



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN D REPLASMANIN HUZURSUZ BACAĞLAR
SENDROMUNDA HASTALIK SEMPTOMLARI, UYKU,
DEPRESYON VE YORGUNLUK ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Orkun ZORSU

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET YABALAK**

DÜZCE, 2023

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

VİTAMİN D REPLASMANIN HUZURSUZ BACAKLAR
SENDROMUNDA HASTALIK SEMPTOMLARI, UYKU,
DEPRESYON VE YORGUNLUK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Orkun ZORSU tarafından hazırlanan uzmanlık tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Dr. Ahmet YABALAK
Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Ahmet YABALAK
Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Burcu POLAT
Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Muhammed Nur ÖĞÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi:

11/07/2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

11 Temmuz 2023

(İmza)

Dr. Orkun ZORSU

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde manevi ve entelektüel anlamda bana katkıları olan Sayın Dr Sinan ZORSU, Dr Ahmet YABALAK, Dr Ayşegül ÖZYILMAZ, Doç Dr Mehmet Cihat Demir, Doç. Dr. Hasan SULTANOĞLU, Doç. Dr. Burcu POLAT, Doç. Dr. Mustafa Boğan, Dr. Salih KARAKOYUN, Prof. Dr. İdris ŞAHİN, Prof. Dr. Bora BÜKEN, Prof. Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ, Prof. Dr. Ayhan ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Hulusi KEÇECİ'ye teşekkür etmek istiyorum.

Tez çalışması sürecinde ve öncesinde bana sağladığınız bilimsel katkılar sayesinde büyük yol kat ettim. Gerek iş prensiplerinizi ve iş ahlakınızı gerek entelektüel birikiminizi çalışmamın kalitesinde ve bugünlere gelmesinde muazzam katkıları oldu. Sizin rehberliğiniz, tezimde elde ettiğim bilimsel sonuçların insanlık için daha anlamlı ve değerli şekilde vücut bulması ile neticelendi.

Sizlerin insanlığa sunduğunuz katkıyı hayranlıkla izliyorum, bilim camiasına sunduğunuz katkıları gıpta ile takip ediyorum. Tez çalışmamda bana sunduğunuz katkılar benim için büyük bir ayrıcalık ve onur oldu.

İnsanlara karşılıksız yardımı ilke edinen ve her zaman çalışma prensipleri ile yolumu aydınlatan değerli babam Dr. Sinan Bey, sınırsız ilgi ve desteğini eğitim hayatım boyunca eksik etmeyen Sevgili annem Seval Hanım, can kardeşim Yasemin'e teşekkür ederim.

Nihayetinde Düzce Üniversitesi personeline sonsuz özverisi, çalışkanlığı, bana ve hastalara çalışma hayatım sürecince sundukları katkılar nedeni ile teşekkürü borç bilirim.

11 Temmuz 2023

Orkun ZORSU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanımı.....	3
2.2. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri	4
2.3. Huzursuz Bacaklar Sendromu Epidemiyolojisi	5
2.4. Huzursuz Bacaklar Sendromu Patofizyolojisi.....	6
2.4.1. Demir Düzeyi ve Dopamin.....	6
2.4.2. Genetik	8
2.5. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Klinik Özellikleri.....	9
2.6. Huzursuz Bacaklar Sendromunda Risk Faktörleri	11
2.6.1. Cinsiyet.....	12
2.6.2. Gebelik	12
2.6.3. Demir Düzeyleri	13
2.6.4. İleri Evre Böbrek Yetmezliği (Üremi).....	14
2.6.5. Yaş	14
2.6.6. Aile Öyküsü.....	15
2.6.7. İlaçlar	15
2.7. Huzursuz Bacaklar Sendromunda Ayırıcı Tanı.....	17
2.7.1. Akatizi	17
2.7.2. Nöropatik Ağrı	18
2.7.3. Nokturnal Bacak Krampları.....	18
2.7.4. Radikülopati	19
2.7.5. Meraljiya Parestetika.....	19
2.7.6. Ağrılı Bacaklar ve Hareketli Ayak Sendromu	20
2.7.7. Venöz Staz.....	20
2.7.8. Miyalji	20
2.7.9. Vücut Pozisyonel Rahatsızlığı	21
2.8. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Tedavisi	21
2.8.1. Egzersiz Yapmak.....	22
2.8.2. Pnömatik Kompresyon	22
2.8.3. Akupunktur	23
2.8.4. Yoga	23
2.8.5. İnfrared Terapi.....	23
2.8.6. Stres Yönetimi	23
2.8.7. Işık Tedavisi ve Melatonin.....	24
2.8.8. Demir Takviyesi	24
2.8.9. Levodopa	25
2.8.10. Dopamin Agonistleri	26
2.8.10.1. Pramipeksol.....	26
2.8.10.2. Ropirinol.....	27

2.8.10.3. Rotigotin	27
2.8.10.4. Kabergolin	28
2.8.10.5. Pergolid	28
2.8.11. Opiatlar	29
2.8.12. Antiepileptikler.....	29
2.8.12.1. Pregabalin.....	30
2.8.12.2. Gabapentin	30
2.8.12.3. Karbamazepin.....	31
2.8.12.4. Valproik asit	31
2.8.13. Benzodiazepinler	31
2.8.13.1. Klonazepam.....	32
2.8.13.2. Lorazepam.....	32
2.9. Vitamin D	33
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Dizaynı	35
3.2. Katılımcılar	36
3.3. Değerlendirme.....	37
3.3.1. Semptom Şiddetinin Değerlendirmesi.....	37
3.3.2. Uykunun Değerlendirilmesi	38
3.3.3. Yorgunluğun Değerlendirilmesi	39
3.3.4. Psikolojik Durumun Değerlendirilmesi	39
3.4. Tedavi	40
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımları	41
4.2. Vitamin D Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	42
4.3. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması.....	43
4.4. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	44
4.5. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	45
4.6. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması.....	46
5. TARTIŞMA	48
5.1. Semptom Şiddeti.....	49
5.2. Uyku Kalitesi.....	50
5.3. Depresyon	51
5.4. Yorgunluk	51
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER.....	61
EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	61
EK 2: Huzursuz Bacaklar Ağrı Skoru.....	63
EK 3: PİTTSBURGH Uyku Kalitesi İndeksi.....	65
EK 4: Yorgunluk Şiddet Ölçeği.....	66
EK 5: Beck Depresyon Ölçeği	67

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Tedavisi	33
Şekil 2. Demografik Cinsiyet Dağılımı	41
Şekil 3. Vitamin D Düzeyinin Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	42
Şekil 4. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	43
Şekil 5. UHBSÇGŞÖ Skoru Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	44
Şekil 6. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	45
Şekil 7. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	46



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri (15).....	4
Tablo 2. Sekonder HBS' nin nedenleri	11
Tablo 3. Dopamin Agonistleri.....	26
Tablo 4. Dışlama kriterleri	36
Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri ve Ek Hastalıkları	41
Tablo 6. Vitamin D Düzeyinin Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması.....	42
Tablo 7. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	43
Tablo 8. UHBSÇGŞÖ Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	44
Tablo 9. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması.....	45
Tablo 10. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması	46
Tablo 11. Hastaların giriş ve 3. Ay depresyon, semptom skalası, uyku ve yorgunluk ölçeklerinin toplu karşılaştırılma tablosu	47

KISALTMALAR

BDÖ:	Beck Depresyon Ölçeği
BTBD9:	BTB Domain Containing 9
DOPA:	Dihidroksi-L-fenilalanin
DM:	Diyabetes Mellitüs
EMG:	Elektromiyografi
GABA:	Gamma-amino butirik asit
HAMA14:	14 maddelik Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAMD24:	24 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HT:	Serotonin 5-Hidroksitriptofan
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
L:	Litre
L-dopa:	Levodopa
MAP2K5/ SCOR1:	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 5
MEIS1:	Meis Homeobox 1
Mg:	Miligram
MRG:	Magnetic Rezonans Görüntüleme
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NIR:	Near infrared - yakın kızılötesi.
NSAID:	Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç
NREM:	Yavaş Göz Hareketleri
PEHB:	Periyodik Ekstremit Hareket Bozukluğu
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLMT:	Ağrılı Bacaklar ve Hareketli Ayak Sendromu
PSG:	Polisomnografi
PTPRD:	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

REM: Hızlı Göz Hareketleri

SPECT: Single Photon Emmission Computerized Tomography

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitör

TS: Tedavi Sonrası

TÖ: Tedavi Öncesi

UHBSSG: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Çalışma Grubu

UHBSÇGŞÖ: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği

UVB: Ultraviyole B

WER: Willis-Ekbom rahatsızlığı alfabetik sıralama

YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği



ÖZET

VİTAMİN D REPLASMANIN HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA HASTALIK SEMPTOMLARI, UYKU, DEPRESYON VE YORGUNLUK ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Geçmişte yapılan araştırmalar, Huzursuz Bacak Sendromu hastalarında D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğünü ve D vitamini eksik olan hastalarda bu semptomların daha ciddi olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızın amacı, Huzursuz bacaklar tanısı olan ve Vitamin D eksiliği saptanan hastalarda, D vitamini takviyesi öncesi ve sonrası UHBSSG çalışma grubu semptom skalası, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Pittsbug Uyku Kalite İndeksi gibi ölçümleri kullanarak, Vitamin D replasman tedavisinin hastaların semptomları üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne Huzursuz Bacaklar Sendromu tanısı ile başvuran hastaların dosyaları taranmıştır. Bu nedenle, kliniğimizde Huzursuz Bacaklar Sendromu tanısı konulan hastaların D vitamini düzeyleri de incelenmiş ve eksik olan hastalara replasman tedavisi uygulanmıştır. D vitamini takviyesinin, Huzursuz Bacaklar Sendromu semptomları üzerine etkileri UHBSSG çalışma grubu semptom skalası, yorgunluk düzeyi üzerine etkileri Yorgunluk Şiddet Ölçeği, depresyon seviyesi üzerine etkileri Beck Depresyon Ölçeği ve uyku kalitesi üzerine etkileri Pittsbug Uyku Kalite İndeksi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmanın örneklemi, D vitamini eksikliği olan idiyopatik HBS hastalarından oluşmuştur. Başvuru sırasındaki ölçümler alındıktan sonra, D vitamini yetmezliği saptanan hastalara haftalık 50.000 IU 3 ay boyunca replasman yapılmıştır. Replasman sonrası 3. ayda hastaların kontrol D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve aynı ölçüm araçları tekrar kullanılmıştır. D vitamini düzeyi normal aralığa gelmemiş olan hastalar 3. ayda çalışmadan çıkarılmıştır. Tedavi süreci boyunca düzenli kontroller yapılarak hastaların durumları gözlemlenmiştir.

Çalışma tamamlandığında, D vitamini tedavisi öncesi ve sonrasındaki durumlar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, D vitamini replasman tedavisinin hastalık semptomlarının şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkisine dair sonuçlar elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki BDÖ değerleri incelendiğinde, en düşük değerin 0 ve en yüksek değerin 22 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama BDÖ değeri ise $6,80 \pm SS 5,64$ olarak hesaplandı. 3 ay süren D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların BDÖ değerleri tekrar ölçüldü. Bu ölçümlere göre en düşük değer yine 0, en yüksek değer ise 23 olarak belirlendi. Tedavi sonrası ortalama BDÖ değeri ise $6,84 \pm SS 5,91$ olarak hesaplandı. Giriş ve 3. Ay BDÖ skorları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ($p = 0,846$). Bu sonuçlar,

D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların depresyon düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki UHBSÇGŞÖ skorları incelendiğinde, en düşük değerin 5 ve en yüksek değerin 29 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama UHBSÇGŞÖ skoru ise $15,36 \pm SS 6,75$ olarak hesaplandı. 3 ay süren D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların UHBSÇGŞÖ skorları tekrar ölçüldü. Bu ölçümlere göre en düşük değer 5, en yüksek değer ise 29 olarak ölçüldü. Tedavi sonrası ortalama UHBSÇGŞÖ skoru ise $14,28 \pm SS 6,22$ olarak hesaplandı. Replasman tedavisi sonrası UHBSÇGŞÖ skorları girişe göre istatistiksel anlamlı düşüktü ($p=0,019$).

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki PUKİ skorları incelendiğinde, en düşük değerin 9 ve en yüksek değerin 17 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama PUKİ skoru ise $11,76 \pm SS 1,98$ idi. D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların PUKİ skorları ise en düşük değer 7, en yüksek değer ise 17 olarak belirlendi. Tedavi sonrası ortalama PUKİ skoru ise $11,52 \pm SS 2,30$ idi. Giriş ve 3. ay PUKİ skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,242$).

Çalışmada yer alan 25 hastanın başlangıçtaki YŞÖ skorları analiz edildiğinde, en düşük değer 1 ve en yüksek değer 55 olarak ölçüldü. Başlangıçtaki ortalama YŞÖ skoru ise $19,32 \pm SS 12,34$ olarak hesaplandı. 3 aylık D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların YŞÖ skorları tekrar değerlendirildi. Bu ölçümlere göre en düşük değer 1, en yüksek değer ise 55 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası ortalama YŞÖ skoru ise $18,24 \pm SS 11,32$ olarak belirlendi. Giriş ve 3. ay YŞÖ skorları karşılaştırıldığında 3. ay YŞÖ skorları girişe göre hafifçe azalmıştı. İstatistiksel anlamlılık sağlanmasa da $p = 0,058$ idi ve anlamlılığa yakın bir düşüş saptanmıştı.

Sonuç: D vitamini replasmanının HBS semptom şiddetinde olumlu etki sağladığını gösterirken, uyku kalitesi ve depresyon üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Yorgunluk düzeylerinde ise sınırlı bir etki gözlemlenmiştir. İdyopatik HBS hastalarında D vitamini düzeyi hastalık semptom şiddeti ile ilişkili gibi görünmektedir. HBS hastalarında D vitamini düzeyinin bakılmasının ve eksik olan hastalarda replasman yapılmasının hastalık semptomlarının şiddetini azaltacağını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Huzursuz Bacaklar Sendromu, Vitamin D, Depresyon, Yorgunluk, Uyku kalitesi.

ABSTRACT

EFFECTS OF VITAMIN D REPLACEMENT ON DISEASE SYMPTOMS, SLEEP, DEPRESSION, AND FATIGUE IN RESTLESS LEGS SYNDROME

Objective: Previous research has shown that vitamin D deficiency is more common in patients with Restless Legs Syndrome (RLS) and that symptoms are more severe in those with vitamin D deficiency. The aim of our study is to evaluate the effect of vitamin D replacement therapy on patients' symptoms by using measurements such as the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) symptom scale, Fatigue Severity Scale, Beck Depression Inventory, and Pittsburgh Sleep Quality Index in patients diagnosed with restless legs and found to have vitamin D deficiency before and after vitamin D supplementation.

Materials and methods: Between January 2022 and April 2023, the medical records of patients who applied to the Duzce University Faculty of Medicine Neurology Outpatient Clinic with a diagnosis of Restless Legs Syndrome (RLS) were reviewed. Consequently, the vitamin D levels of patients diagnosed with RLS in our clinic were examined, and replacement therapy was administered to those with deficiencies. The effects of vitamin D supplementation on RLS symptoms were assessed using the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) symptom scale, the Fatigue Severity Scale for effects on fatigue levels, the Beck Depression Inventory for effects on depression levels, and the Pittsburgh Sleep Quality Index for effects on sleep quality.

The study sample consisted of idiopathic RLS patients with vitamin D deficiency. After taking measurements at the time of application, patients with detected vitamin D deficiency received a weekly 50.000 IU replacement for three months. At the end of the third month after replacement, patients' control vitamin D levels were measured, and the same measurement tools were used again. Patients whose vitamin D levels did not reach the normal range were excluded from the study in the third month. Patients' conditions were observed with regular checks throughout the treatment process.

Upon completion of the study, comparisons were made between the conditions before and after vitamin D therapy. Results were obtained regarding the effect of vitamin D replacement therapy on the severity of disease symptoms, sleep quality, depression, and fatigue.

Results: Upon examining the initial Beck Depression Inventory (BDI) scores of the 25 patients participating in the study, the lowest score was found to be 0 and the highest score was 22. The initial average BDI score was calculated as $6.80 \pm \text{SD } 5.64$. After the 3-month vitamin D replacement therapy, patients' BDI scores were measured again. According to these measurements, the lowest score remained 0, and the highest score was determined to be 23. The post-treatment average BDI score was calculated as $6.84 \pm \text{SD } 5.91$. No statistically significant change was detected when comparing the baseline and 3-month BDI scores ($p = 0.846$). These results indicate that there was no significant change in patients' depression levels after vitamin D replacement therapy.

Upon examining the initial International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) symptom scale scores of the 25 patients participating in the study, the lowest score was found to be 5 and the highest score was 29. The initial average IRLSSG symptom scale score was calculated as $15.36 \pm \text{SD } 6.75$. After the 3-month vitamin D replacement therapy, patients' IRLSSG symptom scale scores were measured again. According to these measurements, the lowest score was 5 and the highest score remained 29. The post-treatment average IRLSSG symptom scale score was calculated as $14.28 \pm \text{SD } 6.22$. The IRLSSG symptom scale scores after replacement therapy were significantly lower compared to baseline ($p = 0.019$).

Upon examining the initial Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores of the 25 patients participating in the study, the lowest score was found to be 9 and the highest score was 17. The initial average PSQI score was $11.76 \pm \text{SD } 1.98$. After the vitamin D replacement therapy, patients' PSQI scores were determined to have a minimum value of 7 and a maximum value of 17. The post-treatment average PSQI score was $11.52 \pm \text{SD } 2.30$. There was no statistically significant difference between the baseline and 3-month PSQI scores ($p = 0.242$).

