

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI

**UYKU MERKEZİNDE İZLENEN HASTALARDA
PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ (PLM)
PREVALANSI**

ÖZLEM AKDOĞAN

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR – 2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2010970125

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI

**UYKU MERKEZİNDE İZLENEN HASTALARDA
PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ (PLM)
PREVALANSI**

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ÖZLEM AKDOĞAN

Danışman Öğretim Üyesi: PROF. DR. İBRAHİM ÖZTURA

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2010970125

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Özlem Akdoğan ‘**UYKU MERKEZİNDE İZLENEN HASTALARDA PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ (PLM) PREVALANSI**’ konulu Yüksek Lisans tezini 25/06/2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof.Dr.İbrahim ÖZTURA
DEÜTF Nöroloji A.B.D.
BAŞKAN

Prof.Dr.Barış BAKLAN
DEÜTF Nöroloji A.B.D.

ÜYE

Prof.Dr.Raif ÇAKMUR
DEÜTF Nöroloji A.B.D.

YEDEK ÜYE

Doç. Dr.Pınar ORTAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka
E.A.H. Nöroloji Kliniği

ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi H.Sabiha TÜRE
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Nöroloji A.B.D.
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Uyku mekanizmaları ve normal uyku	4
2.2 Uyku bozuklukları sınıflaması	8
2.3 Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları	8
2.3.1 Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları genel tanım	8
2.3.2 Uykuda ile ilişkili hareket bozuklukları sınıflaması	9
2.4 Uykuda periyodik bacak hareketi	9
2.4.1 Periyodik bacak hareketi tanı kriterleri (ICSD-3)	10
2.4.2 Periyodik bacak hareketi tarihçesi	11
2.4.3 Periyodik bacak hareketi patofizyolojisi	11
2.4.4 Periyodik bacak hareketi epidemiyolojisi ve prevalansı	12
2.4.5 Periyodik bacak hareketi risk faktörleri	12
2.4.6 Periyodik bacak hareketi tedavisi	13
2.4.7 Periyodik bacak hareketi ve diğer hastalıklarla ilişkisi	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Tipi	15
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	15
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	15

3.4. Çalışma materyali	15
3.4.1 Polisomnografik değerlendirme	15
3.4.2 Değerlendirilen Polisomnografi parametreleri	17
3.4.3 PLM'nin polisomnografik değerlendirme ile skorlanması	18
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	21
3.6. Veri toplama araçları	21
3.7. Verilerin değerlendirilmesi	21
3.8. Araştırmanın sınırlılıkları	21
3.9. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
8- EKLER	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması.....	8
Tablo 2: Polisomnografi için filtre ve sensitivite ayarları	16
Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri.....	22
Tablo 4: PLMI'ne göre gruplandırılan hastaların demografik özellikleri	23
Tablo 5: Grupların polisomnografik uyku parametrelerine göre karşılaştırılması	25
Tablo 6: Erkeklerde PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 7: Kadınlarda PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 8: PLM olan ve olmayan hastaların demografik ve polisomnografik verilerinin lojistik regresyonla karşılaştırılması	28
Tablo 9: 55 yaş ve altında PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 10: 55 yaş üstünde PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Normal Uyku Polisomnografik Örneği	5
Şekil 2: REM uyku ritmi	5
Şekil 3: Uyanıklık kontrolünde anatomik yapı ve nöral bağlantıların şematik görünümü.....	6
Şekil 4: NREM uyku kontrolünde anatomik yapıların ve nöral bağlantıların şematik görünümü.....	7
Şekil 5 : PLM'ne ait PSG örneği	11
Şekil 6: Bacak hareketleri monitörizasyonu için tibialis anterior kasında elektrotların yerleşimi	17
Şekil 7: PLM skorlamasında periyod uzunluğunun şematik görünümü	19
Şekil 8: PLM serilerinin skorlanmasında bacak hareketi ve arousallar arasında ilişki..	19
Şekil 9: Beş kez tekrarlayan bacak hareketini tasvir eden şematik görünüm	20

GRAFİK LİSTESİ

Grafik1: PLM olan ve olmayan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	23
--	----

KISALTMALAR

ICSD.....	International classification of sleep disorders
AASM.....	American Academy of Sleep Medicine
REM.....	Rapid eye movements
NREM.....	Non- rapid eye movements
EEG.....	Elektroensefalografi
PSG.....	Polisomnografi
AHI.....	Apne hipopne indeksi
OUAS.....	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
LM.....	Bacak hareketi
PLM.....	Periyodik bacak hareketleri
PLMI.....	Periyodik bacak hareketleri indeksi
UPHB.....	Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu
HBS.....	Huzursuz Bacaklar Sendromu
TST.....	Total sleep time
WASO.....	Wake after sleep onset
SE.....	Sleep efficiency
BKI.....	Beden kitle indeksi
SpO2.....	Oksijen saturasyonu
CPAP.....	Continuous positive airway pressure
SSS.....	Santral Sinir Sistemi

UYKU MERKEZİNDE İZLENEN HASTALARDA PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ (PLM) PREVALANSI

Özlem Akdoğan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polisomnografik tetkikleri yapılan hastalarımızda periyodik bacak hareketleri (PLM) prevalansını saptamayı ve PLM'ne sahip hastaların demografik ve polisomnografik özelliklerini , PLM olmayan hastalar ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmada 491 hastanın demografik özellikleri ve polisomnografik parametreleri kayıt edildi. Hastalar periyodik bacak hareketleri indeksi (PLMI) ≤ 15 ve > 15 olmak üzere iki gruba ayrıldı. PLMI ≤ 15 olan hastalar PLM olmayan, PLMI > 15 olan hastalar ise PLM olan hastalar olarak tanımlandı. Tüm hastalar hem cinsiyetlerine göre, hemde yaşa göre ≤ 55 ve > 55 olmak üzere gruplandırılarak PLM varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: 35 erkek 24 kadın olmak üzere toplam 59 hastada (12%) PLMI > 15 saptandı. PLM olan grupta hastaların yaşı PLM olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.05$). BKİ'lerinde göre değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) . PLM olan grupta uyku latansı uzun, uyku etkinliği düşükken, cinsiyetlere göre gruplar incelendiğinde erkeklerde total uyku süresi (TST) ve uyku etkinliği PLM olmayan grupta, uyku başlangıcı sonrası uyanık geçen süre ve uyku latansı ise PLM olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Kadınlarda ise sadece TST, PLM olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi.

Sonuç: PLM sıklıkla hastalar tarafından farkedilemeyen ancak kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylara sebep olarak ölümcül sonuçlara neden olabilecek bir uyku ile ilişkili hareket bozukluğudur. Tanısı polisomnografi ile konulan bu hastalığın klinik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: periyodik bacak hareketi, prevalans, polisomnografi

PREVALENCE OF PERIODIC LEG MOVEMENTS (PLM) IN PATIENTS AT A SLEEP CENTER

Ozlem Akdoğan

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Izmir

Objective: In this study, we aimed to determine the prevalence of periodic leg movements (PLM) in patients who underwent polysomnographic examinations and to compare the demographic and polysomnographic characteristics of patients with PLM and without PLM.

Method: In this study, demographic features and polysomnographic parameters of 491 patients were recorded. Patients were divided into two groups as $PLMI \leq 15$ and > 15 . Patients with $PLMI \leq 15$ were defined as patients without PLM and patients with $PLMI > 15$ were defined as with PLM. All patients were grouped according to their sex and age.

Results: A total of 59 patients (12 male and 35 female) had $PLMI > 15$. The age of the patients with PLM was significantly higher than that of the without PLM group ($p = 0.05$). When the groups were examined according to gender, in men, total sleep time (TST) in non-PLM group, sleep time and sleep latency after sleep onset in PLM group significantly prolonged ($p < 0.05$). In females, only TST was significantly increased in the group without PLM.

Conclusion: PLM is a sleep-related movement disorder that is often unnoticeable by patients but may cause fatal consequences, leading to cardiovascular or cerebrovascular events. Further studies are needed to better understand the clinical significance of this disease, which is diagnosed by polysomnography.

Key Words: periodic leg movement, prevalence, polysomnography

1- GİRİŞ ve AMAC

Periyodik bacak hareketleri (PLM) uykuda ortaya çıkan istemsiz, periyodik ve stereotipik hareketlerdir. Bu hareketler özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkar ve nonpileptik karakterdedir (1,2). PLM sıklıkla erişkinlik döneminde gözlenmekte olup çocukluk ve adölesan dönemde ise nadirdir. Hareketler genellikle non-REM (NREM) 1 ve 2 evrelerinde siktir (3).

PLM uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorluk, uyku bölünmelerine bağı sabahları uyanma güçlüğü ve gündüz uykululuk durumlarına sebep olmasına rağmen, hastalarda uyku bozukluğuna bağı şikayetler ile PLM arasındaki ilişki net değildir. Uykusuzluk şikayeti olan hastaların 13,3%'ünde, aşırı uykululuk şikayeti olan hastaların 6,9%'unda PLM varlığı saptanmıştır (4).

Klinik deneyimler PLM'nin sıklıkla huzursuz bacaklar sendromuna (HBS) sahip hastalarda gözlendiğini destekler. Ayrıca PLM'nin sıklığı geceden geceye değişkenlik gösterebilir (5-10). Yapılan bir çalışmada HBS hastalarında ilk gece 80%'inde, ikinci gecede ise 88%'inde PLM indeksinin (PLMI) 5'den fazla olduğu saptanmıştır (11).

PLM'ne çoğunlukla senkronize olarak arousallar ve otonom değişiklikler eşlik eder. Bu durum kişilerin yaşam kalitesini bozduğu gibi, kardiyovasküler ve serebrovasküler birçok hastalığa da zemin hazırlar. PLM tanısının ancak polisomnografi tetkiki ile konması, sıklıkla hastalık tanısının ve tedavisinin gecikmesine yol açar. Biz çalışmamızda uyku merkezi laboratuvarımızda polisomnografik tetkikleri yapılan hastalarımızda PLM prevalansını saptamayı ve PLM'ne sahip hastaların demografik ve polisomnografik özelliklerini , PLM olmayan hastalar ile karşılaştırarak incelemeyi amaçladık.

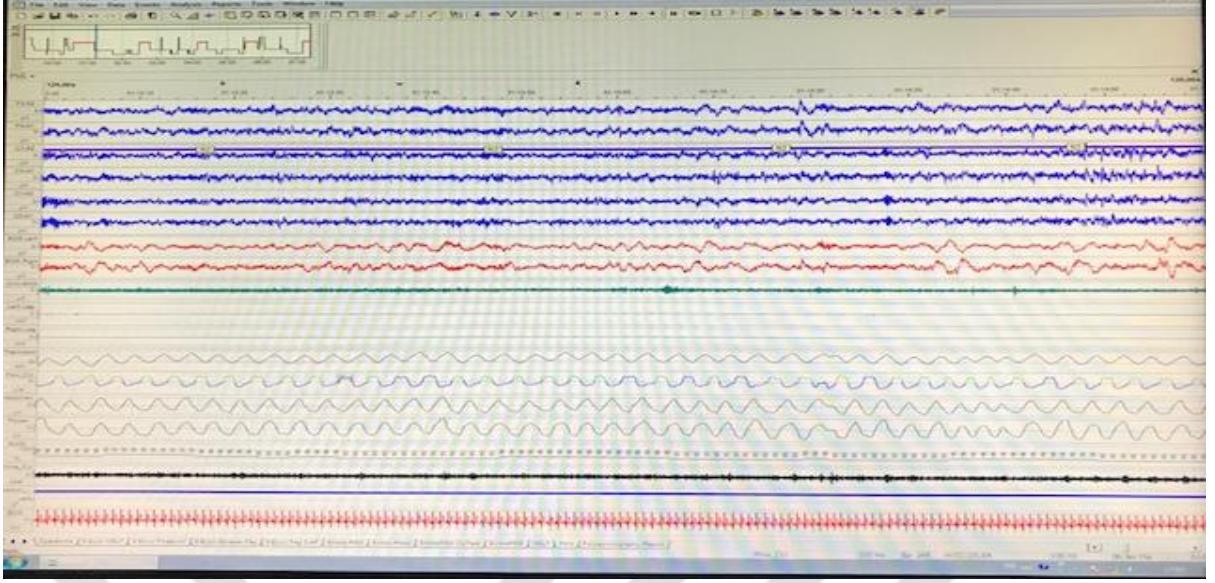
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku mekanizmaları ve normal uyku

Uyku fizyolojik ve davranışsal süreçlerin kompleks bir karışımıdır. İlk kez Berger tarafından uyuyan insanda elektroensefalografi (EEG) kaydı yapılmış, uyanıklıkta ve uykuda beyinin farklı EEG aktiviteleri olduğu farkedilmiştir (12).

