az) (1 puan) e) Hiç (0 puan)
9) Genel olarak Huzursuz Bacak Sendromunun tatmin edici bir aile, ev, sosyal, okul veya iş yaşamı sürdürme gibi günlük işlerinizi gerçekleştirme kabiliyetiniz üzerindeki etkisi ne kadar şiddetli idi? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)
10) Huzursuz Bacak Sendromunun şikayetlerinizden kaynaklanan öfke, can sıkıntısı, korku, üzüntü, endişe veya huzursuzluk gibi ruh hali değişimleriniz ne kadar şiddetliydi? a) Çok şiddetli (4 puan) b) Şiddetli (3 puan) c) Orta (2 puan) d) Hafif (1 puan) e) Hiç (0 puan)

EK-6: JOHN HOPKINS ÖLÇEĞİ

JOHN HOPKINS ÖLÇEĞİ	
Skor	HBS semptomlarının başladığı saatler
0 (Hiçbir zaman)	Semptom yok
1 (Hafif)	Yatakta veya uyku esnasında (uyku zamanından önceki 60 dakika içinde veya yatağa yatırıldığında veya sabah kalkarken)
2 (Orta)	Geceleri (akşam 6 ve sonrası)
3 (Ciddi)	Öğleden sonra (akşam 6 dan önce), semptomlar öğleden sonra başlayabilir veya tüm gün boyunca sürebilir