When analyzing the initial Fatigue Severity Scale (FSS) scores of the 25 patients participating in the study, the lowest score was measured to be 1 and the highest score was 55. The initial average FSS score was calculated as $19.32 \pm \text{SD } 12.34$. After the 3-month vitamin D replacement therapy, patients' FSS scores were re-evaluated. According to these measurements, the lowest score was 1, and the highest score remained 55. The post-treatment average FSS score was determined as $18.24 \pm \text{SD } 11.32$. When comparing the baseline and 3-month FSS scores, the 3-month FSS scores were slightly decreased compared to baseline. Although statistical significance was not achieved, $p = 0.058$ indicated a decrease close to significance.

Conclusion: Vitamin D replacement therapy has been shown to have a positive effect on the severity of RLS symptoms, while it did not have a significant effect on sleep quality and depression. A limited effect on fatigue levels was observed. Vitamin D levels in idiopathic RLS patients seem to be associated with the severity of disease symptoms. Monitoring vitamin D levels in RLS patients and administering replacement therapy in those with deficiencies may suggest a reduction in the severity of disease symptoms.

Keywords: Restless Legs Syndrome, Vitamin D, Depression, Fatigue, Sleep Quality.

1. GİRİŞ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), Willis-Ekbom rahatsızlığı (WER) olarak da bilinen, genel popülasyonda prevalansı %5-10 arasında değişmekte olan bir hastalıktır [1]. Toplumda sık görülmesine rağmen, hastalık hakkındaki bilgi eksikliği sebebiyle HBS hala atlanabilen veya yanlış tanı konulan bir hastalıktır. HBS'nin yaygınlığı yaşla birlikte artmaktadır, kadınlar erkeklere göre HBS'ye daha yatkındır. HBS, genellikle dinlenme veya istirahat durumlarında ortaya çıkar ve bacaklarda hareket ettirme isteği, rahatsızlık hissi ve ağrı gibi semptomlarla kendini gösterir. Bu semptomlar nedeniyle birçok hastada uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi problemler ortaya çıkabilir ve günlük yaşam kalitesi olumsuz etkilenebilir. HBS, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir [2].

Primer HBS, genetik bir bileşeni olan bir hastalıktır, aile hikayesi %50-70 oranında pozitifdir [3]. Ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Sekonder HBS ise demir eksikliği, böbrek yetmezliği, anemi, diabetes mellitus ve gebelik gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.

Yapılan araştırmalar D vitamininin beyindeki dopaminerjik sistem üzerinde anahtar rol oynayabileceğini ve bu sistemin HBS patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Vitamin D'nin nigrostriyal yolakta dopaminerjik sistem üzerinde etkisi olduğu, dopamin seviyesini arttırdığı ve dopaminerjik nöronları toksinlere karşı koruduğu bildirilmiştir. Ancak mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır [4].

D vitamini eksikliğinin huzursuz bacak sendromu hastalarında daha sık görüldüğü ve semptomların D vitamini eksikliği olan hastalarda daha şiddetli olduğu literatürde belirtilmektedir [5]. Ancak, D vitamini replasmanının huzursuz bacak sendromu semptomları üzerine etkisi konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [6]. Bu nedenle, bu çalışmada, idiyopatik huzursuz bacak sendromu tanısı olan ve D vitamini eksikliği tespit edilen hastalarda replasmanın hastalık semptomları, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, hastaların başlangıç ve D vitamini takviyesi sonrasında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği

(UHBSÇGŞÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) değerleri karşılaştırılarak, replasmanın hastalık semptomlarının şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanımı

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) veya Willis-Ekbom rahatsızlığı (WER), nörolojik bir bozukluktur ve bacaklarda rahatsız edici duyularla birlikte hareket etme isteğiyle karakterize edilir [7]. Bu sendrom ilk kez, İngiliz anatomist ve hekim Sir Thomas Willis tarafından 1685'te tanımlanmıştır, ayrıca İsveçli hekim Karl Axel Ekbom, 1944'te tüm klinik özellikleri rapor ederek HBS terimini ortaya atmıştır [8]. HBS yaşayan kişiler, bacaklarını hareket ettirme ihtiyacını hissetmelerinin yanı sıra, kramplar, huzursuzluk, karıncalanma, gerilme, kaşınma, elektriklenme, çekme, kasılma ve yanma gibi rahatsız edici duygular yaşarlar [9]. Bu hisler, genellikle dinlenme sırasında, hareketin sınırlı olduğu seyahatlerde, özellikle oturma veya yatma pozisyonlarında ortaya çıkar ve akşam veya gece saatlerinde daha da kötüleşebilir [10, 11].

Belirtilerin şiddeti her bireyde farklılık gösterir ve gün boyunca daha kötü hale gelebilir [11]. Bazı kişiler için semptomlar oldukça hafif ve rahatsız edici olmayabilirken, diğerleri için şiddetli olabilir ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir, bu durum uyandıktan sonra yorgunluk ve enerji eksikliğine yol açabilir.

HBS belirtileri genellikle baldır bölgesinden dize kadar olan bölgede yer alır, ancak belirtiler uyluk ve kollar gibi diğer vücut bölgelerini de etkileyebilir. Çoğu hasta rahatsızlığı bacaklarının derinliklerinde hissettiklerini ve daha az sıklıkla yüzeyde olduğunu ifade eder. Belirtiler genellikle her iki bacakta da ortaya çıkar, ancak iki tarafta şiddeti asimetrik olabilir ya da daha nadiren sadece tek taraflı olabilir [12].

HBS hastalarında, uyku sırasında karakteristik bir eklem hareketi olan periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB) görülebilir [13]. Bu hareketler uyku kalitesini düşürerek, kişinin günlük yaşamsal aktiviteleri, iş performansı ve sosyal ilişkileri üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Özellikle, uyku sürekliliğinin bozulması ve uyku süresinin azalması, kişilerin enerji seviyelerinde ve genel yaşam kalitelerinde düşüşe neden olabilir.

İleri yaşta hastalıkların prevalansının artmasıyla birlikte, komorbiditeler, bilişsel bozukluklar ve konuşma bozuklukları gibi faktörler nedeniyle doğru tanı koyma süreci

daha karmaşık hale gelmektedir [14]. Bu yaş grubundaki hastaların karşılaştığı sağlık sorunlarının çeşitliliği ve karmaşıklığı, HBS'nin teşhis sürecini zorlaştırabilir ve doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesini engelleyebilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda HBS belirtilerini dikkatle değerlendirmek ve bu belirtileri diğer olası sağlık sorunlarından ayırt etmek önemlidir, bu sayede hastaların yaşam kalitelerini artırmak için uygun tedavi ve destek sağlanabilir.

2.2. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

HBS için 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Çalışma Grubu (UHBSSG) tarafından tanı kriterleri oluşturuldu ve 2003 yılında revize edildi. 2014 yılında aynı grup tarafından geliştirilen kriterlerde, önceki 4 olan tanı kriterleri 5'e yükseltildi ve kesin olmayan vakalar için 4 destekleyici özellik, klinik seyir ve semptomların anlamlılığı ile ilişkili belirteçler tanımlandı. HBS tanısı, karakteristik semptomlar olan beş kriterin tümünü karşılayan hastalara verilir [12].

Tablo 1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri [12]

Temel tanı kriterleri:
1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacaklarda hareket ettirme ihtiyacı.
2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatle başlar veya kötüleşir.
3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar.
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar.
5. Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; miyalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilmezler.
Destekleyici klinik özellikler:
1. Aile öyküsü
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt.
3. Periyodik ekstremite hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4. Beklenen gündüz uyku halinin olmaması.
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler:
1. Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması.
2. Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodu olması.
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler:
HBS semptomları uyku, enerji, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duyu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.

2.3. Huzursuz Bacaklar Sendromu Epidemiyolojisi

Batı ülkelerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, genel nüfusun yaklaşık %5-10'unun HBS belirtileriyle karşı karşıya olduğu tespit edilmiştir, fakat Asya ve Afrika ülkelerindeki araştırmalar, prevalans oranlarının bu bölgelerde daha düşük olduğunu göstermektedir [15]. Avrupa kıtasında ise en düşük prevalans oranı Türkiye'de %3,19 olarak kayda geçmiştir [16]. Bu tür farklılıklar, hastalığın gelişiminde ırksal, etnik ve çevresel faktörlerin, sosyokültürel özelliklerin ve genetik yapıların önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir [17].

Etnik kökenlere göre incelendiğinde, Afro-Amerikan ve Hispanik kökenli bireylerde HBS belirtilerinin daha yaygın olduğu, buna karşın Asya ve Kafkas kökenli bireylerde bu belirtilerin daha düşük oranlarda görüldüğü ortaya çıkmaktadır [18].

Orta ve ileri yaş grubu, HBS belirtileriyle doktora başvuran hastaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık %35-45'inde belirtilerin 20 yaşından önce başladığı tespit edilmiştir [19, 20].

Farklı coğrafi bölgelerde ve farklı etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalar, HBS prevalans oranlarının çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu farklılıkların nedenleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte, genetik, çevresel ve yaşam tarzı gibi faktörlerin HBS riskini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Yaş ilerledikçe daha sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, HBS her yaş grubunda görülebilmektedir. Düşük gelir düzeyine sahip olan bireylerde (yıllık 25.000 \$'dan az), sigara içenlerde ve ayda 3 saatten az egzersiz yapanlarda HBS prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir [21].

Kadınların, erkeklere göre HBS'den daha fazla etkilendiği görülmektedir. Bu durum, kadınların yaşam süresinin erkeklere kıyasla daha uzun olması, hormonlar ve genetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülen biyolojik yapıyla ilişkili olabilir [15, 22] .

Çocuklar genelde daha az etkilense de çocuklarda da HBS görülmektedir ve çocukluk çağında prevalansın yaklaşık %2 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Küçük çocuklarda semptomların ifadesi zor olduğundan, HBS vakaları olduğundan daha az tespit edilebilir. Bundan dolayı okul çağındaki çocuklar ve ergenler arasında (%2-4) daha sık görülür ve bu yaş gruplarında, klinik olarak belirgin HBS belirtilerine rastlanır [23].

2.4. Huzursuz Bacaklar Sendromu Patofizyolojisi

Sendromun patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, demir eksikliği ve dopaminerjik yollardaki problemler en yoğun şekilde araştırılan konular arasında yer almaktadır. Ayrıca, genetik ve hormonal sistemlerin de bu durumun patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [24].

HBS patofizyolojisi üzerinde yürütülen çalışmalar, sinir sistemi fonksiyonlarını inceleyen elektrofizyolojik yöntemler, ilaç etkileşimlerini ve mekanizmalarını değerlendiren farmakolojik yaklaşımlar, beyin sinir sistemi yapısını ve işlevini görselleştiren nörogörüntüleme tekniklerini içermektedir. Bu çeşitli araştırma yöntemlerinin uygulanması sayesinde, hastalığın patofizyolojik ve epidemiyolojik yönleri üzerinde daha derinlemesine bilgi edinilerek, doğru tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlanmaktadır.

2.4.1. Demir Düzeyi ve Dopamin

Beyinde bulunan demir, nörotransmitter biyosentezi, nöronların miyelinizasyonu, mitokondriyal enerji üretimi ve oksijen radikallerinin detoksifikasyonu gibi temel hücrel işlemlerde kritik bir görev üstlenmektedir [24].

HBS hastalarında, kan demir düzeyleri çoğunlukla normal sınırlar içinde bulunsun da, beyindeki demir konsantrasyonlarının düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, beyin-kalp bariyerinde demirin geçişinin azalması ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir [25]. HBS hastalarında gerçekleştirilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, substantia nigra ve putamendeki demir düzeylerinin kontrol gruplarından daha düşük olduğu ve bu düşük seviyelerin HBS belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [26].

Otopsi çalışmaları HBS hastalarında beyinde azalan demir konsantrasyonları ve H ferritin seviyeleri (demir depolama proteinleri) ortaya konulmuştur [27]. Ek olarak, hastalarda beyin omurilik sıvısında düşük ferritin ve transferrin seviyeleri tespit edilmiştir, bu durum beyinde düşük demir düzeyinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir [28, 29].

Demir ve dopaminerjik sistemler arasındaki karmaşık etkileşimler, nörotransmitter sentezinde ve sinaptik sinyal iletiminde önemli roller oynamaktadır. Demir, dopamin, noradrenalin, adrenalin ve 5-hidroksitriptamin gibi nörotransmitterlerin üretimini ve

işlevselliğini etkileyerek duygu, dikkat, ödül, hareket ve diğer çeşitli işlevlere katkıda bulunur [30].

Demir, tirozin hidroksilaz adlı hız kısıtlayıcı bir enzimin kritik bir kofaktörü olarak, dopamin öncülü levodopa (L-dopa) biyosentezinde önemli bir rol oynar [31]. Tirozin hidroksilaz, dopamin üretiminin temel bir adımını gerçekleştirerek dopaminerjik süreçlerin düzgün işlemlerini sağlar. Demir eksikliği durumunda, tirozin hidroksilaz aktivitesi düşer ve bu da dopamin sentezinde azalmaya ve dopaminerjik sistemde aksaklıklara yol açar. HBS patofizyolojisi bağlamında, dopaminerjik sistemin hastalığın patogeneğinde kilit bir rol oynadığı kanıtlanmıştır [32].

Dopaminerjik aktivitenin, sabah saatlerinde yükselirken, gece geç saatlerde düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. HBS'de sirkadiyen ritimle eş zamanlı bu dalgalanmanın, geceleri azalan dopaminerjik nörotransmisyon nedeniyle semptomların ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir [32, 33]. Belirtilerin gün içindeki dağılımı, demir ve transferrin saturasyonunun gün içindeki değişimine paralel olarak gece saatlerinde gündüz seviyelerine kıyasla daha düşük düzeylerde bulunmasının etkisiyle oluşabileceği varsayılmaktadır [24].

HBS'de dopaminerjik aktivite bozukluğu, farmakolojik ve nöroradyolojik yöntemlerle ortaya konmuştur. PET ve SPECT ile yapılan araştırmalar, bazal ganglionlarda pre-sinaptik ve post-sinaptik dopamin reseptör anormalliklerinin mevcut olduğunu göstermiştir [34].

PET incelemeleri, HBS hastalarında kontrol gruplarına kıyasla kaudat nukleus ve putamen bölgelerinde D2 reseptör bağlanması ve dopamin alımının azaldığını ortaya koymuştur. Dopaminerjik agonistler semptomları hafifletirken, antidopaminerjik ilaçlar HBS semptom şiddetini artırdığı görülmüştür. Bu artış, kan-beyin bariyerini geçebilen dopamin antagonistleri (örneğin, metoklopramid) ile daha belirgin olup, bariyeri aşamayan ilaçlarda etki göstermemektedir. Bu bulgular, HBS'nin periferik değil, merkezi sinir sistem (MSS) disfonksiyonu olduğuna işaret etmektedir [32].

Dopamin agonistlerinin HBS semptomlarında iyileşmeye yol açtığı tespit edilmiş ve bu bulgu, hastalığın patofizyolojisi ve tedavisinde dopaminerjik sistemin öneminin altını çizen birçok çalışmayı destekleyerek yeni araştırmalar için ilham kaynağı olmuştur [35].

2.4.2. Genetik

HBS hastalarında aile öyküsünün yaygın olması, bu durumun genetik bir yatkınlıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, HBS'nin genetik temeline yönelik araştırmalar yapılmış ve hastalıkla ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. MEIS1 (kromozom 2p14), BTBD9 (kromozom 6p21.2), PTPRD (kromozom 9p24.1-p23) ve MAP2K5 / SCOR1 (kromozom 15q23) gibi genler, HBS ile ilişkilendirilen genler arasında yer almaktadır [36].

Bu genlerin temel fonksiyonları arasında embriyonik nöronal ve organ gelişiminin düzenlenmesi bulunmaktadır. Örneğin, MEIS1, HBS'nin patofizyolojisinde kritik bir rol oynayan bir gen olarak bilinir ve nöronal hücrelerin normal gelişimi için gereklidir. Bu gen, nöronal ve organ gelişimi süreçlerinde homeotik genlerle etkileşime girerek hücre farklılaşması ve gelişimini düzenler [37].

BTBD9, demir metabolizması ve dopamin nörotransmisyonunu etkileyen bir gen olarak tanımlanmış olup, demir homeostazındaki düzenleyici faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu genin etkisi, demir ve dopamin nörotransmisyonunun düzgün işleyişi üzerine olup HBS belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynayabilir [38].

PTPRD, nöronal hücrelerin olgunlaşması, nörotransmisyon düzenlemesi ve sinaptik plastisite üzerinde etkilidir. Bu genin kodladığı protein, hücre zarında bulunan ve hücre içi sinyal iletiminde rol alan bir reseptör olan tirozin fosfatazdır. PTPRD' nin düzgün işlemesi, sinapsların stabilitesi ve nöronal iletişim için önemlidir [39].

MAP2K5 / SCOR1, sinyal iletimi ve hücrenin dışarıdan gelen sinyallere tepki verme yeteneği üzerinde etkilidir. Bu genin kodladığı proteinler, hücre içi sinyal iletim yollarında önemli roller oynar ve hücrelerin büyüme, gelişme ve stresle başa çıkma yeteneklerini etkiler [40].