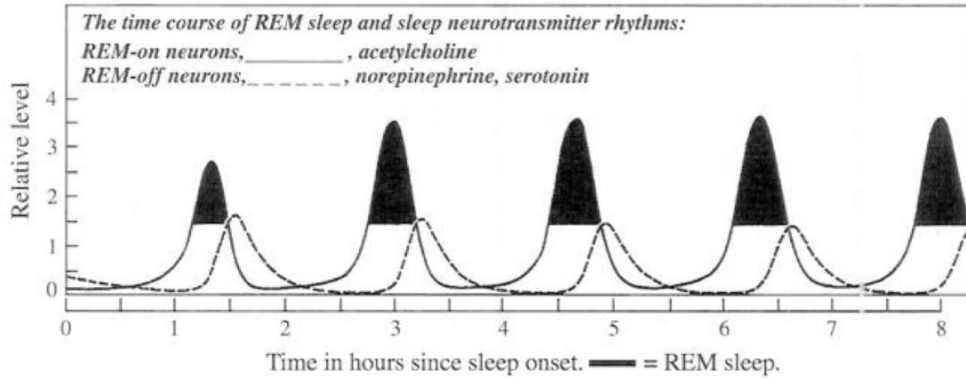
Constantin Von Economo uyku-uyanıklık döngüsü kontrolünde hipotalamusun rolünü ortaya çıkarmış, anterior hipotalamus lezyonlarını insomnia, posterior hipotalamus lezyonlarını ise koma ile ilişkilendirmiştir (13). Walle Nauta ise bu durumu hayvan deneyleri ile kanıtlamıştır (14). Hayvan deneylerinde posterior hipotalamus ve orta beyin retiküler formasyonu uyanıklığı oluşturan bölgeler, anterior hipotalamus ve bazal ön beyin ise uykuyu oluşturan bölgeler olarak saptanmıştır.

Uyku başlıca iki döneme ayrılır. NREM ve REM (15). NREM uyku klasik olarak uykunun derinliği ile paralel olarak 3 bölüme ayrılmıştır. EEG paterni genellikle senkron, uyku iğcikleri ve K kompleksleri gibi özgün dalgalar ile yüksek voltajlı yavaş dalgalardan oluşmaktadır. NREM uykuda nöronal aktivite düşük, sempatik aktivite azalmış, parasempatik aktivite artmış, kan hızı ve kan basıncı azalmış, pupiller miyotik, beyin metabolizması en alt düzeydedir. REM uykuda ise uyanıklık benzeri EEG aktivitesi gözlenir. Nöral aktivite yüksek, göz, orta kulak ve diyafragma kasları dışında çizgili kaslarda atoni ve epizodik hızlı göz hareketleri ile karakterizedir (16).



Şekil 1: Normal Uyku Polisomnografik Örneği (DEÜTF Uyku Boz. ve Epilepsi İzlem Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır)

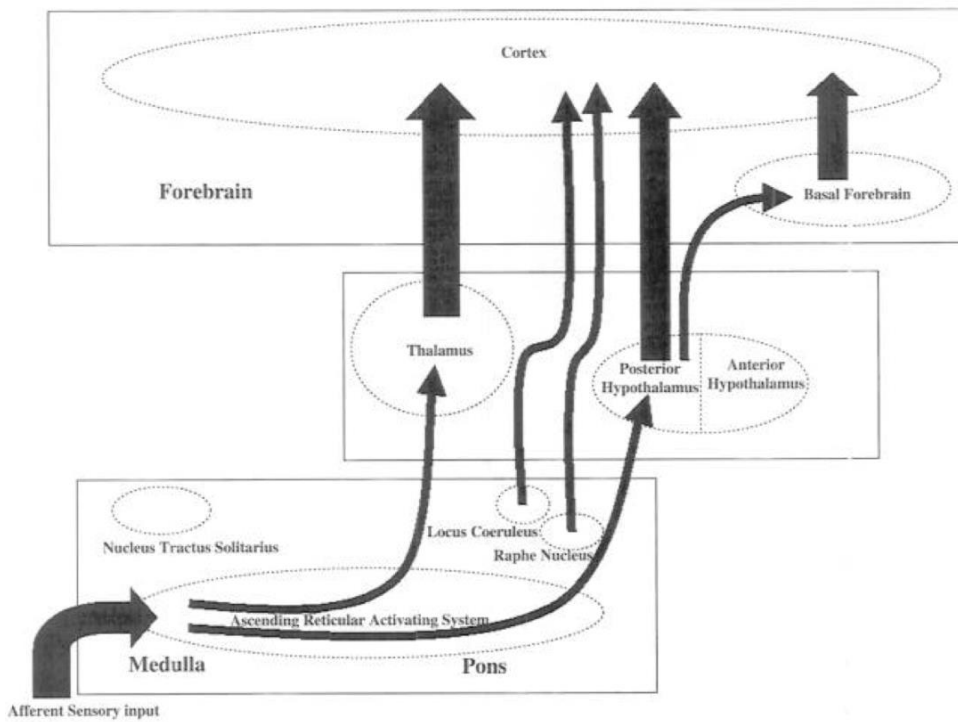
NREM evre 1 uykunun başlangıcı olarak kabul edilir. Normal şartlarda NREM ve REM dönemleri normal şartlarda tüm gece boyunca birbirini takip eder. NREM evre 1 ile başlayıp REM ile sonlanan uyku bölümlerine uyku döngüsü denir. Her bir uyku döngüsü 90/110 dakika arasında sürer ve gece boyunca 4/6 kez tekrarlar (Şekil 2).



Şekil 2: REM uyku ritmi (17'den alınmıştır)

Uyanıklık durumunu oluşturan merkezlerin büyük kısmı beyin sapında, özellikle de retiküler sisteme lokalizedir. Talamokortikal, bazal kortikal , hipotalamo-kortikal yolların korteksi uyarması, EEG de hızlı aktivite ile kendini gösterir. Talamokortikal, bazal kortikal ve hipotalamokortikal yollar korteksi uyarır. Bu uyarımlar asendan retiküler aktive edici sistem

üzerinden olup nörotransmitter olarak çoğunlukla glutamat kullanılır. Locus sereleustaki nöronlar norepinefrin aracılığı ile ön beyin ve korteksin uyarılmasını aktive ederek uyanıklığın devamına katkıda bulunur (16) (Şekil 3). Kortikal hücrelerden spontan uyanıklık sırasında ya da mezensefalik retiküler hücrelerin uyarılmasıyla glutamat salınır. Substans P, vazoaktif intestinal peptid ve nörotensin de eksitatör nörotransmisyonunda rol oynayan nörotransmitterlerdir. Glutamat uyanıklığın ana nörotransmitteri olmakla birlikte yavaş dalga uykusu sırasında özel glutamat reseptörleri aktive olarak burst deşarjlar gözlenebilir (18).

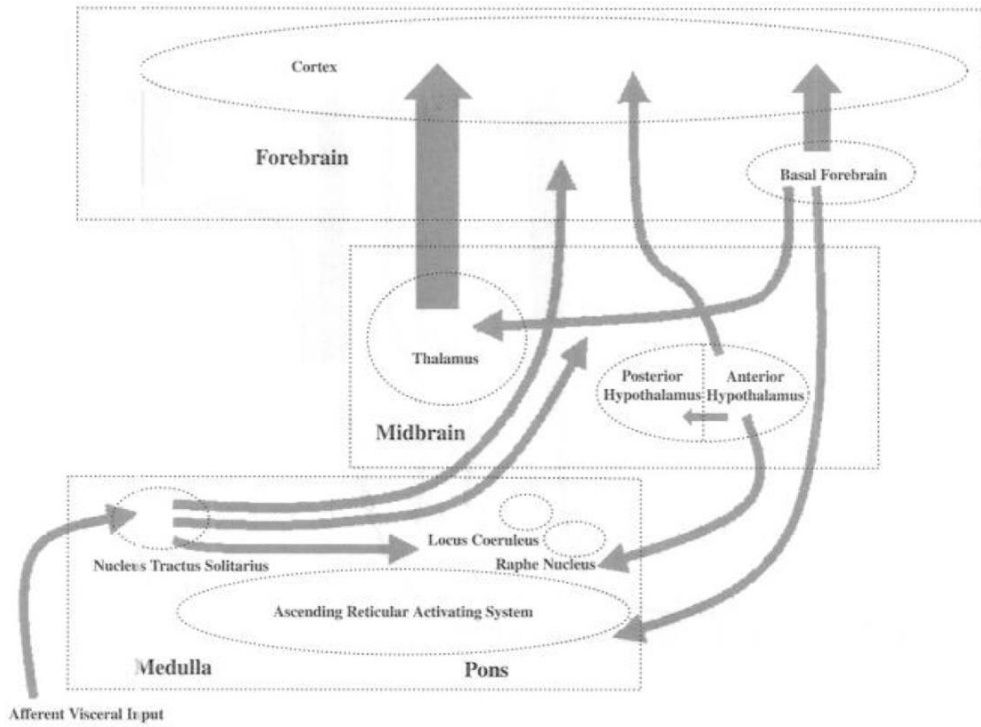


Şekil 3: Uyanıklığın kontrolünde anatomik yapıların ve nöral bağlantıların şematik gösterimi. Oklar eksitatör yolları temsil ediyor (17’den alınmıştır)

Korteks ve ön beyini iki major kolinerjik nöron grubu yönetir. İlki oral-pontin kaudal mezensefalik retiküler formasyon içindeki laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin tegmental nükleuslardan başlar, orta hat ve intralaminar talamik nükleuslara daha az oranda da lateral hipotalamus ve bazal ön beyine yönelir. İkincisi ise bazal ön beyinde nükleus bazalis, substansiya innominatadan başlayıp kortekse yaygın projeksiyon gösterir. İlk gruptaki

nöronlar yalnızca uyanıklıkta değil, paradoksal uykuda da rol oynar (16). Asetilkolin hem uyanıklıkta hem de paradoksal uykuda kortikal aktivasyonda rol oynar (19).

Histamin içeren posterior hipotalamik nöronlar ve hipokretin içeren posterolateral hipotalamik nöronlar ön beyin ve kortekse projekte olur. Histamin içeren nöronlar tuberomamiller nükleusler ve posterior hipotalamusda yer alır, uyanıklık sırasında deşarj olur ve uyanıklıkta önemli rol oynar. Yavaş dalga uyku ve REM uyku sırasında sessizdir.



Şekil 4: NREM uyku kontrolünde anatomik yapıların ve nöral bağlantıların şematik gösterimi. Oklar inhibitör yolları temsil ediyor (17'den alınmıştır)

Beyinsapı, hipotalamus ve bazal ön beyin aktivite edici sistemin baskılanması talamokortikal sistemde hiperpolarizasyona yol açar ve EEG de uyku içcikleri ile yavaş dalga burst deşarjları aktivitesi oluşur. GABAerjik sistem yavaş dalga aktivitesi ve devamında önemlidir (18).