Bu genlerin HBS patofizyolojisindeki rolü henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, araştırmalar bu genlerin HBS gelişiminde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, genetik yatkınlık ve genetik faktörlerin HBS'nin gelişimindeki rolünün daha ayrıntılı olarak araştırılması, hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesinde yardımcı olabilir.

2.5. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Klinik Özellikleri

HBS, sinir sistemiyle ilgili yaygın bir sensorimotor bozukluktur ve genellikle bacaklarda huzursuzluk, rahatsızlık, gerilme hissi, kasılma ve karıncalanma gibi belirtilerle kendini gösterir [41]. Bu belirtiler, kollar ve diğer vücut bölgelerinde de ortaya çıkabilir, ancak daha nadirdir. Hastalar maruz kaldığı semptomları tanımlamakta zorlandıkları için, HBS'nin teşhisi ve tedavisi karmaşıktır.

HBS'nin temel özelliği, ekstremiteleri hareket ettirmeye yönelik güçlü ve neredeyse karşı konulmaz bir dürtünün oluşmasıdır [42]. Hareket ettirme ihtiyacı, hastaların rahatsızlık ve huzursuzluk hislerini azaltmaya yöneliktir. Hareketler, genellikle istemsizdir ve hastaların rahatlatma sağlamak için sürekli bacaklarını sallama, ovalama, germe veya yürüme ihtiyacı duymalarına neden olur.

HBS semptomları, hastaların günlük yaşamlarını ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkileyebilir. İşlevlik, hastaların hareket etme ve rahat bir pozisyon bulma ihtiyacı nedeniyle sürekli olarak kesintiye uğrar. Bu durum, iş ve sosyal etkinliklere katılımı zorlaştırabilir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir [43].

Gece veya akşam saatlerinde semptomların kötüleşmesi, HBS hastalarının uyku düzenini ciddi şekilde bozabilir. Uyandırıcı semptomlar, uyumakta güçlük, uyku sürekliliğinin azalması ve uyandıktan sonra tekrar uyumakta zorlanma gibi uyku sorunlarına neden olabilir. Bu durum, uyku kalitesinin düşmesine ve gün içinde yorgunluk, konsantrasyon eksikliği ve duygu durum değişiklikleri gibi sorunlara yol açar [43].

Semptomların şiddetinde görülen artış ya da zaman içerisinde üst ekstremitelerin de etkilenmesi, hastaların günlük yaşamda karşılaştıkları zorlukları artırabilir. El ve kol gibi üst ekstremitelerde görülen semptomlar, yazma, araç kullanma, yemek yeme gibi ince motor beceri gerektiren görevlerde sorun yaşamaya neden olabilir.

HBS'nin yayılma eğilimi neticesinde, hastalığın seyri boyunca semptomların şiddeti ve etkilenen bölgelerin sayısı artabilir. Başlangıçta sadece bacakların distal bölgelerini etkileyen semptomlar, zamanla uyluklar, dizler, eller, kollar ve hatta yüz gibi diğer bölgelere de sirayet edebilir [44]. Bu durum, hastaların yaşadığı rahatsızlığı ve yaşam kalitesindeki düşüşü daha da artırabilir.

HBS'nin primer ve sekonder formları mevcuttur. Aralarındaki temel fark, altta yatan nedenler ve hastalığın gelişimi ile ilgilidir. Her iki formun klinik semptomları benzer olsa da tedavi yaklaşımları ve prognoz farklılık gösterebilir.

Primer HBS'nin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da mevcut bilimsel verilere göre genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Primer HBS'li hastaların 1. derece akrabalarında %50-70 oranında hastalığın görülmesi, hastalığın genetik bir bileşeni olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir [45]. Aile öyküsü ve genetik analizler, HBS ile ilişkili genlerin ve mutasyonların varlığına işaret etmektedir. Bu genler, hastalığın patofizyolojisi ve semptomlarının gelişiminde önemli roller üstlenir.

Kadınların primer HBS'ye erkeklere göre daha yüksek oranda maruz kalması, cinsiyetle ilgili faktörlerin hastalık riskini ve belirtilerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Hormonal faktörler ve kadınların genetik yapılarındaki farklılıklar, kadınları primer HBS açısından daha duyarlı hale getirebilir [46].

Primer HBS genellikle daha erken yaşlarda başlar, çocukluk veya genç yetişkinlik dönemlerinde ortaya çıkabilir. Bu erken başlangıç, hastalığın daha yavaş ilerleyen bir seyir izlemesiyle birleştiğinde, hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir ve tedavi yaklaşımlarının zamanla adapte edilmesini gerektirebilir [47].

Sekonder HBS, temelinde başka bir tıbbi durumun bulunduğu ve bu durumun HBS belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı bir HBS formudur. Bu durumlar arasında demir eksikliği, hamilelik ve çeşitli kronik hastalıklar bulunmaktadır [47].

Demir eksikliği, HBS'nin en yaygın sekonder nedenlerinden biridir. Demir, dopamin üretimi ve nörotransmisyon için kritik bir mineraldir. Demir eksikliği olan kişilerde, dopamin üretimi ve işleyişi bozulur ve bu da HBS belirtilerine neden olabilir [32].

Hamilelik sırasında, hormonal değişiklikler ve vücuttaki demir düzeylerindeki dalgalanmalar HBS belirtilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Hamilelikte HBS, genellikle geçici olup doğumdan sonra düzelir [48, 49].

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, artmış böbrek nöropatisi ve demir eksikliği nedeniyle HBS semptomları yaşayabilir [50]. Diyabetik periferik nöropati, sinir hasarına ve duyarlılık bozukluklarına yol açarak HBS belirtilerini tetikleyebilir [51].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıklar, sinir sistemi üzerinde inflamatuvar ve immünolojik etkileri nedeniyle HBS belirtilerine neden olabilir [52].

Pulmoner hastalıklar, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, migren ve Guillain-Barre sendromu gibi nörolojik durumlar, beyindeki nöronal işlev bozuklukları ve nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle HBS semptomlarını tetikleyebilir [53-56].

Hipotiroidizm, vücuttaki enerji metabolizması ve sinir sistemi işlevini etkileyerek HBS belirtilerine katkıda bulunabilir [57]. Kronik venöz yetmezlik, bacaklardaki kan dolaşımı ve basıncı değişikliklerine neden olarak, HBS semptomlarını tetikleyebilir [58].

Sekonder HBS'nin tedavisi, genellikle altta yatan tıbbi durumun yönetilmesine odaklanır. İlk adım, HBS belirtilerine neden olan durumu teşhis etmek ve uygun tedavi stratejilerini uygulamaktır.

Tablo 2. Sekonder HBS' nin nedenleri

Nörolojik Durumlar:	Romatolojik Hastalıklar:	Diğer:
Parkinson hastalığı	Fibromiyalji	Kronik böbrek yetmezliği
Multiple skleroz	Osteoartrit	Gebelik
Migren	Romatoid artrit	Hipotiroidizm
Guillain-Barre sendromu	Sistemik lupus eritromatozus	Diyabetik periferik nöropati
	Sjögren sendromu	İlaç
		İnflamatuvar bağırsak hastalığı
		Pulmoner hastalıklar
		Kronik venöz yetmezlik
		Demir eksikliği

HBS: Huzursuz bacaklar sendromu.

2.6. Huzursuz Bacaklar Sendromunda Risk Faktörleri

HBS ile bağlantılı pek çok risk faktörü mevcuttur; bunlar arasında kadın cinsiyeti, hamilelik, düşük demir düzeyleri, düşük sosyoekonomik seviye, sağlık sorunları, yaşlanma, Parkinson hastalığına sahip olma, aile geçmişinde HBS bulunması ve psikiyatrik rahatsızlıklara sahip olma yer almaktadır [59].

2.6.1. Cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmalar, HBS'nin yetişkin popülasyonda kadınlara göre erkeklerde daha sık görüldüğünü, kadın/erkek oranının genellikle 1:1,5 ila 1:2,0 aralığında olduğunu göstermektedir. Bu cinsiyet farkının ana nedenleri arasında gebelik, demir eksikliği anemisi, menopoz ve hormonların etkileri sayılabilir [46].

Ayrıca, demir eksikliği anemisi kadınlarda daha yaygın olduğu için, bu durum kadınlarda huzursuz bacaklar sendromu görülme sıklığını arttırmaktadır [60]. Demir eksikliği, dopamin üretiminde önemli bir rol oynadığından, demir eksikliği HBS semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Menopoz, kadınlarda HBS semptomlarının yaygınlığını ve şiddetini artıran bir diğer faktördür [60]. Menopoz sırasında östrojen seviyelerindeki dalgalanmalar ve düşüş, dopamin ve glutamat iletiminde değişikliklere yol açarak HBS semptomlarını tetikleyebilir.

Kadınlarda erkeklere kıyasla görece düşük demir ve yüksek östrojen seviyesinin dopamin ve glutamat iletimini etkilemesi, kadınların HBS'ye karşı daha savunmasız olmasını açıklayabilir. Bu hormonal etkiler, kadınlarda HBS riskini artırır [54].

Son olarak, huzursuz bacaklar sendromu, kadınların özellikle yatkın olduğu migren, depresyon ve anksiyete gibi çeşitli bozukluklarla birlikte daha sık görülebilir [61]. Bu bozuklukların varlığı, HBS'nin kadınlarda görülme sıklığını daha da arttırabilir.

2.6.2. Gebelik

Gebelik sırasında HBS yaşayan kadınlar, normal popülasyona kıyasla 2-3 kat daha fazla oranda bu durumla karşılaşır. Batı ülkelerinde, bu durum hamile kadınların yaklaşık %15-25'ini etkilemektedir [62, 63]. Her ne kadar HBS, gebeliğin her trimesterinde ortaya çıkabilse de üçüncü trimesterde sıklık ve şiddet en yüksek seviyeye ulaşır. Genellikle, doğumdan sonraki bir ay içinde semptomlar hafiflemeye başlar ve kadınların yaşam kalitesi iyileşir [64].

Gebelikte HBS'nin başlaması ve şiddetlenmesi, hormonal değişiklikler (prolaktin, progesteron, östrojen), psikomotor ve davranışsal değişiklikler, uyku düzenindeki değişiklikler, kan demir ve folat seviyelerindeki dalgalanmalar ve anksiyete gibi faktörlerle ilişkilendirilir [59, 65]. Bu faktörler, gebelik sırasında HBS semptomlarının bireysel farklılıklar göstererek çok hafif veya çok şiddetli olabileceğine işaret eder.

Huzursuz bacaklar sendromunun semptomları, uyku üzerinde olumsuz etkiler yaratır ve uyku başlangıcını ve sürekliliğini kötü yönde etkiler. Bu nedenle, uyku problemleri gebelik sürecinde anne ve bebeğin sağlığı için önemli sorunlara yol açabilir. Annenin uyku kalitesinin düşmesi hem fiziksel hem de zihinsel sağlık açısından problemlere yol açarak, bebeğin gelişimini ve annenin doğum sonrası iyileşme sürecini etkileyebilir.

Gebelik sırasında HBS semptomları, annenin yaşam kalitesi ve üretkenliği üzerinde olumsuz etkiler yapabilir. Bu semptomlar arasında preeklampsi, zorlu doğum, sezaryen doğum, uyku kalitesinde düşüş, artan gündüz uykusuzluk, azalan işlevsellik ve depresif duygudurum bulunmaktadır. Bu faktörlerin tümü, annenin yaşam kalitesini düşürebilir ve günlük işlerini gerçekleştirme kapasitesini azaltabilir.

2.6.3. Demir Düzeyleri

Beyindeki demir düzeyi, HBS patofizyolojisinde kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Demir eksikliği, beyindeki kan-beyin bariyeri (KBB) fonksiyonu ile ilişkilidir ve bu durum, HBS semptomlarının şiddetinde önemli bir rol oynar.

Kan-beyin bariyer endotelyal hücreleri, beyin için demir rezervi sağlar ve bu demir, mikrovasküler düzeyde demir regülatör proteinler tarafından düzenlenir. Bu proteinlerdeki işlev bozukluğu, kan-beyin bariyeri üzerinden demir taşınmasının düzensizleşmesine yol açar ve sonuç olarak endotelyal hücrelerde demir depolama kapasitesi azalır [62]. Bu durum, HBS'nin gelişimine ve semptomlarının şiddetlenmesine katkıda bulunabilir.

Beyindeki demir, oksidatif fosforilasyon, oksijen taşıma, miyelin üretimi ve nörotransmitterlerin sentezi ve metabolizması gibi çeşitli süreçlerde kritik bir rol oynar [66]. Demir eksikliği nedeniyle, bu süreçlerde aksaklıklar meydana gelebilir ve nöronal fonksiyonların bozulmasına yol açabilir.

Tirozin, bir amino asit olup, protein yapıtaşlarından biridir ve nörotransmitter dopaminin sentezinde önemli bir rol oynar. Tirozin hidroksilaz enzimi, tirozinin dopa (dihidroksi-L-fenilalanin) adlı bir bileşiğe dönüşümünde görevlidir. Bu reaksiyon, dopamin üretimi için temel adımdır ve demir iyonları bu sürecin hız kısıtlayıcı aşamasında kritik öneme sahiptir. Demir, tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörüdür ve enzimin etkinliğini belirleyerek dopamin sentezini düzenler. Dopa, dopa dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dopamine dönüştürülür ve bu süreçte demirin varlığı dopamin metabolizmasının sağlıklı işleyişi için önemlidir. Demir eksikliği durumunda, tirozin

hidroksilaz enziminin aktivitesi azalır ve dolayısıyla dopamin üretimi düşer. Demir seviyelerinin düşük olduğu durumlarda, dopamin üretimi bozulabilir ve bu da huzursuz bacaklar semptomlarının gelişmesine yol açabilir [67, 68].

Serum demir konsantrasyonları, vücuttaki demir seviyelerini yansıtan önemli bir göstergedir ve sirkadiyen ritim gösterir. Bu sirkadiyen ritim, gece saatlerinde serum demir konsantrasyonlarının gündüz saatlerine göre daha düşük olduğu anlamına gelir. Merkezi sinir sistemi, sirkadiyen ritimlerle sıkı bir şekilde ilişkilidir ve bu nedenle demir konsantrasyonundaki dalgalanmalar sinir sistemi üzerinde etkiler yapabilir.

MRG ve biyopsi sonuçları ise, HBS hastalarında beyindeki substansia nigra ve diğer bazal ganglia bölgelerinde demir birikiminin ve depolanmasının azaldığını göstermektedir [69, 70]. Substansia nigra ve bazal ganglia, dopamin üreten hücrelere ev sahipliği yapar ve bu nedenle demir seviyelerindeki değişiklikler dopamin üretimini ve hareket kontrolünü etkileyebilir. HBS hastalarında görülen bu demir eksikliği ve birikiminin azalması, hareket kontrolü ve huzursuz bacak semptomları ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, demir eksikliğinin HBS'nin patofizyolojisi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

2.6.4. İleri Evre Böbrek Yetmezliği (Üremi)

Araştırmalar, hemodiyaliz hastalarında HBS prevalansının genel nüfusa kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, yaklaşık %20-30 oranında görüldüğünü göstermektedir ve ileri düzey böbrek yetmezliği olan hastalar, üremik olmayan hastalara kıyasla daha şiddetli HBS semptomlarına sahip olma eğilimindedir [71]. Böbrek yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği ve anemi gibi faktörler dopamin metabolizmasını bozarak HBS gelişimine katkıda bulunmaktadır [72].

Üremiye bağlı periferik nöropati ve yüksek serum kalsiyum da HBS fizyolojisinde rol oynayabilir [72].

Böbrek nakli yapılan hastalarla hemodiyaliz hastalarını karşılaştıran çalışmalar, böbrek nakli geçiren hastaların HBS prevalansının hemodiyaliz hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur [73].

2.6.5. Yaş

HBS, her yaşta ortaya çıkabilen nörolojik bir rahatsızlıktır, ancak yaş ile birlikte artma

eğilimi gösterir. Çocukluk çağından itibaren başlayabilir ve yaşam boyu sürebilir. HBS'nin iki ana başlangıç tipi vardır: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı HBS [74].

Erken başlangıçlı HBS, genellikle 45 yaşından önce başlar ve aile geçmişiyle daha güçlü bir ilişkisi vardır. Bu durum, genetik yatkınlığın hastalığın gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Erken başlangıçlı HBS hastalarında, hastalık genellikle yavaş ilerleyen bir seyir izler ve semptomlar yaş arttıkça yavaşça kötüleşir. Erken başlangıçlı HBS ile serum demir düzeyleri arasındaki ilişki sınırlıdır, yani serum demir eksikliği bu hastalarda belirleyici bir faktör değildir [74].

Geç başlangıçlı HBS ise, genellikle 45 yaşından sonra başlar ve aile geçmişiyle daha zayıf bir ilişkisi vardır. Bu tip HBS hastalarında, hastalık daha hızlı seyirlidir ve semptomlar daha hızlı bir şekilde kötüleşebilir. Geç başlangıçlı HBS'nin serum demir düzeyi ile güçlü bir ilişkisi vardır, bu da demir eksikliğinin bu hastalarda daha belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu durum, demir eksikliği olan hastalarda HBS semptomlarının daha şiddetli olduğuna ve demir takviyesi ile iyileşme şansının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir [74].

2.6.6. Aile Öyküsü

Özellikle primer HBS tanısı olan hastaların çoğunda aile öyküsü mevcuttur. Aile öyküsüne sahip huzursuz bacaklar tanısı olan hastaların semptomlarının başlangıç yaşı daha düşüktür. İleri yaşlarda huzursuz bacaklar sendromu tanısı konulan hastalarda aile öyküsü daha azdır [75].

2.6.7. İlaçlar

Huzursuz bacaklar sendromu tanısı olan hastaların bu maddelerle semptom yaşamayabileceği ve semptomların şiddetinin kişiden kişiye değişebileceği unutulmamalıdır.

Alkol: özellikle akşam saatlerinde alkol tüketimi bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [76].

Analjezikler: İbuprofen ve aspirin gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir [77].

Anestezikler: Bupivakain ve mepivakain gibi lokal anestezikler bazı insanlarda HBS

semptomlarını tetikleyebilir veya kötüleştirebilir [78].

Antikonvülsanlar: Metoksimid, fenitoin, topiramat ve zonisamid gibi bazı antikonvülsan ilaçlar bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [79, 80].

Antidepresanlar: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), trisiklikler ve venlafaksin gibi birçok antidepresan ilaç sınıfı bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [81-85].

Antihistaminler: Bazı antihistamin ilaçları bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir [86].

Antipsikotikler: Klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi bazı antipsikotik ilaçlar bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir [87].

Beta blokerler: Beta bloker ilacı olan pindolol bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [76].

Kafein: Kafein tüketimi bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir.

Donepezil: Alzheimer hastalığının tedavisi için kullanılan bu ilaç bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

Interferon-alfa / pegile interferon-alfa: Bazı kanser ve hepatit C türlerinin tedavisinde kullanılan bu ilaçlar bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir [88].

Levotiroksin: Hipotiroidizmin tedavisi için kullanılan bu ilaç bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

Lityum: Bipolar bozukluğun tedavisi için kullanılan bu ilaç bazı insanlarda HBS semptomlarını kötüleştirebilir [89].

Metadon: Opioid bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan metadonun kesilmesi, bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

Metoklopramid: Bulantı ve kusmayı tedavi etmek için kullanılan bu ilaç, bazı kişilerde HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

Nikotin: Bazı hastalarda sigara içmek veya nikotin ürünleri kullanmak HBS semptomlarını kötüleştirebilir [88].

Sodyum oksibat: Narkolepsiyi tedavi etmek için kullanılan bu ilaç, bazı kişilerde HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

Tiaprid: İstemsiz hareketleri tedavi etmek için kullanılan bu ilaç, bazı hastalarda HBS semptomlarını kötüleştirdiği bildirilmiştir [88].

2.7. Huzursuz Bacaklar Sendromunda Ayırıcı Tanı

Huzursuz bacaklar sendromunun tanısı, semptomların ayrıntılı bir değerlendirmesi ve diğer benzer semptomlarla karışabilecek hastalıkların dikkatli bir şekilde ayırt edilmesiyle konulur. HBS'nin ayırıcı tanısında, akatizi, kramplar, kas spazmları, miyalji, nöropatik ağrı, radikülopati, vücut pozisyonel rahatsızlık, hareketli parmaklar ve ağrılı bacaklar gibi farklı hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalıkların semptomları HBS'ye benzer olabilir, ancak tedavi yöntemleri ve prognozları farklı olabilir, bu nedenle doğru tanı için ayrıntılı bir değerlendirme yapılması önemlidir.

2.7.1. Akatizi

HBS ve akatizi, her ne kadar benzer semptomlara sahip olsalar da farklı kökenleri ve tedavi yöntemleri olan iki ayrı tıbbi durumdur.

Akatizi, nöroleptik ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkan ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarla sıkça ilişkilendirilen bir hareket bozukluğudur. Genellikle anksiyete, iç huzursuzluk ve bacaklarda rahatsızlık hissi ile karakterizedir. Akatizi sürekli olarak hareket etme ihtiyacı duyan hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Akatizi olan kişilerde sıkça görülen semptomlar arasında sallanma, ayakta durma ve oturma zorluğu, yerinde duramama ve sürekli el ve ayak hareketleri bulunur. HBS ise, genellikle akşam ve gece saatlerinde bacaklarda veya vücudun diğer bölgelerinde rahatsızlık hissi yaratan nörolojik bir hastalıktır. HBS belirtileri, karıncalanma, yanma, iğnelenme ve sürüklenme gibi duyumlarla tanımlanabilir. Bu rahatsızlık hissi, hastanın etkilenen uzvunu hareket ettirme isteğiyle sonuçlanır ve bu da uyku düzenini bozarak yaşam kalitesini etkiler.

Akatizi ve HBS arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. İlk olarak, akatizi genellikle ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar ve tüm vücuda yayılabilirken, HBS daha lokalize bir durumdur ve çoğunlukla bacakları etkiler. İkincisi, akatizi daha çok nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlıdır, oysa HBS'nin nedenleri daha karmaşıktır ve genetik yatkınlık, demir eksikliği ve böbrek hastalıkları gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Tedavi yöntemleri açısından da farklılıklar vardır. Akatizi tedavisinde, ilaçların dozunun düşürülmesi, ilaç değişikliği veya ek tedavilerle semptomların hafifletilmesi amaçlanır. HBS tedavisinde ise, demir takviyeleri, uyku hijyeninin iyileştirilmesi, dopaminerjik ilaçlar ve antikonvülzanlar gibi ilaçlar ve yaşam tarzı değişiklikleri önemli rol oynar [90].

2.7.2. Nöropatik Ağrı

Polinöropati, periferik sinir sisteminin birden fazla sinirini etkileyen bir durumdur ve genellikle diyabet, alkolizm, vitamin eksiklikleri, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkar. Üst ve alt ekstremitelerde ağrılı yanma hissi, duysal parestezi ve dokunmaya karşı hassasiyet gibi belirtilere yol açar. Bu semptomlar, HBS belirtilerine benzeyebilir, ancak önemli farklılıklar vardır.

Polinöropatinin semptomları, yanma, üşüme ve elektriklenme şeklinde olup, sirkadiyen ritimle ilişkili değildir. Yani, polinöropati belirtileri, HBS'nin aksine, genellikle günün belirli saatlerinde kötüleşmez [91]. Ayrıca, polinöropati semptomları hareketle ya da dopaminerjik tedaviyle düzelmezken, HBS belirtileri genellikle hareketle hafifler ve dopaminerjik tedavilere iyi yanıt verir [92].

Nöropatik ağrı sıklıkla ayaklarda hissedilir ve bacakları hareket ettirmek semptomları hafifletmez, oysa HBS durumunda bacakları hareket ettirmek genellikle rahatlama sağlar. Periferik nöropati ve HBS'nin klinik belirtileri arasındaki bu farklılıklar, doğru tanı ve tedavi için önemlidir.

Buna ek olarak, periferik nöropati ve HBS'nin bir arada var olması mümkündür, bu durumda her iki durumun da semptomları birleşir ve hastanın yaşam kalitesini daha da kötüleştirir.

2.7.3. Nokturnal Bacak Krampları

Bacak krampları, ani ve istemsiz kasılmalarla ortaya çıkan ağrılı durumlar olup, genellikle gastroknemius veya soleus gibi belirli kasları etkiler [93]. Bu durumun tanısı, hastaların semptomlarını ve klinik bulgularını değerlendirerek yani temel olarak klinik olarak konulur. Kramp semptomları, daha şiddetli ve ağrılı olma eğilimindedir ve genellikle sadece birkaç dakika sürer.

Öte yandan, HBS alt ekstremitelerde istemsiz hareket etme isteği veya rahatsızlığı ile karakterize edilen nörolojik bir durumdur. Semptomlar genellikle dinlenme sırasında,

özellikle akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkar [94].

HBS'nin aksine, kramp genellikle ekstremiteler hareketsiz bırakılarak rahatlar. Kasın gerilmesi ve masaj gibi yöntemler, kramp sırasında ağrıyı hafifletmede yardımcı olabilir [94, 95]. Bacak krampları ve HBS arasındaki bu temel farklılıklar, doğru tanı ve tedavi için önemlidir. Her iki durumun semptomları birbirine benzese de altta yatan nedenler, belirtilerin şiddeti ve yönetim stratejileri önemli ölçüde farklıdır.

2.7.4. Radikülopati

Radikülopati ve HBS arasındaki temel farklar, semptomların kökeni, hareket dürtüsü ve pozisyona bağlı şikayetlerde yatar. Radikülopati, sinir köklerinin hasarından kaynaklanan ağrı ve rahatsızlıkla ilişkiliyken, HBS merkezi sinir sistemiyle ilgili bir düzensizlikten kaynaklanır. Hareket dürtüsü açısından, radikülopati hastaları ağrılı pozisyondan uzaklaşma dışında hareket dürtüsü yaşamazken, HBS hastaları rahatsızlığı gidermek için etkilenen uzvun hareket ettirilmesine karşı konulamaz bir istek duyar. Pozisyona bağlı semptomlar söz konusu olduğunda, radikülopati semptomları pozisyona bağlı olarak değişirken, HBS semptomları pozisyondan bağımsızdır ve dinlenme sırasında kötüleşir [96].

2.7.5. Meraljiya Parestetika

Meraljiya parestetika, nadir görülen bir sinir rahatsızlığı olup, lateral femoral kutanöz sinirin kasık bölgesinden geçerken dışarıdan veya karın içinden gelen nedenlerle ezilmesi sonucu oluşur. Genellikle vücudun bir tarafında meydana gelir ve belirtileri arasında uyluk ön ve dış yüzeyinde karıncalanma, yanma ve uyuşma hissi bulunur.

Meraljiya parestetika'nın oluşmasına katkıda bulunan risk faktörleri arasında ani kilo değişiklikleri, gebelik ve bel bölgesindeki kemerin siniri sıkıştırması bulunur. Nadir durumlarda ise kasık bölgesindeki cerrahi işlemler, travma sonrası kırıklar ve kasık kanamaları gibi faktörler sinirin etkilenmesine yol açabilir.

Hastalar, genellikle uzun süre ayakta kaldıklarında veya yürüdüklerinde artan semptomlar yaşarlar. Meraljiya parestetika, çoğu durumda kendiliğinden geçebilir ve konservatif tedavilerle yönetilebilir, ancak ileri vakalarda cerrahi müdahale gerekebilir.

Meraljiya parestetika'nın bazı özellikleri HBS ile benzer olmasına rağmen, bu durum genellikle klinik olarak HBS'den kolayca ayırt edilebilir. Meraljiya parestetika, belirli bir sinirin sıkışması nedeniyle ortaya çıkar ve genellikle uyluk bölgesinde lokalize olur.

Öte yandan, HBS merkezi sinir sistemi ile ilgili bir düzensizlikten kaynaklanır ve bacakların yanı sıra diğer vücut bölgelerini de etkileyebilir. Ayrıca, HBS hastalarında etkilenen uzvun hareket ettirilmesine karşı konulamaz bir istek vardır, ancak meralgiya parestetika hastalarında bu tür bir dürtü yoktur.

2.7.6. Ağrılı Bacaklar ve Hareketli Ayak Sendromu

Ağrılı bacaklar ve hareketli ayak sendromu (PLMT) ve HBS alt ekstremité ile ilgili nörolojik bozukluklar olmasına rağmen semptom ve etyolojik açıdan önemli farklılıklar gösterirler. HBS, bacaklarda veya vücudun diğer bölgelerinde rahatsızlık hissiyle karakterize edilirken, bu rahatsızlık karıncalanma, sürüklenme veya iğnelenme gibi hisler şeklinde tarif edilebilir. Buna karşın, PLMT, bacaklarda sürekli, derin, çarpıcı ağrı ve ayak parmaklarının istemsiz hareketleri ile ortaya çıkar. HBS genellikle dinlenme sırasında, özellikle akşam veya gece saatlerinde başlar ve hareketle hafiflerken, PLMT hastaları dinlenirken veya uyurken semptomları yaşar ve fiziksel aktivite ile kötüleşebilir. HBS'nin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler ve demir eksikliği gibi durumlarla ilişkilendirilirken, PLMT'nin kesin nedeni de bilinmemekte olup, sinir hasarı veya yaralanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [97].

2.7.7. Venöz Staz

Variköz venler ve HBS arasındaki semptom benzerlikleri, bazı hastaların yanlış teşhis edilmesine yol açabilir. Variköz venler, bacaklardaki toplardamarlarda kan akışının engellenmesi ve damarların genişleyerek sarmal hal kazanması ile seyreden yaygın bir damar sorunudur. Bu durum, HBS gibi bacaklarda ağrı, kramp, şişme ve huzursuzluk hissi yaratır [98]. Ancak, bu iki durum arasında önemli farklılıklar vardır. Varisli damarların semptomları genellikle günün ilerleyen saatlerinde kötüleşir ve bacakları yukarı kaldırmak veya sıkıştırma çorapları kullanmak gibi yöntemlerle hafifletilebilir [99]. HBS ise, dinlenme sırasında ve akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkar ve hareketle hafifler.

2.7.8. Miyalji

Miyalji, kas ağrılarına neden olan ve genellikle kasların kendilerindeki veya çevresindeki yapıların hasar görmesinden veya inflamasyondan kaynaklanan bir durumdur. HBS'ye benzer semptomlar sunabilmesine rağmen, miyalji ve HBS arasında önemli farklar vardır.

Miyalji nedenleri arasında kas gerilmesi, travma, aşırı kullanım, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kas hastalıkları ve stres gibi çeşitli faktörler bulunmaktadır. Ayrıca, bazı sistemik hastalıklar ve ilaçlar da miyaljiye neden olabilir.

Miyalji semptomları, kaslarda ağrı, hassasiyet, sertlik ve bazen şişlik içerir. Bu belirtiler, genellikle sabit bir bölgeyle sınırlıdır ve belirli bir kas veya kas grubunu etkiler. Bu durum, HBS'nin yaygın ve hareketle hafifleyen belirtilerinden farklıdır.

HBS'nin aksine, miyaljide bacakları hareket ettirme dürtüsü yoktur ve hareket etmek semptomları hafifletmez. HBS, bacaklarda rahatsızlık hissiyle karakterizedir ve belirtiler, bacakları hareket ettirerek hafifletilebilir. Bu, HBS ve miyalji arasındaki temel farklardan biridir.

2.7.9. Vücut Pozisyonel Rahatsızlığı

Sinir sıkışması veya kan akışının engellenmesi sonucunda ortaya çıkan baskı, bacaklarda ve diğer vücut bölgelerinde ağrı, huzursuzluk ve rahatsızlık hissi yaratır. Bu durum, örneğin, uzun süre oturarak çalışma veya uzun süreli yatma gibi belli pozisyonlarda kalındığında meydana gelebilir. Sıkıştırılan sinir veya engellenen kan akışı, sinir ve doku hasarına yol açarak semptomların ortaya çıkmasına neden olur [94].

Bu tür semptomlar, vücut pozisyonunun değiştirilmesiyle genellikle hafifler veya tamamen ortadan kalkar. Örneğin, bacaklarınızı uzatma, yürüme veya oturduğunuz pozisyonu değiştirme gibi basit hareketler rahatsızlığı azaltabilir. Bu durum, HBS farklıdır, çünkü HBS'de rahatsızlık hissi genellikle hareket etme gereği duyulan dinlenme sırasında ve akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkar.

2.8. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Tedavisi

HBS tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri içerir. Uyku yoksunluğu, alkol veya tütün kullanımı, azalmış hareketlilik veya ilaç kullanımı (dopamin antagonistleri, antihistaminler veya serotonerjik antidepresanlar, opioid kesilmesi veya kan kaybı) huzursuz bacaklar sendromu semptomlarının daha erken başlamasına veya şiddetinin artmasına neden olabilir. Hasta için detaylı bir sorgulama yapılması gereklidir.

Güncel rehberler, HBS'nin alt tipleri (intermittent, ısrarcı veya refrakter) değişmeksizin, farmakolojik olmayan tedavilerin kullanımını önermektedir [100].

HBS tedavisinde farmakolojik olmayan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Bazıları şunlardır:

2.8.1. Egzersiz Yapmak

Düzenli egzersiz, HBS semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilir [101]. Yürüyüş, koşu, bisiklet sürme, yüzme veya yoga gibi egzersizler bacak kaslarını güçlendirebilir ve semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir.

Kan dolaşımının artırılması: Egzersiz yapmak, kan dolaşımını hızlandırarak oksijen ve besin maddelerinin kaslara daha iyi ulaşmasını sağlar. Bu, bacak kaslarının daha iyi çalışmasına ve rahatsızlık hissinin azalmasına yardımcı olur.

Kas gücünün ve dayanıklılığının artırılması: Düzenli egzersiz, bacak kaslarını güçlendirir ve dayanıklılığı artırır. Bu, HBS semptomlarının neden olduğu rahatsızlık ve ağrıyı azaltmaya yardımcı olur.

Nörotransmitter dengesinin düzeltilmesi: Egzersiz, beyinde dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini düzenler. Bu kimyasalların dengesi, HBS semptomlarını etkileyebilir ve düzenli egzersiz, bu dengenin sağlanmasına katkıda bulunur.

Stres ve anksiyetenin azaltılması: Egzersiz, stres ve anksiyete seviyelerini düşürerek gevşemeyi teşvik eder. Bu, HBS semptomlarının şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir, çünkü stres ve anksiyete, semptomların kötüleşmesine katkıda bulunabilir.

Uyku kalitesinin iyileştirilmesi: Düzenli egzersiz, uyku kalitesini artırarak gece boyunca daha iyi dinlenmeyi sağlar. Uyku düzeninin iyileştirilmesi, HBS semptomlarının hafifletilmesine katkıda bulunur.

Esneklik ve hareketliliğin artırılması: Egzersiz, özellikle yoga ve germe gibi esneklik ve hareketliliği artıran egzersizler, bacak kaslarının daha rahat ve esnek olmasına yardımcı olur. Bu, rahatsızlık ve gerginlik hissini azaltmaya yardımcı olabilir [102].