2.2 Uyku bozuklukları sınıflaması

Uyku bozuklukları ilk kez 1979 yılında sınıflandırılmış olup o dönemde henüz patofizyolojileri bilinmemekteydi (20). Patofizyolojilerin temel alındığı ilk sınıflama 1990 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association-ASDA) tarafından Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders- ICSD) adıyla yayınlanmıştır (21). 2004 yılında ikinci baskı (ICSD-2) ile sınıflama içeriği genişletilmiş olup, Şubat 2014’de ICSD-3 yayınlanarak sınıflama günümüzde kullanılan şeklini almıştır. ICSD-3’e göre uyku bozuklukları 7 bölüme ayrılmıştır (22) (Tablo 1).

Tablo 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3)

1-İnsomni
2-Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları
3-Santral Kökenli Hipersomniler
4-Sirkadyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları
5-Parasomniler
6-Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları
7-Başka yerde sınıflandırılmayan uyku bozuklukları

2.3 Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

2.3.1 Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları genel tanım

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları uyku sırasında ortaya çıkan stereotipik özellikte olan, kompleks olmayan formda hareketler ile karakterizedir. Bu hareketlerin hareket bozukluğu olarak değerlendirilmesi ise hastalarda eşlik eden uyku bozukluğu semptomlarının varlığını gerektirir.

Parasomiler de uykuda hareketler ile karakterizedir. Ancak parasomnilerde hareketler, periyodik hareket bozukluklarında gözlendiği gibi basit değil kompleks karakterdedir. Özellikle REM parasomniler kişinin çevresindekilere veya kendisine zarar verebilecek şiddette olabilir.

2.3.2 Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları sınıflaması

- 1-Huzursuz bacaklar sendromu
- 2-Uykuda periyodik bacak hareketi
- 3-Uyku ile ilişkili bacak krampları
- 4-Uyku ile ilişkili diş gıcırdatma
- 5-Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu
- 6-İnfanlarda bening uyku myoklonusu
- 7-Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus
- 8-Tıbbi durumlara bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
- 9-İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
- 10-Uyku ile ilişkili hareket bozukluğu, sınıflandırılmamış

İzole semptomlar ve normal varyantlar

- ✓ Aşırı fragmente myoklonus
- ✓ Hipnagogik ayak tremoru ve alternan bacak kas aktivasyonu
- ✓ Hipnik jerkler

2.4 Uykuda periyodik bacak hareketi

Uykuda PLM ekstremitelerin uykuda ortaya çıkan , stereotipik ve tekrarlayıcı hareketleridir (22). Hareketler çoğunlukla alt ekstremitelerde ortaya çıktığından literatürde sıklıkla periyodik ekstremit hareketi yerine periyodik bacak hareketi tanımı kullanılmaktadır. Hareketler genellikle ayak başparmağının ekstansiyonu ve bileğin dorsifleksiyonu şeklindedir. Nadiren diz ve kalçada da fleksiyonu gözlenir (23,24). Bu hareketlerin bozukluk olarak tanımlanması için PLM'ne klinik olarak uyku bozukluğu veya gündüz yorgunluk şikayetlerinin eşlik etmesi gereklidir (22).

Hareketlerden en sık etkilenen kaslar tibialis anterior ve gastrocnemius olup, üst ekstremit kasları ve aksiyel kaslar ise nadiren etkilenir (25). Solunumsal olaylarla ilişkili olarak da periyodik hareketler ortaya çıkabilir, ancak bunlar periyodik bacak hareketi olarak değerlendirilmez (26). Hareketlere arousal ve uyanıklıklar eşlik eder.

NREM de hem periyodik hem de izole hareketlerde , REM döneminde ise sadece izole hareketlerde kalp hızı ve EEG aktivitelerinde artış saptanmıştır (27). Ayrıca PLM arousallar ile de ilişkilidir. Uykuda arousallara neden olan kortikal aktivitenin artışı, non restoratif

uykunun subjektif etkisi ile ilişkili olabilir. Spontan arousalların PLM'ne sahip HBS'lu hastalarda, tek başına PLM olanlara göre daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (28). PLM'leri geceden geceye değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle tanı amaçlı iki gecelik uyku kaydı gerekebilir (29).

2.4.1 Periyodik bacak hareketi tanı kriterleri (ICSD-3)

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-3 (21) ve AASM version 2.5'e göre (30) uykuda periyodik ekstremitte hareketi bozukluğu tanı kriterleri:

A. Polisomnografi tekrarlayıcı ve fazlasıyla stereotipik şekilde olan aşağıdaki bacak hareketlerini gösterir.

- i. 0,5-10 saniye süresinde
- ii. Bir bacak hareketinin minimum amplitüdü dinlenme dönemindeki EMG üzerinde EMG voltajında 8 μ V'luk artıştır (en az 0,5 saniyelik süre).
- iii. Birbirini izleyen 4 veya daha fazla hareket
- iv. 5 saniyeden daha uzun (ekstremitte hareketinin başlangıcından ekstremitte hareketinin başlangıcına) ve 90 saniyeden daha kısa (tipik olarak 20-40 saniye aralık vardır) aralık ile ayrılan

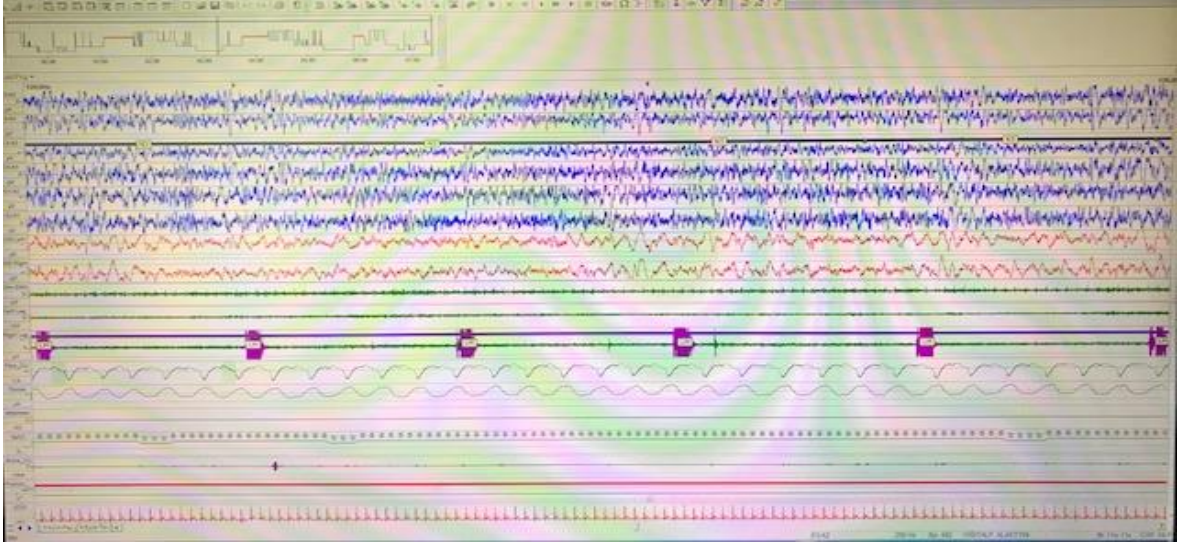
B. Uykuda PLMI çocuk vakalarda saatte 5'i ve erişkin vakaların çoğunda saatte 15'i geçer.

C. Klinik uyku bozukluğu veya gündüz yorgunluk şikayeti vardır.

(Not: Eğer uykuda PLM klinik uyku bozukluğu olmaksızın varsa uykuda PLM polisomnografik bir bulgu olarak belirtilir, fakat kriterler uykuda PLM tanısını karşılamaz.)

D. Uykuda PLM mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ruhsal bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanım bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) uyku sırasında ekstremitelerde ortaya çıkan tekrarlayıcı, stereotipik, periyodik epizotlarla karakterizedir. Klinik olarak uyku bozukluğu başka bir primer uyku bozukluğu ile açıklanamaz.



Şekil 5: PLM'ne ait PSG örneği (DEÜTF Uyku Boz. ve Epilepsi İzlem Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

2.4.2 Periyodik bacak hareketi tarihçesi

Symonds ilk kez 1953'de PLM'ni klinik olarak tanımladı (31). PLM 1972 yılında polisomnografik olarak rapor edildikten 10 yıl sonra Coleman tarafından ilk skorlama kriterleri oluşturulmuştur (32,33).

2.4.3 Uykuda periyodik bacak hareketi patofizyolojisi

PLM patogenezi hala açık değildir. Patogenezde korteksden periferik sinirlere kadar sinir sisteminin birçok seviyesindeki disfonksiyon rol oynayabilir (35-36).

PLM ve HBS'nun patofizyolojik olarak benzer hastalıklar olduğu düşünülmektedir. Dopaminerjik tedavilerin HBS semptomlarını düzelttiği, dopamin reseptör blokerlerinin ise semptomları arttırdığı bilinmektedir (37).

Demir metabolizması bozukluklarının dopaminerjik yollarda disfonksiyonla ilişkili olduğu, dolayısıyla PLM semptomlarını ortaya çıkarttığı düşünülmektedir (38,39). Dopamin eksikliği olan hastalıklarda PLM sıklığı fazla iken , dopamin fazlalığı ile ilişkili şizofrenide ise PLM görülme sıklığı azalır. Bu durumlar dopamin mekanizma patolojilerinin PLM etyolojisinde rol oynadığını desteklemektedir (40-41).

Dopamin ve demir metabolizmaları ilişkisinin HBS'unun eşlik etmediği PLM hastalarında her zaman gözlenmemesi, her iki hastalık için altta yatan patofizyolojik mekanizmalarda sanıldığından fazla fark olabileceği yönünde yorumlanabilir (42).

HBS'nun nöropati ile birlikteliği sık iken, bu ilişki PLM ile gösterilememiştir (43-45). PLM patogenezinde spinal kord disinhibisyonun daha olası olduğu düşünülmektedir (46).

Bacak hareketi (LM) meydana gelmesinin hemen öncesinde EEG aktivitesinde, ardından kalp hızında artış gözlenir (28).

Kortikal ve subkortikal yollardaki patolojiler LM'leri üzerindeki kontrolün kalkmasına neden olarak PLM oluşmasına yol açabilir. Ancak LM öncesindeki kortikal aktivitede artış bu mekanizmanın patofizyolojisini eksik bırakmaktadır (47,48)

PLM sırasında göz kırpma refleksi incelendiğinde R2 yanıtının belirgin şekilde artmış uyarılma kabiliyeti bulunmuştur (49). Fonksiyonel MR çalışmaları HBS duysal şikayetlerin talamik ve serebellar, PLM'nin ise red nüklus ve pons seviyelerinde aktivasyon ile ilişkilidir (35,50).

Spinal kordu tutan myelomalazi, servikal spondiloz, spinal vasküler lezyonlar gibi birçok patolojik durumun da PLM'e neden olduğu rapor edilmektedir. Bu seviyede iskelet kaslarının aktivasyonu, PLM'nin oluşmasında omurilik seviyesinde motor nöron hipereksitabilitesinin olduğu düşünülmektedir (4,22,26,47).

2.4.4 Periyodik bacak hareketi epidemiyolojisi ve prevalansı

Uyku bozukluğu olan hastalarda PLM prevalansı dünya genelinde 25% olarak tahmin edilmektedir (51). Herhangi bir şikayeti olmayan hastalarda ise yaklaşık 4-11% oranında olduğu düşünülmektedir (52).

PLM prevalansı yaş ile korele olup, yaşlılarda gençlerden daha fazla gözlenmektedir. Prevalans 50 yaş üzerindeki bireylerde yaklaşık 29% , 65 yaş ve üstünde ise 65 %' e kadar çıkabilmektedir (23). Çocuklarda yapılan bir çalışmada PLM prevalansı 5,6% bulunmuştur (53). Ancak PLM çocuk ve adölesanlarda enderdir.