2.8.2. Pnömatik Kompresyon

Terapötik pnömatik kompresyon cihazlarının, hastalık şiddeti, yaşam kalitesi skorları, gündüz uyku hali ölçümleri ve yorgunlukta önemli derecede iyileşme sağladığı bildirilmiştir [103].

2.8.3. Akupunktur

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbının bir parçası olan ve vücuttaki belirli noktalara ince iğneler yerleştirilerek enerji akışını düzenlemeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir.

Bazı çalışmalar, akupunkturun HBS belirtilerini hafifletmede etkili olabileceğini göstermektedir. Akupunktur, enerji akışını düzenleyerek ve vücudun doğal ağrı kesici kimyasallarını, endorfinleri, serbest bırakarak ağrı ve rahatsızlığı azaltmaya yardımcı olabilir [104]. Ayrıca, akupunktur stres ve anksiyeteyi azaltarak uyku kalitesini iyileştirebilir ve bu da HBS semptomlarını hafifletmeye katkıda bulunabilir.

2.8.4. Yoga

Bulgular yoganın huzursuz bacaklar sendromu semptomlarını ve semptom şiddetini azaltmada etkili olabileceğini, stresi azaltabileceğini ve HBS olan kadınlarda uyku kalitesi ve ruh hali üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir [105, 106].

2.8.5. İnfrared Terapi

İnfrared terapi, 890 nm dalga boyuna sahip ışığı kullanarak HBS hastalarının tedavisinde kullanılır. Endotelyumda nitrik oksit üretmek ve damar genişlemesini korumak için önerilir. Bazı araştırmacılar bu mekanizmayı, semptomların nedeni olabilecek subklinik iskemiye iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir [107]. Yakın kızılötesi (near infrared-NIR), hücre membran geçirgenliğinde değişikliklere neden olarak endorfin sentezini artırır ve sinir hücre potansiyellerini artırarak ağrıyı hafifletir [108]. Mitchell ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 34 hasta rastgele olarak tedavi ve kontrol grubuna ayrılmış ve 4 hafta boyunca her biri 30 dakika süren kızılötesi ışın tedavisi uygulanmıştır. Tedavi grubunda ise 4. hafta sonunda anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir [109].

2.8.6. Stres Yönetimi

Stres, HBS semptomlarını tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Yoga, meditasyon veya nefes egzersizleri gibi stres yönetimi teknikleri semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir [110].

2.8.7. Işık Tedavisi ve Melatonin

Huzursuz bacaklar sendromunda semptomlar sirkadiyen ritme sahiptir ve genellikle en şiddetli gece yarısından sonra ortaya çıkar. Bu semptomlar, melatonin salınımıyla ilişkilidir [111]. Dopaminerjik aktivite gece boyunca artan melatonin salınımı sırasında azaldığı için, melatonin ve dopamin arasında karşılıklı bir inhibisyon olduğu düşünülmektedir [88, 111]. Dopaminerjik aktivite gece boyunca artan melatonin salınımı sırasında azalırken, melatonin uygulaması HBS hastalarındaki dopaminerjik fonksiyonu daha da azaltır. Melatonini bastırmak için yapılan ışık terapisi dopaminerjik fonksiyonu artırır, ancak gece uygulanması zor olduğu için pratikte uygulanması zordur.

Whittom ve arkadaşları 8 HBS hastası üzerinde deney gerçekleştirmişlerdir. Bu deneyde, hastalara önce bir hafta boyunca her gün 19:00'da 3 mg melatonin verilmiştir. Melatonin tedavisinden sonra, hastaların motor semptomları normale göre kötüleşmiş olsa da araştırmacılar bu süreci takiben bir hafta boyunca 19:00'dan gece yarısına kadar parlak ışık terapisi uygulamışlardır. Parlak ışık tedavisi sonrası, duyuşal semptomlarda küçük ancak anlamlı bir azalma tespit edildiği bildirilmiştir [101, 112]. Ancak, bu sınırlı verilere dayanarak, melatonin veya ışık terapisi kullanımı için net bir öneri yapılamamaktadır.

Sonuç olarak, Huzursuz bacaklar sendromunda melatonin ve dopamin arasındaki karşılıklı inhibisyonun dikkate alınması gereklidir. Melatonin veya ışık tedavisinin HBS semptomlarının tedavisinde kullanımı için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, HBS hastalarına bu tedavi yöntemlerini önermek için daha fazla veri toplanması gerekmektedir.

Huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçlar şunlardır:

2.8.8. Demir Takviyesi

Demir eksikliği, sekonder HBS en yaygın sebebi olup, bu nedenle tüm vakaların demir depolarının değerlendirilmesi önemlidir. Serum ferritin, demir eksikliğini belirlemek için kullanılan en güvenilir biyokimyasal göstergedir. İdeal olarak, demir tedavisine, serum ferritin düzeyi 50 mikrogram (μg) / litre (L)'nin üzerine çıkana kadar devam edilmelidir [113]. Bu eşik değeri, demir eksikliğini gidermeye yönelik olarak kabul edilen klinik bir hedeftir.

Demir eksikliğinin altında yatan nedenlerin de incelenmesi önemlidir. Örneğin,

gastrointestinal sistem kanserleri gibi bazı ciddi hastalıklar, ilk etapta demir eksikliği belirtileri ile kendini gösterebilir. Bu nedenle, demir eksikliğin teşhis edilmesi durumunda, altta yatan nedenlerin araştırılması ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önemlidir.

Hastalarda düşük ferritin seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan sekonder HBS durumlarında, demir tedavisinin yararlı olduğu belirlenmiştir. Ancak karşıt sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bir araştırmada, 28 hasta rastgele olarak plasebo grubu ve günde iki kez 325 miligram (mg) oral ferroz sülfat tedavisi alan grup olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. İki grup arasındaki HBS belirtilerindeki düzelme ve uyku kalitesi ölçütlerinde 12 haftalık takip süresince anlamlı bir fark tespit edilememiştir [114].

2.8.9. Levodopa

Levodopa, beyinde dopamin üretimini artırarak hareket kontrolü, ruh hali, uyku ve motivasyon gibi çeşitli fonksiyonlar için önemli bir nörotransmitter olan dopamin üretimini artırır. Beyinde dopamin sentezinde kullanılan ön maddesi olan L-dopa'dan DOPA-dekarboksilaz enzimi aracılığıyla dopamine dönüşerek üretilir.

Levodopa, periferde yıkımını önlemek ve sistemik yan etkileri azaltmak için dekarboksilaz inhibitörü (karbidopa veya benserazid) ile birlikte kullanılır. Karbidopa veya benserazid, levodopanin periferde dopamin dönüşümünü önleyerek daha fazla dopaminin beyne ulaşmasını sağlar. Ayrıca, dekarboksilaz inhibitörleri, levodopanin yan etkilerini azaltarak tedavinin daha etkili olmasını sağlar.

Ancak, levodopa tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biri augmentasyondur. Bu durum, ilaç kullanımıyla semptomların yeniden oluşması veya kötüleşmesi anlamına gelir [96]. Günlük olarak levodopa kullanan hastaların %70'inde augmentasyon görülebilir ve bu oran günlük ilaç kullanımı 200 mg ve üzerinde olan hastalarda daha da yüksek olabilir [115].

Levodopa tedavisi sırasında hastaların %20-35'inde rebound durumu gözlemlenir. Bu durum, ilaç kullanımına rağmen sabahın erken saatlerinde semptomların yeniden ortaya çıkması anlamına gelir. Bu nedenle, levodopa tedavisinin uzun süreli kullanımı sırasında augmentasyon ve rebound gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durum,

hastaların tedavi seçeneklerini yeniden değerlendirmelerini gerektirebilir.

2.8.10. Dopamin Agonistleri

Bu ilaçlar dopamin adı verilen bir nörotransmitterin etkisini taklit ederek etki gösterirler. Bu ilaçlar arasında;

Tablo 3. Dopamin Agonistleri

Non-ergot dopamin agonistleri:	Ergo türevi dopamin agonistleri:
Rotigotin Ropinirol Pramipeksol Apomorfin	Bromokriptin Kabergolin Pergolid

2.8.10.1. Pramipeksol

Pramipeksol, dopamin reseptörlerine seçici olarak bağlanarak etki gösteren bir dopamin agonistidir. Özellikle D2, D3 ve D4 tipi dopamin reseptörleri üzerinde etkilidir [116]. Bu seçici bağlanma nedeniyle, dopamin eksikliği olan hastalarda dopamin agonisti olarak kullanılabilmekte ve dopamin reseptörleri üzerinden dopamin etkisi taklit edilebilmektedir.

Başlangıç dozu genellikle günde 0,125-0,25 mg olarak verilir ve doz her 4-7 gün arasında artırılabilir. En yüksek günlük doz genellikle 0,5-0,75 mg'dır [117].

Pramipeksol, yiyeceklerle birlikte veya öğün aralarında alınabilir. İlaç tabletleri bütün olarak yutulmalı ve ezilmemelidir. Pramipeksol ve ropinirol gibi ilaçların etki başlangıcı, genellikle alımından 90 ila 120 dakika sonra gerçekleşir. Bu nedenle, bu ilaçlar HBS semptomlarının başlamasından iki saat önce alınmalıdır [86].

Pramipeksol kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Bunlar arasında baş dönmesi, uykusuzluk, yorgunluk, mide bulantısı, kusma, ishal, konfüzyon veya halüsinasyonlar (özellikle yaşlı hastalarda), cilt döküntüleri, ağız kuruluğu, kabızlık, terleme, anksiyete ve depresyon yer alabilir.

12 haftalık bir çalışmada, huzursuz bacaklar sendromu olan 357 hastaya yatmadan 2-3 saat önce günlük 0,125-0,75 mg/gün pramipeksol verilmiştir. Bu çalışmada, ilacın uyku kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu ve bu etkinin ilk gün başladığı gösterilmiştir [118].

109 hastanın yer aldığı üç haftalık bir çalışmada, günlük 0,125-0,75 mg dozunda

pramipeksol kullanan hastalarda klinik global izlem ölçeğinde %90'a varan iyileşme ve UHBSÇGŞÖ skorlarında %50'den fazla azalma görülmüştür [119].

2.8.10.2. Ropinirol

Ropinirol, dopamin agonisti olarak etki gösteren bir ilaçtır ve dopaminerjik nöronların D2, D3 ve D4 dopamin reseptörlerine seçici olarak bağlanarak dopaminin yerine geçer ve dopaminin etkilerini taklit eder. Özellikle D3 reseptörlerine yüksek afinitesi olan bir bileşik olan ropinirol, huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde etkilidir.

Bir çalışmada, 12 hafta boyunca 0,25-4 mg/gün ropinirol kullanan hastalarda huzursuz bacaklar sendromu semptomlarının azaldığı ve uyku kalitesi ile yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, ilacın anksiyete üzerinde de olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir [120].

269 hastanın dahil edildiği 26 haftalık bir araştırmada, şiddetli huzursuz bacaklar sendromu semptomları olan hastalarda 0,25-4 mg/gün ropinirol ve plasebo karşılaştırılmış ropinirolün plaseboya göre semptomların azaltılmasında daha etkili olduğu bildirilmiştir [121].

Ropinirolün yan etkileri arasında baş ağrısı, uykusuzluk, mide bulantısı, kusma, kabızlık, anksiyete, huzursuzluk, yorgunluk, ağız kuruluğu ve hipotansiyon sayılabilir. Ropinirol ve diğer dopamin agonistleri, levodopa tedavisi sırasında augmentasyon riskini azaltmak için kullanılabilir.

Huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde, ropinirol genellikle günlük dozda 0,25-4 mg arasında kullanılır. İlacın etkisi genellikle 1-2 saat içinde başlar ve 24 saat sürer. Ropinirol, yiyeceklerle birlikte veya öğün aralarında alınabilir. İlaç tabletleri bütün olarak yutulmalı ve ezilmemelidir.

2.8.10.3. Rotigotin

Rotigotin, huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde kullanılan bir dopamin agonisti ilaçtır. Dopaminerjik sistemi aktive ederek dopamin reseptörlerine bağlanarak dopamin etkilerini taklit eder. İlaç deri yoluyla transdermal olarak uygulanır. Özellikle D2, D3 ve D4 reseptörlerine yüksek afinitesi olan non-selektif bir dopamin agonistidir.

Orta ve şiddetli HBS tanılı 63 hastaya bir hafta boyunca 1,125 mg/gün-4,5 mg/gün transdermal rotigotin uygulanarak takip edildiği çalışma sonucunda hastaların semptomlarında azalma olduğu görülmüştür [122].

458 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, 1-2-3 mg/gün arası dozlarda rotigotin uygulanan hastalar altı ay boyunca takip edilmiş ve ilacın her üç dozunda da plaseboya kıyasla orta ve şiddetli huzursuz bacaklar sendromu olan hastalarda minimum %50 şiddet azalması ve gün içi semptomlarda iyileşme sağlandığı belirtilmiştir [123].

Rotigotin kullanımı sırasında, deri reaksiyonları, bulantı ve kusma en sık bildirilen yan etkiler arasındadır.

2.8.10.4. Kabergolin

Kabergolin, dopaminerjik sistem üzerinde etki gösteren bir dopamin agonistidir. D2 dopamin reseptörlerine seçici olarak bağlanarak dopaminin yerine geçer ve dopamin etkilerini taklit eder.

85 hastanın dahil edildiği beş haftalık bir çalışmada, kabergolin 0,5-2 mg/gün arasında değişen dozlarda uygulanmıştır. Bu dozlar hastaların huzursuz bacaklar sendromunun sensörimotor semptomları ve uyku bozuklukları üzerinde olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir. En etkili dozun 2 mg/gün olduğu görülmüştür [124].

Kabergolin kullanımı sırasında bazı yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, hipotansiyon, kalp çarpıntısı, anksiyete, halsizlik, yorgunluk, ağız kuruluğu, burun kanaması, kabızlık ve depresyon gibi semptomlar yer alabilir. Nadir durumlarda, kabergolin kullanımı fibrotik reaksiyonlara neden olabilir ve kalp kapakçıklarında fibrozis gibi ciddi sorunlara yol açabilir [125].

2.8.10.5. Pergolid

Pergolid, dopaminerjik sistemde etki gösteren bir dopamin agonistidir. İlaç, dopamin D2 ve D1 reseptörlerinin yanı sıra serotonin 5-Hidroksitriptofan (HT)1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B ve 5-HT2C reseptörlerinin agonisti olarak etki gösterir.

Bir çalışmada, 30 hastaya HBS semptomlarına yönelik olarak yatmadan iki saat önce 0,05-0,75 mg/gün pergolid verilmiştir. Dört haftalık takip sonucunda, ilacın uyku kalitesi, yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilere ve HBS şiddetinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür [126].

Pergolid kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler arasında baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, kabızlık, yorgunluk ve uyku bozuklukları yer alabilir [127, 128].

2.8.11. Opiatlar

HBS için opioid ağrı kesicilerin kullanımı, özellikle diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen veya tolerans geliştiren hastalar için bir seçenek olabilir. Morfin, oksikodon, hidroksidon ve kodein gibi opioid ağrı kesiciler, HBS'nin motor ve duysal semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilir.

Bir çalışmada, ortalama 15,9 mg oksikodon kullanan 11 hastada, dört haftalık takip sonucunda HBS semptomlarında ve gün içi uykuluk halinde plaseboya kıyasla anlamlı düzelme gösterdiği bildirilmiştir. Aynı hastaların uyku sırasında periyodik bacak hareketleri ve gece uykudan uyanma sıklığında anlamlı derecede azalma ve uyku kalitesinde artış olduğu PSG (polisomnografi) sonuçlarına göre belirlenmiştir [129].

Ancak, opioidlerin kullanımı ile ilgili bazı riskler ve yan etkiler bulunmaktadır. Bu riskler şunları içerir:

Solunum depresyonu: Opioid ağrı kesiciler, özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında solunum depresyonuna yol açabilir.

Obstrüktif uyku apnesi: Uzun süreli opioid kullanımı, uyku apnesi gibi uyku bozukluklarının kötüleşmesine neden olabilir.

Bağımlılık riski: Opioid ağrı kesiciler bağımlılık yapıcı olabilir ve hastaların zamanla tolerans geliştirmesine yol açabilir. Bu, daha yüksek dozlara ve sürekli kullanıma ihtiyaç duyulması anlamına gelir ve bağımlılık riskini artırır [130].

Opioidlerin kullanımı ile ilişkili yan etkiler arasında bulantı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve halsizlik de bulunmaktadır.

Bu nedenle, opioid tedavisine başlamadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalı ve risk-fayda oranı iyi değerlendirilmelidir. Opioidlerin kullanımı, diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı veya kontrendike olduğu durumlarda düşünülmelidir. Ayrıca, opioid tedavisi süresince hastaların düzenli olarak izlenmesi ve doz ayarlamaları yapılması önemlidir [131].

2.8.12. Antiepileptikler

Huzursuz bacaklar sendromu için tedavide antikonvülzan ilaçlar kullanılabilir. Gabapentin, pregabalin, karbamazepin ve valproik asit gibi epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülzanlar, nöropatik ağrı ve huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde

etkilidir.

2.8.12.1. Pregabalin

Pregabalin, gama aminobutirik asit (GABA) analogu olarak üretilmiş bir ilaçtır ve presinaptik uçta voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa2-delta alt birimlerine bağlanarak aşırı uyarılmış nöronlarda nörotransmitter salınımını bloke eder. Bu mekanizma sayesinde, pregabalin nöronların normal fizyolojik durumuna dönmesine yardımcı olur ve huzursuz bacaklar sendromu gibi durumlarda etkili olabilir [132].

Bir araştırmada, 137 hastaya plasebo veya 50, 100, 150, 300 ve 450 mg/gün dozlarında pregabalin verilerek altı farklı gruba randomize edilmiş ve tüm doz seviyelerinde pregabalinin plaseboya göre anlamlı klinik etkinliği olduğu ve etkinin altı hafta boyunca artarak devam ettiği bildirilmiştir. Özellikle yüksek doz tedavide etkinliğin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Klinik global iyileşme puanlarına bakıldığında, 300 ve 450 mg/gün dozlarında pregabalin alan hastaların plaseboya ve daha düşük dozda pregabalin alan hastalara göre daha iyi bir sonuç aldığı saptanmıştır. Ayrıca, uyku süresinin totalinde 150, 300 ve 450 mg/gün dozlarında doza bağımlı artış olduğu bildirilmiştir [133].

Başka bir çalışmada da 58 hasta üzerinde pregabalin kullanımının HBS'nin duyuşal ve motor semptomlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Tedavi etkinliği, 139 mg/gün'den başlarken, tedavinin sonunda etkin dozun 322,5 mg/gün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca pregabalin alan hastalarda, yavaş göz hareketleri (NREM) evre 3 ve 4 süresinin arttığı ve evre 1 ve 2 uyku dönemleri sonrası uyanıklığın plaseboya göre azaldığı saptanmıştır [132].

2.8.12.2. Gabapentin

Gabapentin, sinir hücrelerindeki kalsiyum kanallarını etkileyerek, nöbetlerin oluşumunu ve diğer nörolojik semptomların şiddetini azaltarak etki gösterir. Uyku hali ve baş dönmesi en yaygın yan etkileri olmakla birlikte, ciddi yan etkileri arasında intihar riskinde artış, solunum depresyonu ve alerjik reaksiyonlar yer alır [134].

Bir çalışmada, 24 hasta altı haftalık iki dönem boyunca izlenerek, gabapentin kullanımının HBS semptomlarının tedavisinde etkili bir seçenek olabileceği gösterilmiştir. UHBSÇGŞÖ ve PUKİ kullanılarak yapılan değerlendirmede, gabapentin kullanıldığı dönemde, tüm klinik değerlendirme skalaları plaseboya göre anlamlı derecede düzeldiği, motor ve duyuşal semptomların anlamlı derecede azaldığı ve uyku

kalitesinin arttığı bildirilmiştir [135].

Diğer bir çalışmada ise, 325 hasta, 12 haftalık bir süreç boyunca, 600 mg/gün gabapentin enakarbil, 1200 mg/gün gabapentin enakarbil ve plasebo gruplarına ayrılarak izlenmiş ve her iki dozu alan gruplarda, plaseboya kıyasla HBS semptomlarında azalma ve uyku kalitesinde artış gözlemlenmiştir. Bu çalışma, gabapentin enakarbil'in HBS semptomlarının tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir [136].

2.8.12.3. Karbamazepin

Huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan karbamazepin, sinir hücrelerindeki sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir.

174 hastada yapılan bir çalışmada, beş hafta boyunca uygulanan 100-300 mg/gün doz aralığındaki karbamazepinin HBS semptomlarında plasebodan daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, karbamazepin tedavisinin, hastaların %72'sinde semptomlarda azalma sağladığı ve tedavinin semptomları tamamen ortadan kaldırdığı hastaların oranının %6 olduğu bildirilmiştir [137].

Karbamazepin kullanımı sırasında en yaygın yan etkiler arasında baş dönmesi, uyuşukluk, bulantı, kusma, kabızlık ve iştah artışı yer alır. Daha ciddi yan etkiler arasında ise karaciğer problemleri, alerjik reaksiyonlar, kan hücresi sayısında azalma, cilt döküntüleri ve davranış değişiklikleri gibi durumlar yer alır [138].

2.8.12.4. Valproik asit

Valproik asit, sinir hücrelerindeki GABA nörotransmitterinin etkisini artırarak ve sodyum kanallarının bloke edilmesi yoluyla etki gösterir.

Yapılan bir araştırmada, 20 HBS hastasında, 600 mg/gün yavaş salınan valproik asit ve 200/50 mg/gün yavaş salınan levodopa/benserazid tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış ve valproik asit ve levodopa arasında etkinlik açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma, valproik asitin HBS semptomlarının tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir [139].

2.8.13. Benzodiazepinler

Lorazepam ve klonazepam gibi benzodiazepinler, anksiyete, panik atak, uyku bozuklukları ve kas spazmları gibi durumların tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Aynı zamanda, HBS semptomlarının tedavisinde de etkili olabilirler [140].

2.8.13.1. Klonazepam

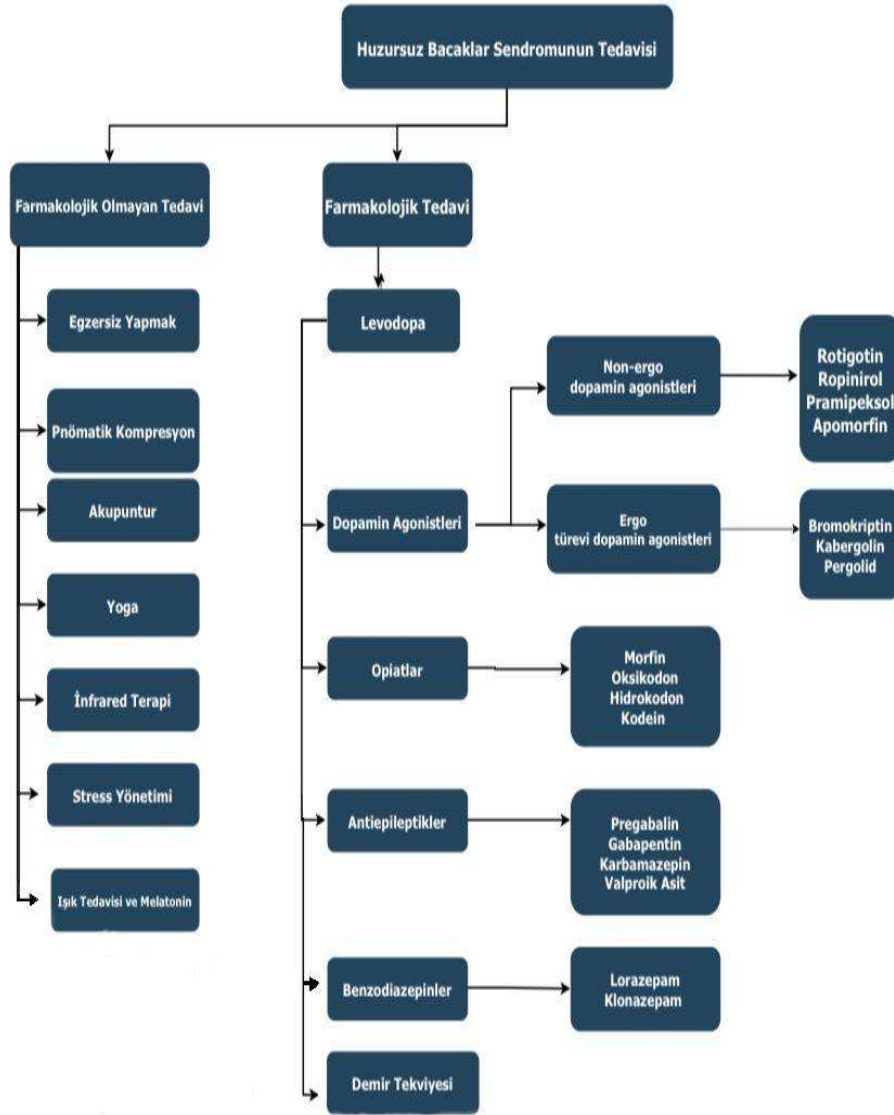
Klonazepam, GABA-A reseptörlerine bağlanarak, GABA'nın etkisini artırır. Bu, sinir hücrelerindeki elektriksel aktivitenin azalmasına ve beyindeki anksiyete ve nöbetler gibi semptomların tedavisine yardımcı olur.

Yapılan bir çalışmada, 1 mg/gün klonazepamın akut etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma, 10 hastada ilacın objektif uyku etkinliğini artırdığını ve subjektif uyku kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir [141].

2.8.13.2. Lorazepam

Lorazepam da benzer şekilde GABA-A reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde lorazepamın etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Ancak, klonazepam ve lorazepam gibi benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımı, bağımlılık riski nedeniyle önerilmez ve dikkatli kullanılması gerekmektedir.



Şekil 1. Huzursuz Bacaklar Sendromunun Tedavisi

2.9. Vitamin D

Vitamin D, vücudumuzdaki birçok hücre ve dokunun işleyişinde görevlidir. Güneş ışığına maruz kaldığımızda, cildimizdeki bir öncü molekül, 7-dehidrokolesterol, ultraviyole B (UVB) ışınları ile birleşerek D3 vitamini haline gelir. D3 vitamini daha sonra karaciğerde 25-hidroksivitamin D3'e (25(OH)D3) dönüştürülür ve dolaşım sistemi yoluyla böbreklere taşınır. Böbreklerde 25(OH)D3, 1,25-dihidroksivitamin D3'e (1,25(OH)2D3) dönüştürülür, bu da aktif formudur.

Aktif D vitamini, vücudumuzda kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. D vitamini, bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır ve böylece kemik mineralizasyonunu destekler. Ayrıca böbreklerde kalsiyumun yeniden emilimini ve idrarla atılımını düzenler.

Vitamin D, vücudumuz için birçok önemli fonksiyona sahiptir. En önemli görevi, kalsiyum ve fosforun vücutta emilimini artırarak kemik sağlığını korumaktır. Bunun yanı sıra, D vitamini aşağıdaki fonksiyonları yerine getirir:

Kemik sağlığı: D vitamini, kalsiyum ve fosforun emilimini artırarak kemik sağlığını korur. D vitamini eksikliği, kemiklerde mineralizasyon kaybına ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarına neden olabilir.

Bağışıklık sistemi: D vitamini, bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivitesini artırarak enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol oynar. D vitamini eksikliği, bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatabilir.

Kalp sağlığı: D vitamini, kalp damarlarının sağlığını koruyarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterir.

Beyin fonksiyonu: Bu vitaminin önemli fonksiyonlarından biri, sinir sistemi gelişimi ve fonksiyonunun düzenlenmesidir. Vitamin D eksikliğinin, şizofreni ve multipl skleroz gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları riskini artırabileceği bilinmektedir [142].

Kas fonksiyonu: D vitamini, kasların güçlenmesine ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Kanser riski: D vitamini, bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterir. Özellikle, kolon, meme ve prostat kanseri riskini azaltır.

Vitamin D, HBS patofizyolojisinde dopaminerjik sistemi üzerine etki ederek anahtar rolü oynayabilir. Vitamin D'nin, nigrostriatal dopaminerjik yol üzerinde etkisi olduğu, dopamin veya metabolitlerinin seviyelerini arttırdığı, serotonin ve noradrenalin düzeyleri üzerine etkisi olduğu ve dopaminerjik nöronları toksinlere karşı koruduğu bildirilmiştir [4] [143].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, idiyopatik HBS (Huzursuz Bacak Sendromu) hastalarında saptanan D vitamini eksikliğinin, hastalık semptomları, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda, katılımcıların başlangıç durumları ve D vitamini replasman tedavisi sonrasındaki durumları karşılaştırılarak, replasman tedavisinin hastalık belirtilerinin şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkisini değerlendirmeyi hedeflemiştir.

Çalışmada kullanılan ölçüm araçları şunlardır: UHBSÇGŞÖ (Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği) hastaların HBS semptomlarının şiddetini ölçmek için kullanılmıştır; Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), hastaların yaşadıkları yorgunluğun düzeyini belirlemekte kullanılmıştır; Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), depresyon düzeylerini ölçmek için kullanılmıştır ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Çalışmanın örneklemi, D vitamini eksikliği olan idiyopatik HBS hastalarından oluşmuştur. Hastaların başvuru sırasındaki ölçümleri alındıktan sonra, D vitamini yetmezliği saptanan hastalarda haftalık 50.000 IU 3 ay boyunca replasman yapıldı. Replasman sonrası 3. ayda hastaların kontrol D vitamini düzeyleri bakıldı ve aynı skalalar tekrar edildi. D vitamini düzeyi normal aralığa gelmemiş olan hastalarda 3. ayda çalışmadan çıkarılmıştır. Tedavi süreci boyunca düzenli kontroller yapılarak hastaların durumları gözlemlenmiştir.

Çalışma tamamlandığında, replasman öncesi durumu ile D vitamini tedavisi sonrasındaki durumu arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, D vitamini replasman tedavisinin hastalık semptomlarının şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkisine dair sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışma, Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından etik açıdan değerlendirilmiş ve uygun bulunarak onaylanmıştır (EK.1). Ayrıca, bu araştırma "Helsinki Deklarasyonu" ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Katılımcılar

Çalışmaya, 20 Nisan 2022 ile 20 Mayıs 2023 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve HBS tanısı konulan hastalar arasından belirlendi. Bu süre zarfında polikliniğe başvuran hastaların tıbbi kayıtları ve semptomları, uzman bir nörolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya UHBSÇGŞÖ 2014 kriterlerine göre HBS tanısı konan en az 3 aydır aynı dozda pramipeksol tedavisi kullanan ve D vitamini eksikliği saptanan hastalar, 18 yaş ve üzeri, okuryazar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan bireyler dahil edilmiştir. Bu kriterler, çalışmanın güvenilirliğini ve geçerliliğini sağlamak amacıyla belirlenmiştir.

Tablo 4. Dışlama kriterleri

A. Huzursuz Bacaklar Sendromunu taklit edebilen bozuklukların varlığı: 1. Artrit. 2. Derin Venöz Tromboz. 3. Variköz toplardamarlar ya da Venöz Yetersizlik. 4. Habitual ayak sallama.
B. HBS tetikleyici ilaç kullanan hastalar: 1. Antihipertansif ilaçlar, örn, Beta bloker, >37,5 mg/gün tiazid diüretikler. 2. Nöbet önleyici ilaç. Örn, son 6 ayda yeni başlanan nöbet önleyici ilaç. 3. Antiemetikler (proklorperazine or metoklopramid) 4. Antipsikotikler (haloperidol or fenotiazin türevleri) 5. Antidepresanlar (selektif serotonin reuptake inhibitörleri) 6. Antihistaminler, örn. soğuk algınlığı ve allerji ilaçları.
C. D Vitamin absorpsiyonunu engelleyen ilaç kullanımı ve hastalıkların bulunması: 1. Çölyak hastalığı 2. Crohn hastalığı 3. Kronik Pankreatit 4. Kistik Fibroz 5. Kilo kaybettiren ilaçlar 6. Kolesterol düşüren ilaçlar örn. Kolestiramin
D. D Vitamini Desteği için kontraendike olan hastalar: 1. Hiperparatiroidizm 2. Böbrek Taşları 3. Karaciğer Hastalıkları 4. Granülomatoz Hastalıklar 5. Normal aralığın üstünde D Vitamini değerleri (≥ 250 nmol/L)
E. Hastanın değerlendirilmesi öncesi 12 hafta Vitamin D içeren takviyeler kullanması.
F. Hastanın değerlendirilmesi öncesi 1 hafta kalsiyum içeren takviyeler kullanması.
G. Geçmişte D vitamin desteğine intolerans bulunması.
H. Sadece kadınlar için: 1. Gebelik (Pozitif Gebelik Testi) 2. Güncel emzirme. 3. Son 3 ay içerisinde Oral Kontraseptif kullanımı ya da Menopozal hormonal tedavi başlanmış olması.
I. EMG ile polinöropati saptanmış olması.
J: Kontrol vizitlerine gelmemiş olmak
H: Replasman tedavisine rağmen D vitamini düzeyi normal aralığa gelmemiş olmak

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılımcılardan sözlü ve yazılı onam alındı (EK-1).

3.3. Değerlendirme

Daha önce yapılan çalışmalarda, HBS hastalarında D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğü ve eksikliği olan hastalarda semptomların daha şiddetli olduğu bildirilmiştir [144]. Bu nedenle, kliniğimizde HBS tanısı alan hastalarda D vitamini düzeylerine de rutin bakılmakta ve eksikliği tespit edilen hastalara replasman yapılmaktadır. HBS semptomları UHBSÇGŞÖ ile değerlendirilirken, HBS ile sıkça ilişkili olan yorgunluk YŞÖ, depresyon BDÖ ve uyku kalitesi ise PUKİ ile değerlendirilmektedir.

D vitamini düzeyi <30 mg/mL olan hastalarda literatürle uyumlu olarak D vitamini eksikliği olduğu kabul edilmiştir [37]. D vitamini eksikliği bulunan hastalara, haftada 50.000 IU olacak şekilde 3 ay boyunca replasman uygulanmıştır. Replasmanın ardından hastaların kontrol D vitamini düzeyleri kontrol edilmiştir ve aynı ölçekler tekrar uygulanmıştır. Kontrol değerlendirmede D vitamini normal aralığa ulaşmayan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır.

Sekonder huzursuz bacak sendromunu tetikleyebilecek durumlar, dışlama kriterlerinde belirtilen koşullar göz önünde bulundurularak incelendi ve uygun olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tedavi öncesinde (TÖ) hastaların kalsiyum, fosfor, ferritin, vitamin B12, EMG ve magnezyum değerleri kaydedildi.