PLM'nin prevalansının 28,6% olduğu bir çalışmada yaş ile prevalans arasında ilişki saptanmıştır (54).

2.4.5 Periyodik bacak hareketi risk faktörleri

PLM etyolojisinde genetik predispozisyon olduğu düşünülmektedir. İlk olarak Stefansson ve ark. hem HBS hem de PLM'e sahip hastaların 6. kromozomunda BTBD9 geninde ortak bir varyant gözlemladiler (55). Bu ilişki PLM pozitif HBS negatif olan

hastalarda gözlenmişken, HBS pozitif PLM negatif hastalarda gözlenmemiştir. Bu durum PLM'nin HBS'dan daha fazla genetik ilişkisi olduğunu destekler (56).

PLM patogenezinde demir metabolizması ilişkisini destekleyen bir çalışmada BTBD9 geninin rs3923809 markerinin A alleli için homozigotların, yüksek PLMI ve düşük ferritin seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (55).

2.4.6 Periyodik bacak hareketi tedavisi

PLM'nin hafif düzeyde olduğu hastalarda sadece nonfarmakolojik tedavi etkili olabilirken, orta ve ciddi düzeydeki hastalarda nonfarmakolojik tedavilerin yanında farmakolojik tedavilerde önerilmektedir.

Nonfarmakolojik tedaviler uyku hijyeninin sağlanması, uyku deprivasyonundan kaçınma, bacak hareketlerini ağrıya edebilecek kafein, alkol, sigara, antihistaminikler, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar ve diğer antidepresanlardan kaçınmak olarak özetlenebilir. Sıcak banyo, ekstremiteler masajı ve hafif derecede egzersizler de özellikle hafif düzeydeki vakalarda yardımcı olabilir (57).

Farmakolojik tedavide başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır.

- Dopaminerjik ilaçlar (karbidopa-levodopa ,pramipeksol ve ropinirol gibi oral dopamin agonistleri ile nonergo dopaminerjik ilaç olan transdermal rotigotin)
- Benzodiazepinler (klonazepam, temazepam)
- Antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin)
- Opiatlar (kodein, oksikodon, hidroksidon, methadon)

Tedavide ilaçların düşük dozu ile başlamak ve yan etkileri yakın takip etmek gerekir. Medikasyonlar genellikle yatmadan 1,5-2 saat önce verilir (57). Dirençli vakalarda iki veya 3 ilaç kombine edilerek kullanılabilir.

PLM'nin tam eliminasyonu için genellikle HBS'nu elimine etmek için gerekli olandan daha yüksek dopamin dozları gereklidir. HBS'na sahip hastaların PLM dopaminerjik tedaviye cevaplı iken, periyodik olmayan LM'ler ise bu tedaviye cevapsızdır (58). Hatta dopamin agonisti ile tedavi edilen PLM, HBS semptomlarını olasılıkla bir augmentasyon fenomeni olarak indükleyebilir (59).

2.4.7 Periyodik bacak hareketi ve diğer hastalıklarla ilişkisi

PLM'nin en sık birliktelik gösterdiği durum HBS'dur (6). PLM'nin solunumsal uyku bozuklukları , narkolepsi, REM davranış bozukluğu gibi diğer uyku hastalıkları ve renal yetmezlik ,esansiyel hipertansiyon, Parkinson hastalığı, ilaç kullanımı (özellikle antidepresanlar ve nöroleptikler) ile birlikteliği de bildirilmektedir (60-65).

OUAS'da PLM oldukça sık görülür. LM'leri anormal solunum olayları ile ilişkili olabileceği gibi, anormal solunum olaylarından bağımsız olarak da görülebilir. Bu hastalarda OUAS tedavisinde kullanılan CPAP tedavisi PLM'leri azaltabileceği gibi arttırabileceği de gözlenmiştir (66).

PLM uyku bozukluğuna ek olarak artmış sempatik aktivite nedeniyle artış gösteren kardiyovasküler risk ile de ilişkili olabilir (67). Konjestif kalp yetmezliği olan PLM'ne sahip hastalarda PLM olmayanlara göre mortalite riski yüksek saptanmıştır (68). PLM ile birlikte hem kalp hızı hem de kan basıncında artış görülür (69). PLM'nin kan basıncında 20 mmHg artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (69-71). Serebral hemodinamik değişikliklere karşılık gelen bu gözlem (72) PLM ve artmış serebrovasküler olaylar arasında da ilişki kurulabilmesini sağlar (73,74). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada PLM'nin inme riskini 10 kat arttırdığı saptanmıştır (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma retrospektif tanımlayıcı vaka serisi çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezi'nde Ocak 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında polisomnografi kayıtlamaları yapılan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Çalışmanın araştırma evreni uyku bozuklukları şikayetleri ile DEÜTF Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku Polikliniği'ne başvurarak DEÜTF Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezi'nde polisomnografi kayıtlaması yapılan hastalardan oluşmuş, örneklem olarak Ocak 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında yapılan 18 yaş ve üzerindeki hastaların polisomnografi tetkikleri seçilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri incelenmiştir.

Hastalar, PLM indeksi 15 ve altında olanlar PLM olmayan, PLM indeksi 15 üstü olanlar ise PLM olan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1-18 yaş ve üzeri hastalar

2-DEÜTF Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku ve Epilepsi İzlem Merkezinde polisomnografik tetkikleri yapılan hastalar

Dışlama Kriterleri:

1-18 yaş altında olan hastalar

2-Teknik durumlar nedeniyle tetkikleri incelemeye uygun olmayan hastalar

3.4. Çalışma materyali

Polisomnografik verileri toplamada iki adet Embla N7000 , bir adet Embla S4500 (Philips Respironics) Software tanı cihazları kullanılmıştır.

3.4.1 Polisomnografik değerlendirme

Tüm kayıtlar DEÜTF Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastaların polisomnografi çekimleri normal uyku

saatlerine uygun olarak 21.30–23.30 saatlerinde başlatılarak sonraki gün 07.00 ile 08.00 saatleri arasında sonlandırılmıştır. Polisomnografik kayıtlar 2018 yılı American Academy of Sleep Medicine –AASM kriterlerine göre skorlandı.

Uyku EEG-polisomnografi incelemesinde yapılan kayıtlar:

- Video-PSG’de International System F3-A2, C3-A2, F4-A1, C4-A1, O1-A2, O2-A1 EEG kanalları
- İki elektrookülografik (EOG) kayıtlama kanalı
- Video-PSG’de International System F3-A2, C3-A2, F4-A1, C4-A1, O1-A2, O2-A1 EEG kanalları
- Submental kas elektromiyografik (EMG) kayıtlama
- Bilateral tibialis anterior kas elektromiyografik (EMG) kayıtlama
- Termistör ve nazal kanülle hava akımı kayıtlama
- Göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletismografik kayıtlanması
- Laringeal mikrofon ile horlama kaydı
- Parmak oksimetresi ile oksijen satürasyonu kayıtlanması
- EKG kayıtlanması (bir derivasyon)
- Yatış pozisyonu kayıtlanması
- İnfra-red ışıklı kamera ile video kaydı

Bir sinyalin dijital formata dönüştürüldüğü frekansı ifade eden örneklem hızı EEG, EOG ve EMG kanalları için 200 Hz idi. İmpedans ≤ 10 KOhm olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Polisomnografi için filtre ve sensitivite ayarları (Chokroverty S, Bhat S. Technical Considerations and Polysomnography Equipment ,Ed Chokroverty S.,Thomas RJ. Atlas of Sleep Medicine 2014’den alınmıştır)

	Yüksek frekans filtresi (Hz)	Time constant	Yüksek frekans filtresi (Hz)	Sensitivite
EEG	70 veya 35	0,4	0,3	5-7 μ V/mm
EOG	70 veya 35	0,4	0,3	5-7 μ V/mm
EMG	90	0,04	5	2-3 μ V/mm
EKG	15	0,12	1	başlangıç 1mV/cm ,ayarlanır
Airflow ve efor	15	1	0,1	5-7 μ V/mm, ayarlanır

LM'ni monitörize etmek için, yüzey elektrotları uzunlamasına ve simetrik olarak anterior tibialis kasının ortasına birbirlerinden 2-3 cm ayrı olacak şekilde veya anterior tibialis kasının uzunluğunun 1 / 3'lik kısmına yerleştirilmelidir (Şekil 6).



Şekil 6: Bacak hareketleri monitörizasyonu için tibialis anterior kasında elektrotların yerleşimi (AASM 2016'dan alınmıştır)

3.4.2 Değerlendirilen Polisomnografi parametreleri

- Total uyku zamanı (TST): Uyku başlangıcından uyku sonuna kadar olan sürenin uyanıklık süresinden çıkartılması ile saptanan süre)
- Uyku başlangıcından sonraki uyanıklık süresi (Wake time sleep onset-WASO)
- Uyku latansı : Işık kapandıktan sonra ilk uyku evresine kadar geçen süre.
- Uyku etkinliği: Total uyku süresinin , total kayıt süresine göre yüzdesidir. Total uyku zamanı / total kayıt zamanı x100 olarak hesaplanır.
- Tüm NREM ve REM uyku evrelerinin uyku zamanına oranı
- Periyodik bacak hareketleri indeksi (PLMI): Toplam PLM sayısı /saat cinsinden uyku süresi)
- Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uyku sırasında saatte gözlenen apne+hipopne sayısı.
- SpO2: Kandaki oksijenli hemoglobin miktarını ifade eden bir arteriyel oksijen satürasyonu.

3.4.3 PLM'nin polisomnografik değerlendirme ile skorlanması

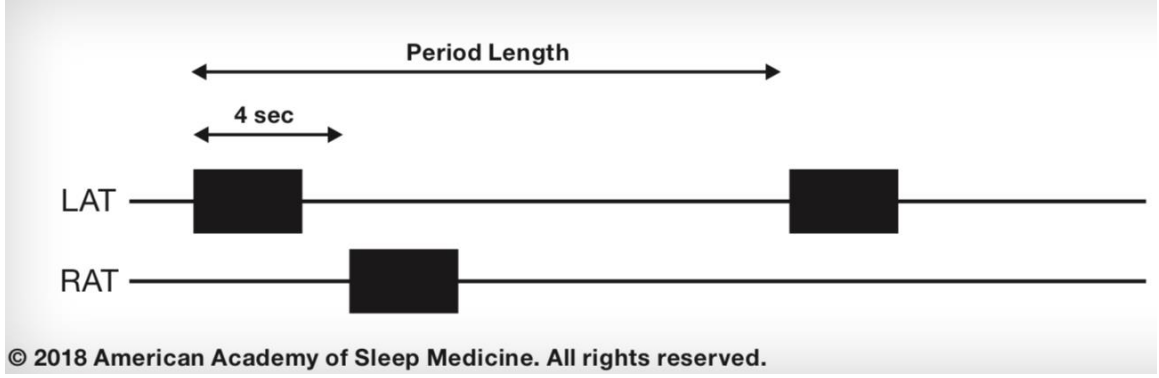
Periyodik bacak hareketleri American Academy of Sleep Medicine (AASM) 'nın 2018 yılında önerdiği polisomnografi skorlama kriterlerine göre skorlandı.

1-Aşağıdakiler bir bacak hareketini tanımlar:

- a) Bir bacak hareketinin minimum süresi 0,5 saniyedir.
- b) Bir bacak hareketinin maksimum süresi 10 saniyedir.
- c) Bir bacak hareketinin minimum amplitüdü dinlenme dönemindeki EMG üzerinde EMG voltajında 8 μ V'luk artıştır.(en az 0,5 saniyelik süre)
- d) Bir bacak hareketinin başlangıç zamanı dinlenme dönemindeki EMG üzerinde EMG voltajında 8 μ V'luk artış olduğu nokta olarak tanımlanır.
- e) Bir bacak hareketinin sonlanma zamanı ,EMG'de dinlenme EMG'si üzerinde amplitüdün 2 μ V'yi aşmadığı, en az 0,5 saniye süren bir dönemin başlangıcı olarak tanımlanır.