Çalışmada kullanılan ölçeklerden aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

3.3.1. Semptom Şiddetinin Değerlendirmesi

HBS semptomlarının şiddetini ölçmeye yönelik olarak, Türkçe’de geçerli ve güvenilir bir değerlendirme metodu olan UHBSÇGŞÖ kullanılmıştır [12]. Bu 10 soruluk değerlendirme ölçeği, hastaların yaşadıkları semptomların çeşitli yönlerini kapsar ve bu sayede tedavi sürecindeki etkinliği belirleyebilir.

İlk soru, hastalığın genel prevalansını sorgularken, ikinci soru hastanın çevresinde dolaşma ihtiyacını ölçer. Üçüncü soru, hastanın hareket ettikten sonra ne kadar rahatlama yaşadığına odaklanır. Dördüncü soru, hastaların uyku kalitesini değerlendirmeye yöneliktir ve beşinci soru, gün içerisinde yaşadıkları yorgunluk ve uykusuzluk durumunu sorgular.

Hastalığın şiddeti, altıncı soruyla belirlenirken, yedinci soru hastalığın haftalık sıklığı hakkında bilgi verir. Sekizinci soru, semptomların günlük süresini ölçerken, dokuzuncu soru, hastalığın günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini değerlendirir. Son olarak, onuncu soru, HBS'in hastaların duygu durumu üzerindeki etkisini inceler.

Soru başına puanlama sistemi "sıfır" (hiç/asla), "bir" (hafif), "iki" (orta), "üç" (ciddi) ve "dört" (çok ciddi) şeklindedir. Semptomların şiddeti, toplam puan üzerinden belirlenir ve şu kategorilere ayrılır: 1-10 hafif, 11-20 orta, 21-30 ciddi ve 31-40 çok ciddi (EK-2). Bu ölçüm sistemi sayesinde, hastaların tedavi sürecinde yaşadığı değişiklikler ve tedavi etkinliği daha doğru ve detaylı bir şekilde değerlendirilebilir.

3.3.2. Uykunun Değerlendirilmesi

PUKİ hastaların uyku kalitesini ve uyku bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan subjektif bir öz bildirim ölçeğidir. Bu ölçek, bir aylık süre zarfında uyku düzenini ve uykuya ilgili problemleri analiz eder. PUKİ, yedi alt kategoriye sahiptir ve bu kategoriler uyku sürecinin farklı yönlerini ele almaktadır [25].

Öznel uyku kalitesi: Bu kategori, hastaların kendi uyku kalitelerini değerlendirmelerini sağlar ve uyku sürecine ilişkin genel bir değerlendirme sunar.

Uyku latansı: Uykuya dalma süresini ölçer ve uyandıktan sonra yeniden uykuya dalma süresini de kapsar.

Uyku süresi: Gece boyunca uyku süresinin toplam uzunluğunu değerlendiren bu kategori, uyandırmayan uyanıklıklar da dahil olmak üzere geçirilen uyku süresini ölçer.

Uyku etkinliği: Uyku süresi ve yatakta geçirilen süre arasındaki oranı ölçen bu kategori, uyku verimliliğini değerlendirmeye yardımcı olur.

Uyku bozuklukları: Uyku sırasında meydana gelen rahatsızlıkları, uyanmaları ve uyku kesintilerini içerir.

Uyku ilacı kullanımı: Bu kategori, uyku problemlerini gidermek için kullanılan ilaçların türünü ve sıklığını değerlendirir.

Gündüz işlev bozukluğu: Uyku yetersizliği veya uyku kalitesinin düşük olması nedeniyle gündüz yaşanan işlev bozukluklarını ve uyuklamaları ele alır.

Her alt ölçek için hastalar, 0 (hiçbir sorun yok) ile 3 (önemli düzeyde sorun) arasında puan verirler. Toplam puan 0-21 arasında olup, 0 en iyi uyku kalitesini ve 21 en kötü

uyku kalitesini temsil eder. Beş ve altında toplam PUKİ puanına sahip olan hastaların uyku kalitesi "iyi" olarak kabul edilirken, beşin üzerinde puan alanların uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilir (EK-3).

3.3.3. Yorgunluğun Değerlendirilmesi

Hastaların yorgunluk düzeylerini ölçmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış YŞÖ kullanıldı [145] (EK.4). Bu ölçek, dokuz maddeden oluşmakta olup, her bir madde farklı yorgunluk düzeylerini temsil eden ifadeleri değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Katılımcılar her bir ifade için şu şekilde puanlama yaparlar: kesinlikle katılmıyorum "bir", katılmıyorum "iki", katılmama eğilimindeyim "üç", kararsızım "dört", katılma eğilimindeyim "beş", katılıyorum "altı" ve kesinlikle katılıyorum "yedi". YŞÖ'nün amacı, hastaların kendilerini ne kadar yorgun hissettiklerini ve bu yorgunluğun günlük yaşamlarını nasıl etkilediğini anlamaktır.

Yorgunluk düzeyini belirlemek için ölçekten alınan puanların aritmetik ortalaması kullanılır. Dört veya daha yüksek skorlar, hastanın şiddetli yorgunluk yaşadığına işaret eder ve bu durum, yaşam kalitesini ve günlük işlevselliklerini etkileyebilir. YŞÖ'nün kullanımı, hastaların yorgunluk düzeylerini takip etmeye ve uygun tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile bu durumun yönetilmesine yardımcı olur.

3.3.4. Psikolojik Durumun Değerlendirilmesi

Hastaların psikolojik durumlarını değerlendirmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış olan BDÖ kullanıldı [146]. BDÖ, Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiş ve depresyon düzeylerini ölçmek amacıyla tasarlanmış öz bildirimli bir ölçektir [147].

BDÖ, 21 maddeden oluşur ve her madde, belirli bir depresyon belirtisini temsil eder. Katılımcılar, her madde için belirtilen dört ifade arasından kendilerine en uygun olanı seçerler. Seçenekler 0'dan 3'e kadar puanlanır, burada 0 belirtinin olmadığı veya en düşük şiddette olduğu ve 3 ise belirtinin en şiddetli hali olduğu anlamına gelir.

Ölçekten alınan puanlar toplanarak hastanın depresyon düzeyi belirlenir. Toplam puanın düşük olması, depresyon düzeyinin düşük olduğunu, yüksek olması ise depresyon düzeyinin yüksek olduğunu gösterir. Genel olarak, BDÖ puanları şu şekilde yorumlanır: 0-13 minimal depresyon, 14-19 hafif depresyon, 20-28 orta depresyon ve 29-63 şiddetli depresyon (EK-5).

BDÖ'nün kullanımı, hastaların depresyon düzeylerini anlamaya ve uygun tedavi stratejilerini belirlemeye yardımcı olur. Bu sayede, hastaların yaşam kalitelerini ve psikolojik sağlıklarını iyileştirmeye yönelik önlemler alınabilir.

3.4. Tedavi

D vitamini eksikliği tespit edilen hastalara, 3 ay boyunca haftada 50.000 IU D vitamini replasman tedavisi uygulandı. Replasman tedavisi tamamlandıktan sonra, hastaların D vitamini düzeyleri tekrar kontrol edilmekte ve uygun düzeylere ulaşmış olup olmadıkları değerlendirildi.

Bu çalışma boyunca hastaların almakta olduğu pramipeksol tedavisinin dozlarında sonuçları etkilememesi için değişiklik yapılmadı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan istatistiksel analizler, sayısal ve kategorik değişkenlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için seçilmiştir. Sayısal değişkenler, ortalamaları ve standart sapmaları ile birlikte sunulurken, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bu test, özellikle veri setindeki gözlemlerin normal dağılıma uygunluğunu ölçmek için kullanılır ve analiz yöntemlerinin seçiminde önemli bir rol oynar.

Bağımlı gruplar arasında ardışık ölçümlerin değerlendirilmesi için, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğu durumlarda Paired Sample T testi kullanıldı. Bu test, iki eşleştirilmiş örneklemin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemeye yardımcı olur.

Normal dağılıma uymayan veriler için ise Wilcoxon imzalı sıralar testi tercih edildi. Bu test, bağımlı iki grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için kullanılan, parametrik olmayan bir testtir ve normal dağılım varsayımı karşılanmadığında kullanılması uygundur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımları

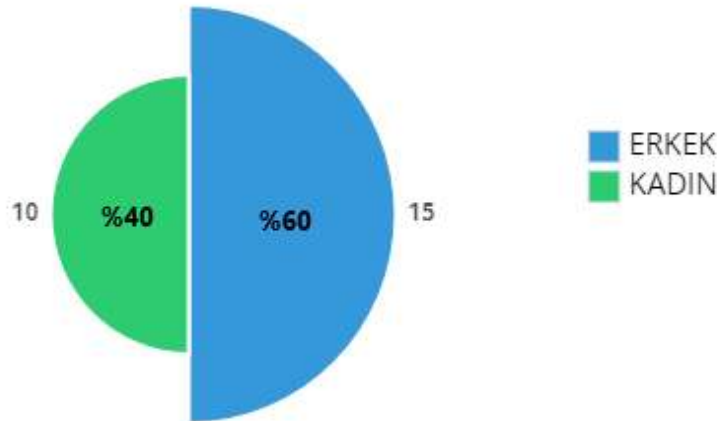
Çalışmamızda 25 hasta yer almaktadır. Bu hastaların yaş aralığı 18 ila 79 arasında değişmektedir. En düşük yaş 18 iken en yüksek yaş 79'du. Ortalama yaş ise $45,96 \pm SS 15,41$ 'di (Tablo 5).

Çalışmada toplam 25 hasta alındı ve bu hastaların 15'i erkek, 10'u kadındı (Şekil 2).

Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastalardan 2'sinde hipertansiyon (HT), 3'ünde ise hiperlipidemi mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri ve Ek Hastalıkları

Yaş	45,96 $\pm$ 15,41 (18-79)
Cinsiyet n (%)	Kadın 10 (40), Erkek 15 (60)
Hipertansiyon n (%)	2 (8)
Hiperlipidemi n (%)	3 (12)



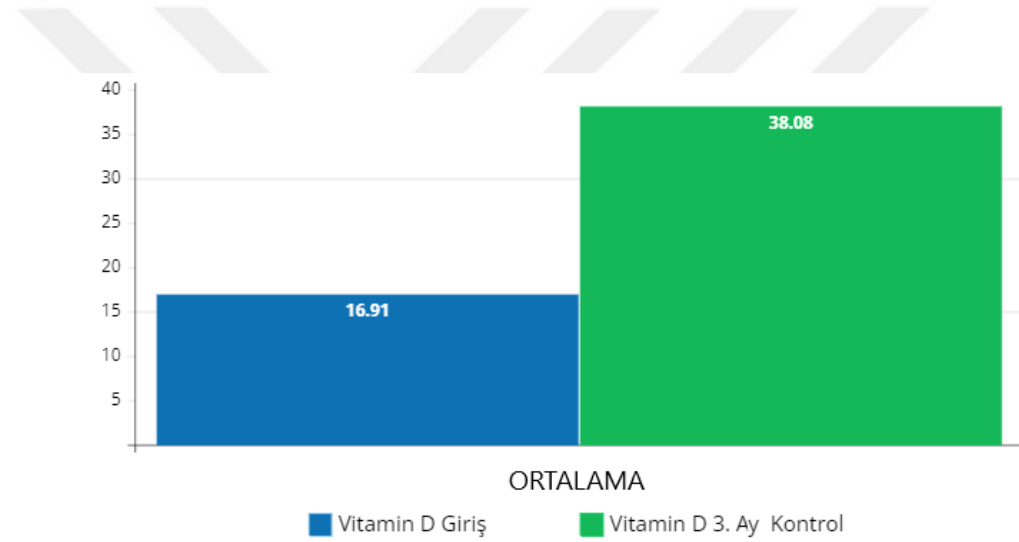
Şekil 2. Demografik Cinsiyet Dağılımı

4.2. Vitamin D Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki D vitamini değerleri incelendiğinde, en düşük değerin 3,48 ng/mL ve en yüksek değerin 29,48 ng/mL olduğu saptandı. Başlangıçtaki ortalama D vitamini değeri ise $16,91 \text{ ng/mL} \pm 8,09$ olarak bulundu (Tablo 6).

D vitamini replasman tedavisi sonrasında 3. ayda D vitamini ise en düşük değer 30 ng/mL, en yüksek değer ise 61,24 ng/mL olarak saptandı. Tedavi sonrası ortalama D vitamini değeri ise $38,08 \pm SS 9,58 \text{ ng/mL}$ idi (Tablo 6).

Üçüncü ay ortalama D vitamini düzeyleri girişe göre istatistik olarak anlamlı yüksekti ($p=0,00$) (Şekil 3).



Şekil 3. Vitamin D Düzeyinin Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Tablo 6. Vitamin D Düzeyinin Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

	Replasman tedavisi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
Vitamin D düzeyi	16,91 ±SS 8,09	38,08 ng/mL ±SS 9,58	0,00*

*Paired Sample T test

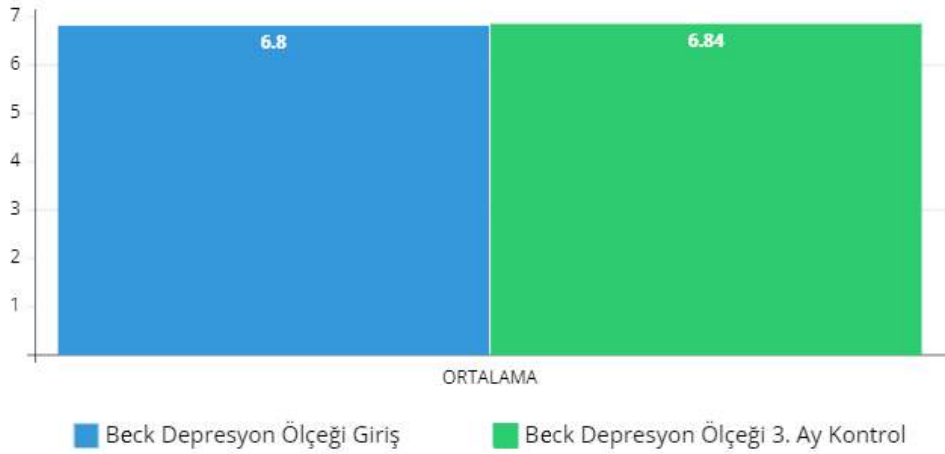
4.3. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki BDÖ değerleri incelendiğinde, en düşük değerin 0 ve en yüksek değerin 22 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama BDÖ değeri ise $6,80 \pm SS 5,64$ 'dü (Tablo 7).

3 ay süren D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların BDÖ değerleri tekrar ölçüldü. Bu ölçümlere göre en düşük değer yine 0, en yüksek değer ise 23 olarak belirlendi. Tedavi sonrası ortalama BDÖ değeri ise $6,84 \pm SS 5,91$ olarak hesaplandı (Tablo 7).

Giriş ve 3. Ay BDÖ skorları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı ($p = 0,846$). Bu sonuçlar, D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların depresyon düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir (Şekil 4).

Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması



Şekil 4. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Tablo 7. Beck Depresyon Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

	Replasman tedavisi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
Beck Depreyon Ölçeği	6,80 ± SS 5,64	6,84 ± SS 5,91	0,846*

*Paired Sample T test

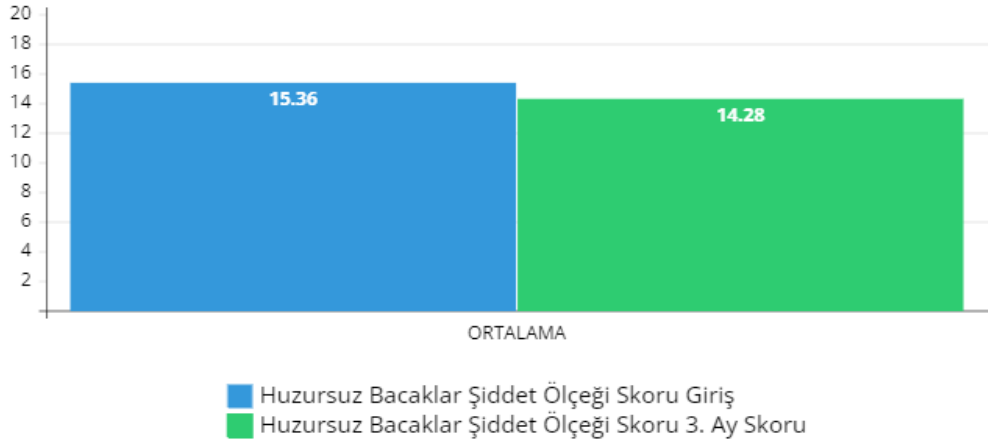
4.4. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki UHBSÇGŞÖ skoları incelendiğinde, en düşük değerin 5 ve en yüksek değerin 29 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama UHBSÇGŞÖ skoru ise $15,36 \pm SS 6,75$ 'ti (Tablo 8).

3 ay süren D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların UHBSÇGŞÖ skorları tekrar ölçüldü. Bu ölçümlere göre en düşük değer 5, en yüksek değer ise 29 olarak ölçüldü. Tedavi sonrası ortalama UHBSÇGŞÖ skoru ise $14,28 \pm SS 6,22$ idi (Tablo 8).

Replasman tedavisi sonrası UHBSÇGŞÖ skorları girişe göre istatistiksel anlamlı düşüktü ($p=0,019$).

Bu sonuçlar, D vitamini eksikliği olan HBS hastalarında D vitamini replasman tedavisinin hastalık semptomlarında azalmaya neden olduğunu göstermektedir (Şekil 5).