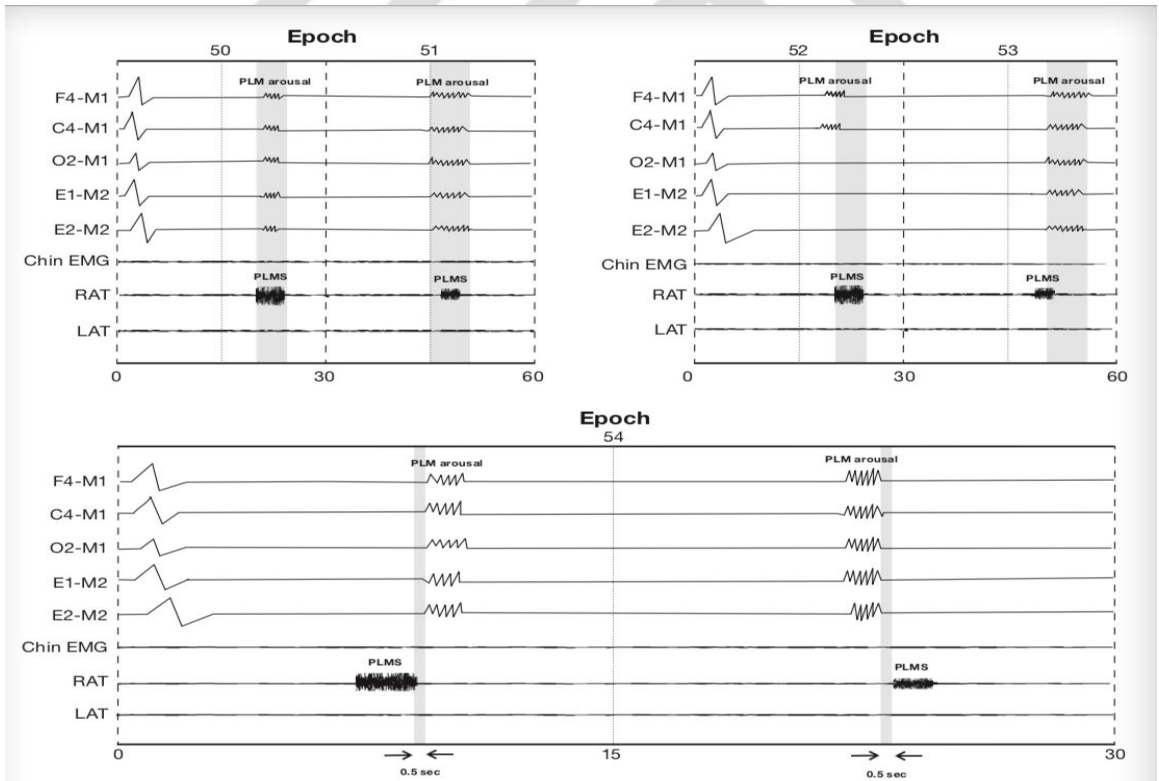
2-Aşağıdakiler bir PLM serisini tanımlar:

- a) Bir PLM serisini tanımlamak için gereken ardışık bacak hareketlerinin minimum sayısı 4 bacak hareketidir.
- b) Bir PLM serisinin parçası olarak onları dahil etmek için bacak hareketleri arasındaki (ardışık bacak hareketlerinin başlangıçları arasındaki zaman olarak tanımlanır) periyot uzunluğu 5 ile 90 saniyedir.
- c) Hareket başlangıçları arasında 5 saniyeden daha kısa bir süre ile ayrılmış iki farklı bacakta bacak hareketleri tek bacak hareketi olarak sayılır. Bu bacak hareketi grubunu izleyen bir sonraki bacak hareketine periyot uzunluğu, birinci bacak hareketinin başlangıcından bir sonrakinin başlangıcına kadar ölçülür. (Şekil 7)



Şekil 7: PLM skorlamasında periyod uzunluğunun şematik görünümü (AASM 2018'den alınmıştır)

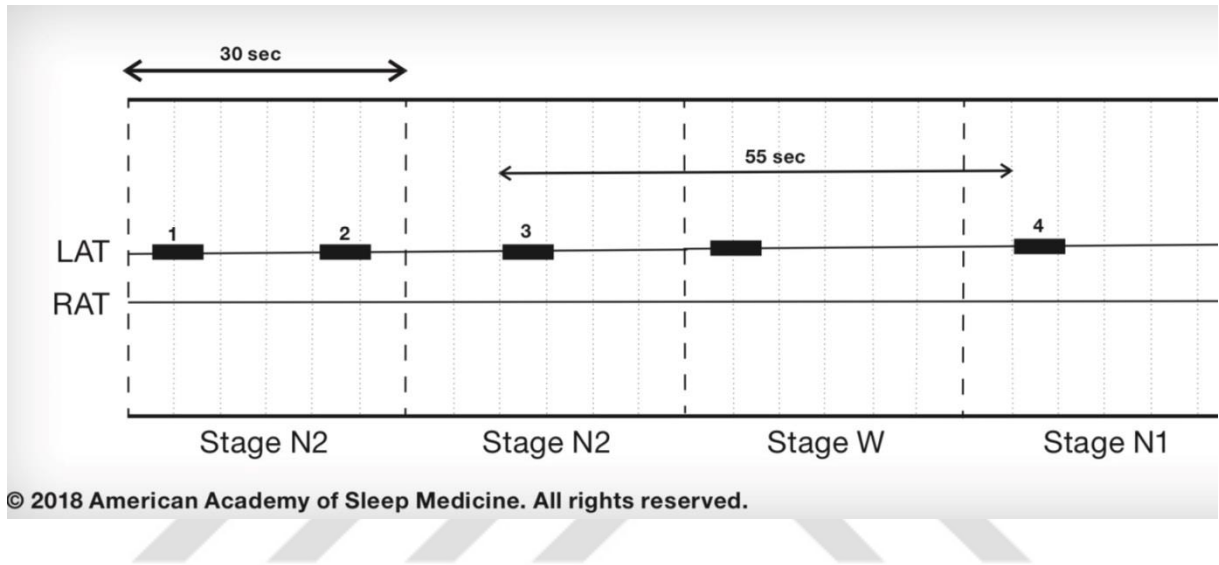
3- PLM serilerinde görülen bir arousal ve bir bacak hareketi eğer eşzamanlı olarak örtüşüyorsa veya hangisi önce olursa olsun bir olayın sonu ile diğer olayın başlangıcı arasında <0,5 saniye olduğunda birbirleri ile ilişkili olduğu düşünülmelidir (Şekil 8).



Şekil 8: PLM serilerinin skorlanmasında bacak hareketi ve arousallar arasında ilişki (AASM 2018'dan alınmıştır)

4- Eğer apne, hipopne, solunum çabasıyla ilişkili arousal (RERA) veya uyku bozukluğu olan solunum olayı, olaydan önceki 0.5 saniyeden, olaydan sonraki 0.5 saniyeye kadar gerçekleşir ise LM skorlanmamalıdır .

5- LM'nin bir serisi 90 saniyeden kısa bir uyanma peryodu ile ayrıldığında bu, uyanma periyodundan önceki LM'nin bir PLM serisinin parçası olarak sonraki LM'ne dahil edilmesini engellemez (Şekil 9).



Şekil 9: Beş kez tekrarlayan bacak hareketini tasvir eden şematik görünüm (AASM 2018'den alınmıştır)

Not 1. Anterior tibialis kası için, EMG'de bazal aktivite üzerinde $8 \mu V$ 'lık mutlak artış, bir bacak hareketi olayını tanımlar. Tibialis anterior kası için stabil bir dinlenme EMG'si ile birlikte mutlak sinyal $5 \mu V$ 'luk negatif ve pozitif sapma ile $+10 \mu V$ 'den büyük olmamalı veya düzeltilmiş sinyaller için $+5 \mu V$ olmalıdır.

Not 2. Periyodik ekstremite hareketleri 10 saniyeden daha az bir aralıkta meydana geldiğinde ve her biri bir uyanma için EEG / çene EMG 'sini karşılayan kriterlerde ≥ 3 saniyelik bir değişiklik ile ilişkili olduğunda, sadece bir EEG/çene EMG de değişiklik bir arousal olarak skorlanmalı (en az 10 saniyelik uykudan önce geldiğini varsayarak). Her iki bacak hareketi de, başlangıçları 5 saniye ya da daha fazla süre ayrıldığı varsayılarak puanlanabilir, ancak bir arousal ile ilişkili sadece bir PLM (ve sadece bir arousal) puanlanır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler yaş ve cinsiyet, bağımlı değişkenler BMI, TST, WASO, Uyku etkinliği (%), AHİ, LM sayısı, N1, N2, N3 ve REM TST yüzdeleri, AHİ REM, AHİ NREM, SpO2Ortalama, SpO2 Min, SpO2<90 % olarak belirlendi.

3.6 Veri toplama araçları

Hastaların demografik verileri hasta dosyalarından , uyku yapılarına ait bilgiler DEÜTF Nörofizyoloji Ana Bilim Dalı Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezi'nde polisomnografik kayıtlarından elde edilmiştir.

3.7. Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

3.8. Araştırmanın sınırlılıkları

Çalışmanın güçsüz yanları bu çalışmanın retrospektif bir çalışma olması ve hastaların klinik özelliklerinin çalışmaya dahil edilmemesidir.

3.9. Etik Kurul Onayı

'Uyku merkezinde izlenen hastalarda periyodik bacak hareketleri (PLM) prevalansı' başlıklı bu çalışma, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.05.2012. tarih ve 655-GOA protokol numaralı 2012/20-10 kararı ile uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

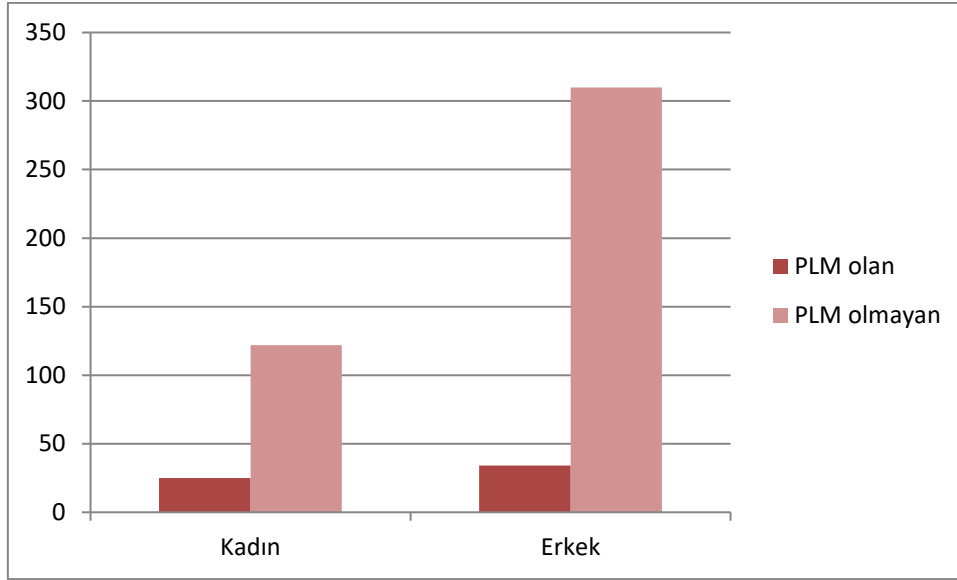
Çalışmaya polisomnografi tetkiki yapılmış 583 hasta alındı. 56 hasta 18 yaş altı olması nedeniyle , 36 hasta ise polisomnografi çekimlerindeki teknik sorunlar nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 491 hasta ile devam edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 147'si kadın, 344'ü erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 47.1 ± 13.1 iken erkeklerde 46.4 ± 12.9 , kadınlarda 48.6 ± 13.2 idi. Hastaların BKİ ortalamaları 30.3 ± 5.9 , erkeklerde 30.1 ± 5.7 , kadınlarda 30.7 ± 6.1 idi. BKİ dağılımına bakıldığında hastaların 12.8% 'inde BKİ 25'in altında (zayıf-normal kilolu), 39.7%' si 25-29.9 (fazla kilolu) arasında, 42.8% 'i 30-39.9 (obez) arasında, 4.7%'si ise 40 ve üzerindeydi (morbidobez) (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Yaş	18.0-85.0	47.0	47.1±13.1	
Yaş	≤ 55		354	72.1%
	> 55		137	27.9%
Cinsiyet	Erkek		344	70.1%
	Kadın		147	29.9%
Boy	143.0 -195.0	170.0	169.1 ± 9.7	
Kilo	47.0-146.0	85.0	86.3±16.5	
BKİ	17.3-84.0	29.4	30.3±5.9	
BKİ	<25		63	12.8%
	25-29.9		195	39.7%
	30-39.9		210	42.8%
	40		23	4.7%

PLM 491 hastanın 59'unda (12%) saptandı. PLM saptanan grupta 25 (17%) kadın, 34 (9,9%) erkek, PLM saptanmayan grupta ise 122 kadın (83%), 310 erkek (90,1%) hasta mevcuttu. PLM olmayan grupta erkek hasta oranı PLM olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek, kadın hasta oranı ise anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,026$) (Grafik 1).



Grafik 1: PLM olan ve olmayan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Yaş PLM olan grupta 51.0 ± 13.3 , PLM olmayan grupta ise 46.6 ± 13.0 idi. PLM olan grupta hastaların yaşı PLM olmayan gruptan anlamlı ($p = 0.05$) olarak daha yüksekti. BKİ'lerinde göre değerlendirildiğinde PLM olan hastaların BKİ ortalaması (30.3 ± 5.0) , PLM olmayan hastaların BKİ ortalaması (30.3 ± 6.0) idi. Hastaların BKİ ve ve BKİ dağılımları arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: PLMI'ne göre gruplandırılan hastaların demografik özellikleri

	PLMI ≤ 15		PLMI > 15		p
	Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	
Yaş	46.6 ± 13.0	46.0	51.0 ± 13.3	54.0	0.005 ^m
Yaş ≤ 55	319 73.8%		35 59.3%		0.020 χ^2
Yaş > 55	113 26.2%		24 40.7%		
Erkek	310 71.8%		34 57.6%		0.026 χ^2
Cinsiyet Kadın	122 28.2%		25 42.4%		
Boy	169.3 ± 9.6	170.0	168.0 ± 10.7	165.0	0.162 ^m
Kilo	86.5 ± 16.6	85.0	84.8 ± 15.5	82.0	0.360 ^m
BKİ	30.3 ± 6.0	29.4	30.3 ± 5.0	28.9	0.911 ^m
BKİ	<25	58 13.4%	5 8.5%		0.393 χ^2
	25-29.9	166 38.4%	29 49.2%		
	30-39.9	188 43.5%	22 37.3%		
	40	20 4.6%	3 5.1%		

^m Mann-whitney u test / χ^2 Ki-kare test

Hastaların uyku yapıları incelendiğinde , hastalarda TST 397.7 ± 73.1 dk, PLM olan grupta 357.1 ± 90.1 dk. , PLM olmayan grupta ise 403.2 ± 68.8 dk. olarak saptandı. TST , PLM olan grupta daha kısa saptanmış olup, gruplar arasında TST açısından fark anlamlı idi. ($p=0.000$).

Uyku başlangıcından sonra WASO tüm grupta 397.7 ± 73.1 dk, PLM olan grupta 88.0 ± 68.0 dk., PLM olmayan grupta ise 64.4 ± 53.0 dk idi. WASO, PLM olmayan grupta PLM olan gruba göre daha kısa olup fark anlamlı saptandı ($p = 0.009$).

Uyku latansı tüm grupta 14.3 ± 16.8 , PLM olan grupta 20.3 ± 23.0 dk., PLM olmayan grupta ise 13.5 ± 15.7 olup gruplar arasındaki fark anlamlıydı. Uyku etkinliği yüzdesi tüm grupta 82.9 ± 13.0 olup, PLM olan grupta (76.5 ± 17.3) PLM olmayan gruptan (83.8 ± 12.0) düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). N1, N2, N3 ve REM evreleri total uyku süresi yüzdesi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu ($p<0,05$).

Uykuda solunum parametrelerine göre incelendiğinde tüm grupta total AHİ ortalaması 31.6 ± 28.5 , idi. Total AHİ, PLM olan grupta 22.1 ± 21.9 , PLM olmayan grupta 32.9 ± 29.1 olup her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p =0.008$). AHİ alt gruplarında hasta sayılarına bakıldığında hasta oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

NREM ve REM uykusunda ölçülen AHI ortalama değerlerinde PLM olmayan grupta sırayla REM AHİ 31.8 ± 27.6 , NREM AHİ 32.9 ± 30.4 , PLM grupta ise REM AHİ 19.6 ± 20.9 , NREM AHİ 23.0 ± 24.0 idi.

SpO2 açısından değerlendirildiğinde, PLM olmayan grupta gece en düşük SpO2 ortalaması 80.9 ± 12.8 olup, PLM olan gruba göre (84.3 ± 6.4) istatistiksel bir fark saptanmadı. Gece ortalama SpO2 değeri açısından bakıldığında ise PLM olan ve olmayan hastalarda benzer sonuçlar bulunmuş olup (sırasıyla 93.6 ± 2.4 ; 93.0 ± 8.2) , her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) PLM olan grupta hem REM hem de NREM AHİ' nin PLM olmayan gruba göre düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p= 0.001$, $p=0.023$) (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların polisomnografik uyku parametrelerine göre karşılaştırılması

	Tüm grupta Ort.±s.s./n-%	PLM ≤ 15 Ort.±s.s./n-%	PLM > 15 Ort.±s.s./n-%	p
TST	397.7±73.1	403.2±68.8	357.1±90.1	0.000m
WASO	67.2±55.5	64.4±53.0	88.0±68.0	0.009m
Uyku latansı	14.3±16.8	13.5±15.7	20.3±23.0	0.032m
Uyku etkinliği %	82.9±13.0	83.8±12.0	76.5±17.3	0.001m
AHI(total)	31.6 ± 28.5	32.9±29.1	22.1±21.9	0.008m
AHI				
<5	101 20,6%	83 19,2%	18 30,5%	0,115x ²
5-14.9	93 18,9%	80 18,5%	13 22%	
15-29.9	97 19,8%	86 19,9 %	11 18,6%	
30≤	200 40,7%	183 42,4%	17 28,8%	
N1(%TST)	8.8±8.8	8.8±8.5	9.4±10.5	0.602m
N2(%TST)	47.8±15.8	48.0±15.7	46.3±16.6	0.415m
N3(%TST)	28.8±14.9	28.6±14.7	30.3±16.2	0.452m
REM (%TST)	14.8±7.4	14.9±7.4	14.0±7.4	0.483m
REM AHI	30.3±27.2	31.8±27.6	19.6±20.9	0.001m
NREM AHI	31.7±29.8	32.9±30.4	23.0±24.0	0.023m
SAO2 ORT	93.0±6.6	92.9±6.9	93.6±2.6	0.991m
SAO2 Min .	80.7±10.9	80.3±11.3	83.3±6.9	0.135m
SaO ₂ <90 %	11.7±22.3	12.2±22.5	8.4±20.6	0.154m

^m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

PLM olan ve olmayan gruplar erkek ve kadınlarda ayrı ayrı incelendiğinde erkeklerde TST ve uyku etkinliği PLM olmayan grupta, WASO ve uyku latansı ile PLM olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Kadınlarda ise sadece TST, PLM olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Uyku latansı, uyku etkinliği ve WASO açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı (p<0,05). REM AHI değeri her iki cinsiyette de PLM olan grupta , PLM olmayan gruba göre düşük saptandı, ancak NREM AHI değerinde cinsiyete göre PLM olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmadı. (Tablo 6) (Tablo7)

Tablo 6: Erkeklerde PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması

Erkek	PLMI ≤ 15		PLMI > 15		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	46.0± 12.6	45.0	50.0± 15.8	54.5	0.054 ^m
Boy	172.9± 8.0	173.0	172.5± 10.2	173.5	0.713 ^m
Kilo	89.6± 15.8	88.0	88.4± 16.0	83.5	0.445 ^m
BMI	30.2± 5.8	29.4	29.7± 4.9	28.5	0.584 ^m
TST	402.7± 68.4	408.9	355.8± 95.1	386.2	0.009
WASO	65.5± 56.2	51.3	92.6± 75.1	69.4	0.040
Uyku latansı (dk)	12.4± 14.1	8.6	23.1± 24.2	15.3	0.003
Uyku etkinliği (%)	83.7± 12.7	86.8	75.3± 18.6	82.5	0.010
AHI	36.3± 29.8	28.2	26.8± 23.4	20.6	0.088 ^m
LM sayısı	90.9± 82.9	71.0	246.5± 120.7	240.5	0.000
TST N1 %	9.1± 8.7	6.7	10.7± 13.0	7.6	0.671 ^m
TST N2 %	49.2± 16.0	47.8	45.8± 16.8	45.3	0.273 ^m
TST N3 %	27.4± 14.9	27.6	28.6± 16.6	28.6	0.799 ^m
TST REM %	14.6± 7.3	14.7	14.9± 7.2	14.8	0.689 ^m
AHI REM	32.3± 27.3	26.7	20.1± 21.9	16.7	0.013
AHI NREM	36.9± 31.1	27.4	29.1± 26.0	20.4	0.179 ^m
SpO2 Ortalama	92.8± 6.4	94.2	93.7± 2.8	94.1	0.633 ^m
SpO2 Min	80.1± 10.7	83.0	82.6± 7.3	83.5	0.270 ^m
SpO2 <90 %	13.5± 23.1	2.0	8.1± 21.7	0.9	0.091 ^m

^mMann-whitney u test

Tablo 7: Kadınlarda PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması

Kadın	PLMI ≤ 15		PLMI > 15		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	47.9± 13.9	49.5	52.4± 9.1	53.0	0.135 ^m
Boy	160.1± 6.8	160.0	161.8± 7.9	163.0	0.321 ^m
Kilo	78.5± 16.1	77.5	80.0± 13.6	79.0	0.465 ^m
BMI	30.7± 6.3	30.4	31.0± 5.2	29.0	0.855 ^m
TST	404.7± 69.9	410.2	358.8± 84.8	373.0	0.011 ^m
WASO	61.6± 44.0	49.0	81.7± 57.9	82.5	0.097 ^m
Uyku latansı (dk)	16.3± 18.9	10.6	16.6± 21.1	10.9	0.581 ^m
Uyku etkinliği (%)	84.1± 10.2	86.3	78.1± 15.5	80.3	0.059 ^m
AHI	24.1± 25.3	14.9	15.6± 18.0	6.7	0.172 ^m
LM sayısı	70.9± 56.3	60.5	294.7± 151.7	249.0	0.000 ^m
TST N1 %	7.9± 8.1	5.6	7.6± 5.2	7.0	0.475 ^m
TST N2 %	45.0± 14.3	45.0	47.1± 16.6	44.8	0.710 ^m
TST N3 %	31.4± 13.9	31.0	32.6± 15.6	32.4	0.574 ^m
TST REM %	15.7± 7.4	15.3	12.7± 7.7	12.7	0.090 ^m
AHI REM	30.6± 28.3	22.7	18.8± 20.0	14.2	0.038 ^m
AHI NREM	22.6± 26.0	13.5	14.8± 18.4	6.4	0.351 ^m
SpO2 Ortalama	93.0± 8.2	94.3	93.6± 2.4	94.1	0.442 ^m
SpO2 Min	80.9± 12.8	85.0	84.3± 6.4	84.0	0.501 ^m
SpO2 <90 %	8.8± 20.6	0.5	8.8± 19.5	0.4	0.786 ^m

^mMann-whitney u test

Tek değişkenli modelde PLM olan ve olmayan hastaların ayırımında yaş, cinsiyet, TST, WASO, uyku latansı, uyku etkinliği, AHİ, LM sayısı, AHİ REM, AHİ NREM değerinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

Çok değişkenli indirgenmiş modelde ise PLM olan ve olmayan hastaların ayırımında TST, AHİ, LM sayısı değerinin anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: PLM olan ve olmayan hastaların demografik ve polisomnografik verilerinin logistik regresyonla karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model			
	OR	% 95 GA	p		OR	% 95 GA	p	
Yaş	1.03	1.01 - 1.05	0.016					
Cinsiyet	1.87	1.07 - 3.26	0.028					
TST	0.99	0.99 - 1.00	0.000	0.99	0.98	- 0.99	0.000	
WASO	1.01	1.00 - 1.01	0.003					
Uyku latansı (dk)	1.02	1.01 - 1.03	0.006					
Uyku etkinliği (%)	0.97	0.95 - 0.98	0.000					
AHİ	0.98	0.97 - 1.00	0.007	0.94	0.92	- 0.97	0.000	
LM sayısı	1.01	1.01 - 1.02	0.000	1.03	1.02	- 1.03	0.000	
AHİ REM	0.98	0.97 - 0.99	0.002					
AHİ NREM	0.99	0.98 - 1.00	0.019					
Lojistik Regresyon (Forward LR)								

Her iki grup ≤ 55 yaş ve > 55 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldığında, > 55 yaş üstünde TST ve uyku etkinliği PLM olmayan grupta, WASO ve uyku latansı ile PLM olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ≤ 55 yaş grupta ise sadece TST PLM olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, uyku latansı, uyku etkinliği ve WASO açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p < 0.05$).

55 yaş ve altı grupta PLM olan ve olmayan grupta total AHİ ve $SpO_2 < 90$ % değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermezken, 55 yaş üstünde total AHİ (hem REM AHİ, hem NREM AHİ) ve $SpO_2 < 90$ % değerleri PLM olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.006$).

Tablo 9: 55 yaş ve altında PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması

≤ 55 Yaş	PLMI ≤ 15		PLMI > 15		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Boy	170.5± 9.6	170.0	170.9± 11.6	170.0	0.955 ^m
Kilo	87.4± 17.2	86.0	86.3± 15.7	83.0	0.641 ^m
BMI	30.3± 6.2	29.4	29.8± 4.4	28.8	0.790 ^m
TST	411.8± 66.3	416.5	387.4± 63.0	396.2	0.031 ^m
WASO	57.6± 50.4	43.0	62.9± 45.0	58.0	0.377 ^m
Uyku latansı (dk)	13.1± 14.8	9.0	15.1± 18.8	8.3	0.793 ^m
Uyku etkinliği (%)	85.5± 11.1	88.7	83.3± 11.2	85.6	0.235 ^m
AHİ	32.0± 30.1	22.5	22.3± 19.6	19.4	0.152 ^m
LM sayısı	84.1± 77.9	68.0	295.5± 138.9	268.0	0.000 ^m
TST N1 %	8.4± 8.6	6.0	7.3± 5.5	4.9	0.686 ^m
TST N2 %	47.4± 14.9	46.7	46.0± 12.9	45.1	0.672 ^m
TST N3 %	29.0± 13.7	29.7	31.7± 15.1	29.3	0.452 ^m
TST REM %	15.5± 7.3	15.1	15.1± 6.7	15.2	0.825 ^m
AHİ REM	31.0± 28.3	23.2	21.7± 19.8	17.3	0.142 ^m
AHİ NREM	32.2± 31.5	20.3	24.3± 23.3	18.9	0.300 ^m
SpO2 Ortalama	93.1± 7.8	94.5	94.2± 2.0	94.4	0.822 ^m
SpO2 Min	80.9± 11.8	84.0	83.8± 5.9	83.0	0.561 ^m
SpO2 <90 %	10.1± 20.6	1.0	4.8± 13.7	0.7	0.555 ^m

^m Mann-whitney u test

Tablo 10: 55 yaş üstünde PLM olan ve olmayan grupların demografik ve polisomnografik parametrelerinin karşılaştırılması

> 55 Yaş	PLMI ≤ 15		PLMI > 15		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Boy	165.8± 8.8	167.0	163.6± 7.5	163.0	0.138 ^m
Kilo	83.9± 14.7	83.0	82.7± 15.3	80.0	0.592 ^m
BMI	30.6± 5.4	29.9	30.9± 5.8	29.2	0.991 ^m
TST	379.0± 70.1	388.5	312.8± 105.7	339.6	0.006 ^m
WASO	83.8± 55.4	77.9	124.4± 79.6	103.9	0.026 ^m
Uyku latansı (dk)	14.7± 18.0	11.1	28.0± 26.6	17.5	0.005 ^m
Uyku etkinliği (%)	79.0± 13.3	80.8	66.5± 19.8	72.8	0.004 ^m
AHİ	35.2± 25.9	29.2	21.8± 25.2	12.7	0.006 ^m
LM sayısı	88.3± 73.6	75.0	225.3± 121.6	227.0	0.000 ^m
TST N1 %	9.7± 8.3	7.2	12.4± 14.7	8.4	0.375 ^m
TST N2 %	49.7± 17.7	48.6	46.9± 21.1	44.8	0.451 ^m
TST N3 %	27.3± 17.4	26.9	28.3± 17.8	30.6	0.675 ^m
TST REM %	13.2± 7.4	13.0	12.4± 8.3	11.7	0.667 ^m
AHİ REM	34.0± 25.4	32.0	16.4± 22.6	5.0	0.001 ^m
AHİ NREM	34.7± 27.2	27.0	21.2± 25.2	12.2	0.009 ^m
SpO2 Ortalama	92.3± 3.6	93.1	92.9± 3.3	94.0	0.246 ^m
SpO2 Min	78.5± 9.4	81.0	82.6± 8.3	85.0	0.026 ^m
SpO2 <90 %	18.2± 26.4	5.1	13.6± 27.4	1.3	0.031 ^m

^m Mann-whitney u test

5. TARTIŞMA

PLM tanısı polisomnografi ile konulan bir hareket bozukluğu hastalığıdır. PLM olan bireylerin çoğunluğu polisomnografi sırasında belirgin bir semptom ve şikayet olmadan tespit edilir (76). Hastalar bu hastalıkla ilgili anamnez veremedikleri için tanısının konması gecikmekte ve hastalarda bozulmuş uyku yapısını birçok komorbid hastalığa eşlik edebilmektedir. Genel popülasyonda PLM prevalansını PSG kullanarak saptayan az sayıda çalışma vardır .

PLM ve gündüz uykululuğu birlikteliği tartışmalıdır ve PLM'nin uyku bozukluğunun birincil nedeni olarak kabul edilemeyeceğini düşündüren çalışmalar vardır (33,77,78). PLM sıklıkla EEG arousalları ve uyanıklıkla ilişkili olup uyku fragmentasyonuna sebep olarak nonresterotif uykuya yol açar. Yapılan bir çalışmada hastaların yarısında arousallar sonrasında PLM'in olduğu gözlemlendi (26).

Genel popülasyonda bildirilen PLM prevalansı 3.9-7.6% arasındadır (79,80). PLM'nin yaş ile birlikte arttığı ve genel popülasyonda PLM prevalansının 65 yaşından sonra 10%'dan 50%'ye kadar arttığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda PLM prevalansı 12% olarak saptandı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak ileri yaş ve PLM arasındaki ilişki anlamlıydı.

PLM'nin cinsiyet ile ilişkisi hakkında çelişkili bulgular mevcuttur (82). Bazı çalışmalarda PLM yüksek prevalansının erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu düşünülmeyle birlikte, bazı popülasyon temelli ve klinik çalışmalarda cinsiyet farkları bulunmamaktadır (54,83). Biz çalışmamızda PLM olan hastaların 57.6%'sını erkek, 42.4%'ünü kadın olarak saptadık.

OUAS ve PLM birlikteliği hakkında birçok çalışma mevcuttur. OUAS genellikle PLM'ne eşlik eder. OUAS'lu hastaların yaklaşık % 50'sinin PLM'ne sahip olduğu belirtilmiştir (84). Bu durum OUAS 'nın PLM için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda total AHİ ortalaması PLM olan ve olmayan grupta farklılık göstermemiş, ancak 55 yaş üstünde PLM olmayan grupta AHİ değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum yaş ile birlikte hem OUAS hem de PLM prevalansında artış görülmekle birlikte, PLM'lerinin yaş ile artışının OUAS'den bağımsız bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

OUAS'lu kadınlarda PLM prevalansı, erkeklerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (76). Kadınlarda artmış PLM prevalansı sadece OUAS hastalarının daha genç grubunda görülmüştür (76) . OUAS'lu erkeklerde ise PLM hem genç hem de yaşlı hastalarda anlamlı

olarak artmıştır (76). Çalışmamızda OUAS tanısı ile direkt ilişkili AHİ değerlerine göre hastalarımızı değerlendirdiğimizde hem total AHİ , hem de REM ve NREM AHİ değerleri PLM olmayan grupta yüksek idi. Bu sonuç ile PLM olmayan hastalarda OUAS'ın, PLM olan hastalardan daha şiddetli olduğunu düşündük.

OUAS prevalansı genç erkeklerde, genç kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, OUAS ile PLM birlikteliğinin incelendiği bir çalışmada OUAS'lu genç kadın hastalarda PLM'nin, OUAS'lu genç erkek hastalara göre yüksek prevalansa sahip olduğu gözlemlendi ve OUAS'lu erkek hastalarda ise yaş ilerledikçe PLM prevalansında artış saptandı (76). Hastalarımızda her iki cinsiyette de PLM olan grupta REM AHİ değerlerini anlamlı olarak düşük saptadık. Bu durum PLM'lerinin REM süresini kısalttığı görüşünü destekler nitelikteydi (85).

Daha önce yapılan bir çalışmada, OUAS premenopozal kadınların, OUAS olmayan kadınlardan daha düşük serum ferritin düzeylerine sahip olduğu öne sürülmüştür (86). Bu nedenle, genç kadınlarda PLM yüksek prevalansı, düşük serum ferritin seviyeleri ile ilişkili olabilir. Menopozdan sonra, erkekler ve kadınlar arasındaki ferritin düzeyindeki fark, OUAS hastalarında PLM prevalansındaki fark gibi ortadan kalkar (76).

İleri yaş PLM için bir risk faktörüdür. Biz de PLM olan gruptaki hastaların yaş ortalamasını , olmayan gruba göre daha yüksek saptadık.

PLM'i sıklıkla NREM uykusunda, özellikle N2'de ortaya çıkar (87). Biz hem cinsiyete göre hem de yaşa göre gruplandırdığımız hastalarımızı incelediğimizde PLM sıklığı ile uyku dönemleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

PLM'lerinin bir mortaliteyi etkileyen bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (88). Bu sonuç gündüz belirtileri olmayan PLM'nin de iyi huylu olamayabileceğini desteklemektedir (76).

Koo ve ark. PLM'nin hipertansiyon riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (89). PLM ile sempatik sinir sistemi arasında bir ilişki olduğu, PLM'nin ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin eş zamanlı artması sonucu arteriyel kan basıncı ve kalp hızında belirgin artışlar neden olabileceğini düşünülmektedir (69,90,91). OUAS'lu hastalarda PLM, kardiyovasküler olayların prediktif faktörleri olarak kabul edilen plazma C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (92,93).

PLM'leri gündüz uykululuk şikayeti olmadan da bulunabilmesi gerçekte PLM prevalansının daha da sık olabileceğini gösterir (94). Literatüre göre çalışmamızda PLM

prevalansının yüksek olması uyku bozukluğu şikayetleri fazla olan hastalara polisomnografik inceleme yapmamız ve uyku merkezimizde PLM ile ilgili farkındalığımızın yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Toplumda PLM prevalansının saptanması bu hastalığın tanınması konusunda klinisyenlere yardımcı olabilir. Araştırmalar neredeyse sadece PLM'ne odaklanmış olsada uyku sırasında periyodik olmayan LM'lerinin önemi olup olmadığı bilinmemektedir (56). Uyku bozukluğuna sekonder oluşan gündüz semptomlarının anemnezde sorgulanması hastalığın varlığından şüphelenilmesine ve hastaların polisomnografi laboratuvarlarına yönlendirilmesinde rol oynayabilir.



6. **SONUÇ ve ÖNERİLER**

- PLM polisomnografik olarak tanısı konulan uyku ile ilişkili hareket bozukluğu olup klinik olarak her zaman akılda tutulması gereklidir. İnsomnia veya gündüz uykululuk şikayeti olan her hasta PLM açısından sorgulanmalıdır.
- PLM'nin OUAS ile birlikteliği sık olduğundan uykuda solunum bozukluğu tanısı olan hastalarda uyku bozukluğu şikayetlerinin sadece solunumsal olaylara bağlı olduğu düşünülmemeli, PLM'leri açısından da hastalar ayrıntılı değerlendirilmelidir.
- PLM tanısı olduğu düşünülen hastalarda ilk gece PLMI düşük saptanırsa ikinci gece incelemesinden kaçınılmamalıdır.
- PLM ölümcül hastalıklara sebep olabileceğinden tanısı konulduğunda mutlaka tedavisi düzenlenmelidir.
- Gelecekte PLM patogenezi açıklayabilmek ve tedavi rejimlerini geliştirebilmek açısından ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Karadeniz D. Uykuda Ekstremitelerin Periyodik Hareket Bozukluğu, In:Kaynak H, Ardiç S, editors. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. 1st ed. İstanbul : Nobel Matbaacılık; 2011. p. 361-366
- 2- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol 1980; 8:416–21.
- 3- Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. Sleep 1993;16:572–7
- 4- Coleman R, Bliwise D, Sajben N, Bruyn LD, et al. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi E, et al., editors. Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evaluation. New York: Raven Press, 1983. p. 217-229.
- 5- Picchietti MA, Picchietti DL, England SJ, Walters AS ve ark. Children show individual night to- night variability of periodic limb movements in sleep. Sleep 2009;32: 530-5
- 6- Ferri R, Fulda S, Manconi M, Högl B ve ark. 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 Med 2013;14:293- 6.
- 7- Trotti LM, Bliwise DL, Greer SA, Sigurdsson AP ve ark. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. Sleep Med 2009;10:668-71.
- 8- Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. Sleep 1988;11:340-8.
- 9- Sforza E, Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. Sleep Med 2005;6:259-67.
- 10- Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. Arch Gerontol Geriatr 1988;7:273-9.
- 11- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G ve ark. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 1997;12:61–5.

- 12- Berger, H. Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen [Electrocephalography in man]. Journal für Psychologie und Neurologie, 1930; 40:160-179.
- 13- Von Economo C. Sleep as a problem of localization. J. Nerv. Ment. Dis. 1930;71: 249–259
- 14- Nauta WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J. Neurophysiol. 1946; 9: 285–314
- 15- Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC. editors. Principles and practice of sleep medicine, 5th edition, St. Louis: Elsevier Saunders 2011; p .16-26
- 16- Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. Respir Care Clin N Am. 2005;11(4):567–86
- 17- Baklan B. Uygunun mekanizması ve Normal Uyku, In:Kaynak H, Ardıç S, editors. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. 1st ed. İstanbul : Nobel Matbaacılık; 2011. p.7-14
- 18- Jones BE. Basic sleep mechanism of Sleep-Wake States. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC editors. Principles and practice of sleep medicine 4 th ed. Philadelphia ;Elsevier Saunders 2005. p.136-153
- 19- Jones BE. Arousal systems. Front Biosci. 2003;.8: S438–S451
- 20- Roffwarg HP. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Sleep 1979;2:1-137.
- 21- Thorpy MJ (Chairman) Diagnostic Classification Steering Committee, International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association, 1990.
- 22- American Academy of Sleep Medicine (AASM): The International Classification of Sleep Disorders (ICSD), ed 3. Darien, American Academy of Sleep Medicine, 2014.

- 23- Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F ve ark. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin. Neurophysiol* 2009; 120: 1282– 90.
- 24- Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med* 2012;13:433-41.
- 25- Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G ve ark. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 2001;57:300-04.
- 26- Aritake S, Blackwell T, Peters KW, Rueschman M ve ark. Prevalence and associations of respiratory-related leg movements: the MrOS sleep study. *Sleep Med* 2015;16:1236-44.
- 27- Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K ve ark. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol* 2007;118:438–48.
- 28- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S. Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med* 2003; 4(2):147–152.
- 29- Hornyak M, Kopasz M, Feige B, et al. Variability of periodic limb leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiological studies. *Sleep* 2005;28:331–5.
- 30- The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications Version 2.5. USA. 2018
- 31- Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16: 166-71.
- 32- Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun R ve ark. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:701–05.
- 33- Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, editor. *Sleep and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, CA: Addison- Wesley; 1982. p. 265–95.

- 34- Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991;104:13–8.
- 35- Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M ve ark. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639–45
- 36- Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:1060–63.
- 37- Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of restless-legs syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* 2001; 72(2):100–107.
- 38- Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H ve ark.Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245(1):8–10.
- 39- Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52(5):932–37.
- 40- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000; 1(2):163–67.
- 41-Ancoli-Israel S, Martin J, Jones DW, Caligiuri M ve ark. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45(11):1426–1432.
- 42- Park M, Comella CL. Periodic Limb Movements and Periodic Limb Movement Disorder. In: Ondo W.G. editor.*Restless Legs Syndrome Diagnosis and Treatment*. USA: Informa Healthcare; 2007, p. 179-199
- 43- Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L ve ark. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10(1):2–9.
- 44- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinico etiologic correlates. *Neurology* 1996; 47(6):1435–41

- 45- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ ve ark. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55(8):1115–21.
- 46- Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(1):204–210.
- 47- Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(7):429–31.
- 48- Kim JS, Lee SB, Park SK, Han SR ve ark. Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. *Mov Disord* 2003; 18(11):1403–405.
- 49- Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996; 11(6):710–714
50. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996; 94(2):145–50
- 51- Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13(5):294–301
- 52- Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10(3):169–77.
- 53- Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in repubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:765–70.
- 54- Rubio JH, Soler HM, Vidal PM, Tobback N. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol* . 2016;79(3):464–74.
- 55- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H ve ark. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639–647
- 56- Ferri R, Koo BB, Picchiatti DL, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology and clinical significance. *Sleep Med* 2017;31:29-38.

- 57- Chokroverty S, Avidan AY. Bradley's Neurology in Clinical Practice In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. editors. Sleep and Its Disorders. 6th.ed. USA: Elsevier. p.1699
- 58- Manconi M, Ferri R, Feroah TR, Zucconi M ve ark. Defining the boundaries of the response of sleep leg movements to a single dose of dopamine agonist. Sleep 2008;31: 1229-37.
- 59- Santamaria J, Iranzo A, Tolosa E. Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment in a patient with periodic leg movements in sleep. Sleep Med 2003; 4(2):153-55
- 60- Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. Sleep 2004;27:313-15
- 61- Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1454-58.
- 62- Baker TL, Guilleminault C, Nino-Murcia G, Dement WC. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnia. Sleep 1986;9:232-42.
- 63- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G ve ark. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. Neurology 2002;59:1889-94.
- 64- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. Am J Kidney Dis 2000;35:1052-1060.
- 65- Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. Psychiatry Clin Neurosci 1997;51:103-107.
- 66- Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W ve ark. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. Sleep 2003;26: 717-20.

- 67- Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589–97.
- 68- Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE ve ark. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 447-51.
- 69- Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G ve ark. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68: 1213-18.
- 70- Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA ve ark. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol* 2007;118: 1923-30.
- 71- Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G ve ark. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med* 2013;14:555-61.
- 72- Pizza F, Biallas M, Wolf M, Valko PO ve ark. Periodic leg movements during sleep and cerebral hemodynamic changes detected by NIRS. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1329-34.
- 73- Walters AS, Rye DB. Evidence continues to mount on the relationship of restless legs syndrome/periodic limb movements in sleep to hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *Sleep* 2010;33:287.
- 74- Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol* 2014;261:1051-68.
- 75- Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME ve ark. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res* 2012;21:297-307.
- 76- Ren R, Huang G, Zhang J, Zhou J, Li Y ve ark. Age and severity matched comparison of gender differences in the prevalence of periodic limb movements during sleep in patients with obstructive sleep apnea 2016;20: 821–27

- 77- Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1168–74
- 78- Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol* 2000;7: 331-36
- 79- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.*2002;53:547- 554
- 80- Scofield, H, Roth, T, Drake, C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 2008; 31:1221–7.
- 81- Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL ve ark. Osteoporotic Fractures in Men Study Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation* 2011; 124:1223–31
- 82- Roizenblatt S, Roizenblatt M, Filho FP, Matsuda SS ve ark. Gender difference in periodic limb movements in adults with sickle cell disease. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:4843
- 83- Morrish E, King MA, Pilsworth SN, Shneerson JM ve ark. Periodic limb movement in a community population detected by a new actigraphy technique. *Sleep Medicine* 2002; 3: 489–495
- 84- Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF . Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Medicine* 2006; 2:281–28
- 85- Yalın OÖ, Yılmaz İA, Sungur M, Doğu O. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Periodic Limb Movements and Related Factors. *Turk J Neurol* : 2015;21:90-4
- 86- O'Brien LM, Koo J, Fan L, Owusu JT. Iron stores, periodic leg movements, and sleepiness in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5:525– 31

- 87- Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC. The cyclic alternating pattern plays a gatecontrol on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol.* 1996; 13: 314–23
- 88- Choi JW, Song JS, Lee YJ, Jeong DU. Periodic Limb Movements in Sleep is Associated with Increased Mortality. *Psychiatry Investig* 2017;14:669-73
- 89- Koo BB, Sillau S, Dean DA, Lutsey PL et.al. Periodic limb movements during sleep and prevalent hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2015; 65:70–77
- 90- Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, Haba-Rubio J ve ark. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116:1096–1104
- 91- Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007; 30:755–66
- 92- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, C. Amodeo C ve ark. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 705–12
- 93- Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M. The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11:375–82
- 94- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Kripke DF ve ark. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496–500.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Raporu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr			

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	655-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uyku Merkezinde İzlenen Hastalarda Pedyodik Bacak Hareketleri (PLM) Prevalansı		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.İbrahim Öztura Uzm.Dr.Özlem AKDOĞAN Nöroloji A.D		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/20-10	Tarih: 31.05.2012
	Doç.Dr.İbrahim Öztuna'nın sorumlusu Uzm.Dr.Özlem AKDOĞAN'ın proje yürütücüsü olduğu "Uyku Merkezinde İzlenen Hastalarda Pediyodik Bacak Hareketleri (PLM) Prevelansı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Banu</i>
Prof.Dr. Besti ÖSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Osman</i>
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Malkoç</i>
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Reyhan</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Nejat</i>
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Ece</i>
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Besti</i>
Prof.Dr.Refik MAS	İç Hastalıkları (Geriyatri B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Refik</i>
Doç.Dr.Mukaddes GÖNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılacak</i>
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Ayşe</i>
Doç.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılacak</i>
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılacak</i>
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐ H ☒	<i>İhsan</i>