Şekil 5. UHBSÇGŞÖ Skoru Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Tablo 8. UHBSÇGŞÖ Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

	Replasman tedavisi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği Skoru	$15,36 \pm SS 6,75$	$14,28 \pm SS 6,22$	0,019*

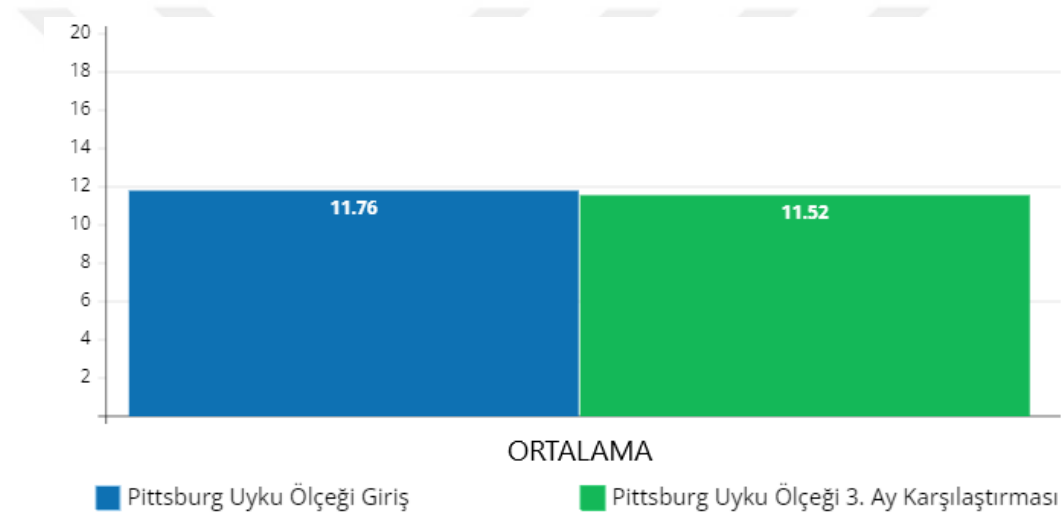
* Paired Sample T test

4.5. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Çalışmaya katılan 25 hastanın başlangıçtaki PUKİ skorları incelendiğinde, en düşük değerin 9 ve en yüksek değerin 17 olduğu görüldü. Başlangıçtaki ortalama PUKİ skoru ise $11,76 \pm SS 1,98$ idi (Tablo 9).

D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların PUKİ skorları ise en düşük değer 7, en yüksek değer ise 17 idi. Tedavi sonrası ortalama PUKİ skoru ise $11,52 \pm SS 2,30$ idi (Tablo 9).

Giriş ve 3. ay PUKİ skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,242$) (Şekil 6).



Şekil 6. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Tablo 9. Pittsburg Uyku Ölçeği Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

	Replasman tedavisi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
PUKİ* Değerleri	11,76 ± SS 1,98	11,52 ± SS 2,30	0,242*

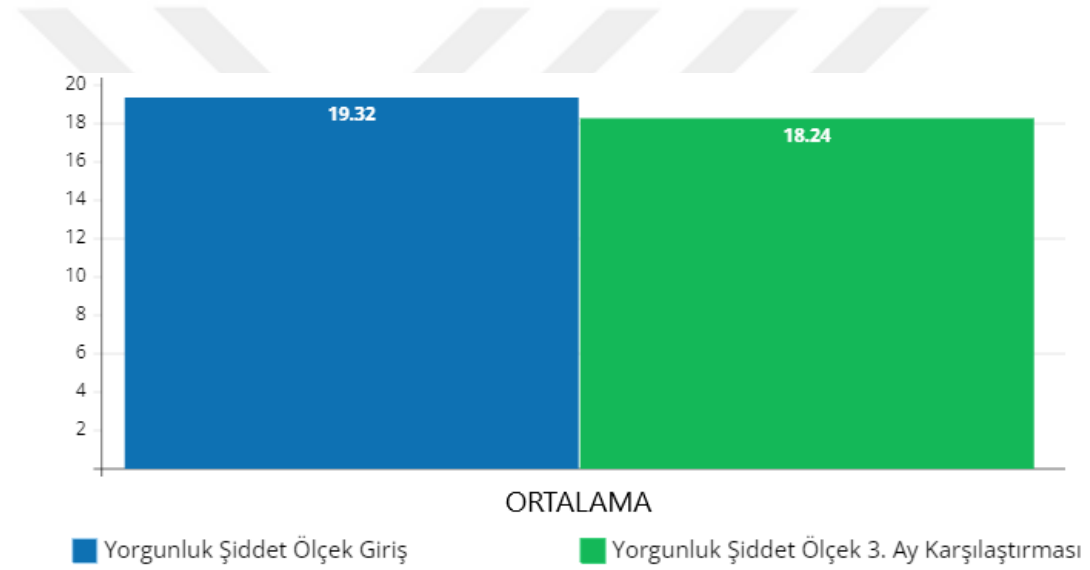
*Paired Sample T test, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

4.6. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Çalışmada yer alan 25 hastanın başlangıçtaki YŞÖ skorları analiz edildiğinde, en düşük değer 1 ve en yüksek değer 55 olarak ölçüldü. Başlangıçtaki ortalama YŞÖ skoru ise $19,32 \pm SS 12,34$ idi (Tablo 10).

3 aylık D vitamini replasman tedavisi sonrasında hastaların YŞÖ skorları tekrar değerlendirildi. Bu ölçümlere göre en düşük değer 1, en yüksek değer ise 55 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası ortalama YŞÖ skoru ise $18,24 \pm SS 11,32$ idi (Tablo 10).

Giriş ve 3. ay YŞÖ skorları karşılaştırıldığında 3. ay YŞÖ skorları girişe göre hafifçe azalmıştı. İstatistiksel anlamlılık sağlanmasa da $p=0,058$ idi ve anlamlılığa yakın bir düşüş saptanmıştı.



Şekil 7. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

Tablo 10. Yorgunluk Şiddet Ölçek Giriş ve 3. Ay Karşılaştırması

	Replasman tedavi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
Yorgunluk Şiddet Ölçek Skoru	19,32 ± SS 12,34	18,24 ± SS 11,32	0,058*

*Wilcoxon signed ranks test

Tablo 11. Hastaların giriş ve 3. Ay depresyon, semptom skalası, uyku ve yorgunluk ölçeklerinin toplu karşılaştırılma tablosu

	Replasman tedavisi öncesi	Replasman tedavisi sonrası	<i>p</i>
BDÖ	6,80 ± SS 5,64	6,84 ± SS 5,91	0,846
UHBSSG	15,36 ± SS 6,75	14,28 ± SS 6,22	0,019
PUKİ	11,76 ± SS 1,98	11,52 ± SS 2,30	0,242
YŞÖ	19.32 ± SS 12,34	18.24 ± SS 11,32	0,058

BDÖ: Beck depresyon ölçeği, UHBSSG: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, D vitamini yetmezliği saptanan idyopatik HBS hastalarında haftalık 50.000 IU 3 ay boyunca replasmanı yapılarak D vitamin düzeyi normal aralığa gelmiş olan hastalarda HBS semptomlarında azalma olduğu ($p<0,05$), uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk ($p> 0,05$) üzerine anlamlı etkinin olmadığı saptanmıştır.

Atalar ve arkadaşları tarafından yapılan 152 hastanın alındığı çalışmada 89 hastanın 25 (OH) vitamin D düzeyi düşük, 63 hastanın ise 25 (OH) vitamin D düzeyleri normal bulunmuştur. 25 (OH) vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda HBS semptom skorları anlamlı yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma 25 (OH) vitamin D eksikliği olan hastalarda HBS şiddetinin daha fazla olduğunu göstermektedir [148].

Liu ve ark. yaptığı çalışmada, 57 primer HBS hastası ve sağlıklı bireylerin serum D vitamin düzeyleri karşılaştırılmıştır. HBS hastalarında serum D vitamin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, çalışma grubunda serum vitamin D düzeyleri ile UHBSSGŞÖ skorları arasında negatif ilişki olduğu ve yetersiz serum D vitamin düzeyine sahip HBS hastalarında semptom şiddetlerinin normal serum D vitamin düzeyine sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [144].

Wali ve arkadaşları tarafından 78 primer HBS hastası ve 123 kontrol grubunun alındığı bir çalışmada HBS'li hastaların 59'unda (%75,6) ve kontrol hastalarının 52'sinde (%42,3) vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D düzeyi <50 nmol/L (<20 ng/ml) olan vakalarda, HBS gelişme riski, vitamin D düzeyi ≥ 50 nmol/L (≥ 20 ng/mL) olan vakalardan daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). HBS semptom şiddetleri vitamin D eksikliği olan hastalarda vitamin D normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.002$) [149].

Çakır ve ark. tarafından gerçekleştirilen 102 olgunun alındığı kesitsel bir çalışma da D vitamin eksikliği saptanan hastalarda HBS insidansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,034$). Ancak bu çalışmada vitamin D düzeyleri düşük ve normal olan HBS hastalarının semptom skoları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [150].

Balaban ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise HBS tanısı olan 36 hasta ve sağlıklı 38 hastanın vitamin düzeyleri karşılaştırılmış ve 25-hidroksivitamin D düzeyleri, huzursuz bacak sendromlu kadın hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmış ancak erkek hastalarda bu fark saptanmamıştır. Ayrıca kadın HBS hastalarında vitamin D düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ters bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir [151].

Literatür değerlendirildiğinde karşıt sonuçlar olsa da genel itibari ile D vitamini düzeyi düşük olanlarda HBS insidansının daha fazla ve D vitamini eksikliği olanlarda semptom şiddetinin daha fazla olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi normal olan hastalar değerlendirilmemiş olup D vitamini düşük olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

5.1. Semptom Şiddeti

Wali ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer HBS ve D vitamini eksikliği olan 12 hasta değerlendirilmiştir. Primer HBS tanılı ve vitamin D3 seviyesi <50 nmol / l olarak saptanan hastalara oral 28000 IU/hafta ya da intramusküler ayda 200.000 IU vitamin D replasmanı yapılmıştır. Buna ek olarak, oral kalsiyum karbonat ve günlük 400 IU vitamin D idame doz verilmiştir. D vitamini seviyeleri düzeltilince, hastaların UHBSSGŞÖ skorları 26'dan (15-35) 10'a (0-27 arası) azaldığı ve istatistiksel anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir ($p=0,002$) [6].

Wali ve ark. yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada 35 primer HBS hastası dahil edilmiştir. 17 hasta vitamin D tedavi, 18 hasta placebo grubuna alınmıştır. Vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak hastaların randomize edildiği bu çalışmada her iki grupta da 11 hastada vitamin D eksikliği olduğu diğer hastaların düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir. Tedavi grubundan 7, kontrol grubundan da 6 tanesi çalışmaya devam etmemişlerdir. 12 haftalık 50.000 IU/hafta replasman tedavisi sonrasında UHBSSGŞÖ semptom skoları değerlendirildiğinde Vitamin D replasman grubunda anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir [152].

Tütüncü ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer HBS tanılı 35 hasta vitamin D eksikliği açısından değerlendirilmiştir. 21 hastada (%60) vitamin D eksikliği saptanmış ve 2 ay boyunca 50.000 IU/hafta replasman uygulanmıştır. D vitamini normal aralığa ulaşan 19 hastanın, vitamin D seviyelerinin $13,2\pm4,0$ 'dan $42,8\pm9,6$ ng/mL'ye yükseldiği

ve UHBSSGŞÖ skorlarının $24,9 \pm 5,1$ 'den $21,1 \pm 2,9$ puana ($p < 0,001$) düştüğü bildirilmiştir [153].

Yapılan bu iki çalışmada D vitamini replasmanının huzursuz bacaklar sendromu semptom şiddetinde azalmaya neden olduğu bildirilmişken, D vitamini replasmanının randomize kontrollü çalışma olan Wali ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı etkinlik saptanmadığı bildirilmiştir [152]. Ancak bu çalışmanın en önemli dezavantajı D vitamini düzeyine bakılmadan hastalar replasman yapılmıştır. Çalışma grubunda 17 hastanın 11'nde D vitamini düşük olduğu sonradan değerlendirilmiştir. Ayrıca 7 hasta çalışmadan çıkmıştır. Bu durum çalışmanın sonucunun değerini düşürmektedir. Biz çalışmamızda D vitamini eksikliği olan HBS hastalarına 3 ay boyunca haftalık 50.000 IU D vitamini replasman tedavisi uyguladık. D vitamini düzeyi normal aralığa geldikten sonra hastalık semptom şiddetinde anlamlı düşüş olduğu izlendi.

5.2. Uyku Kalitesi

Liu ve ark. yaptığı çalışmada HBS hastalarında serum vitamin D düzeyleri ile PUKİ skorları arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir. Yetersiz serum D vitamin düzeyine sahip HBS hastalarında uyku kalitesinin normal serum D vitamin düzeyine sahip olanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir [144].

Çakır ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada vitamin D eksikliği olan HBS hastalarında vitamin D normal olanlara göre PUKİ skorları daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$) [150].

Atalar ve ark. tarafından yapılan 152 hastanın alındığı çalışmada 89 hastanın 25 (OH) vitamin D düzeyi düşük, 63 hastanın ise 25 (OH) vitamin D düzeyleri normal bulunmuştur. Yine bu çalışmada da 25 (OH) vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda PUKİ skorları anlamlı yüksek saptanmıştır [148].

Literatürdeki çalışmalar D vitamini düzeyi ile uyku kalitesi arasındaki bağlantıyı değerlendirmiş ve D vitamini düşük olanlarda uyku kalitesinin daha kötü olduğu bildirilmiştir. D vitamini replasmanının uyku kalitesi üzerine etkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan idyopatik HBS hastalarında D vitamini replasmanının uyku kalitesi üzerine etkisini değerlendirdik ve anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadık.

5.3. Depresyon

Mevcut literatürde yapılan çalışmalar içerisinde HBS tanısı olan hastalarda vitamin D replasmanının depresyon düzeyi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. HBS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada D vitamin düzeyi ile HAMD skorları arasında negatif korelasyon olduğu; D vitamini yetersiz olan hastalarda depresyon düzeyinin normal serum D vitamin düzeyine sahip olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir [144]. Biz çalışmamızda depresyonu BDÖ ile değerlendirdik. Replasman tedavi sonrası BDÖ skolarında anlamlı bir değişiklik saptamadık.

5.4. Yorgunluk

Roy ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada 174 yorgunluktan muzdarip olan hastanın %77,2'sinde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliği olan hastalara 5 hafta boyunca ergokalsiferol tedavisi uygulanmıştır. Sonuçta vitamin D düzeyleri normal aralığa gelen hastaların yorgunluk skorlarında iyileşme saptanmıştır [154].

Mevcut literatürde yapılan çalışmalar içerisinde HBS tanısı olan hastalarda vitamin D replasmanının yorgunluk düzeyi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda D vitamin eksikliği olan HBS hastaları değerlendirildi. Replasman sonrası yorgunluk skorları azalmıştı ancak istatistiksel anlamlılık tam olarak sağlanmamıştı ($p=0,058$).

6. SONUÇ

Çalışmamızın amacı, Huzursuz bacaklar tanısı olan ve Vitamin D eksiliği saptanan hastalarda, D vitamini replasmanının hastaların semptom şiddeti, uyku kalitesi, depresyon ve yorgunluk üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Çalışma kapsamında, D vitamini eksikliği tespit edilen 25 HBS hastasına 3 ay boyunca haftalık 50.000 IU D vitamini replasman tedavisi uygulanmıştır.

Sonuçlar, D vitamini replasman tedavisinin HBS semptom şiddetini azalttığını göstermektedir. Bu bulgu, D vitamini eksikliğin HBS üzerinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Önceki çalışmalar da D vitamini eksikliğin HBS semptomlarının şiddetini artırabileceği ve D vitamini replasmanının bu semptomları azaltabileceğini göstermiştir.

Yorgunluk düzeylerinde ise sınırlı bir etki gözlemlenmiştir. Başlangıç ve 3. ay arasındaki ortalama YŞÖ skorlarında hafif bir düşüş görülmüştür. Bu, D vitamini replasman tedavisinin hastaların yorgunluk düzeyleri üzerine faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, HBS hastalarında D vitamini düzeylerinin de rutin olarak kontrol edilmesi gerektiğini ve eksiklik olan hastalarda replasman tedavisinin hastalık şiddetini azaltacağını düşündürmektedir. Bu konuda çok merkezli, randomize kontrol grubu içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca herhangi bir HBS tedavisi almayan naif D vitamini eksikliği olan HBS hastalarında replasman tedavisinin etkinliğin değerlendirilmesi de yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(11): p. 1286-1292.
2. Sayin, S. and F.D. Atilla, *Demir eksikliğinin gözden kaçan klinik prezantasyonu; huzursuz bacak sendromu*. Ankara Medical Journal, 2019. **19**(3): p. 694-697.
3. Bilgilişoy Filiz, M. and T. Çakır, *Güncel Tanı Kriterleri ile Huzursuz Bacak Sendromu*.
4. Ibi, M., et al., *Protective effects of 1 α , 25-(OH) 2D3 against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture*. Neuropharmacology, 2001. **40**(6): p. 761-771.
5. Atalar, A.Ç., *Huzursuz bacaklar sendromunda 25 (OH) vitamin d düzeylerinin hastalık şiddeti ve uyku kalitesi ile olan ilişkisi*. Turk Noroloji Dergisi, 2019. **25**(2): p. 87.
6. Wali, S., et al., *The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome*. Sleep and breathing, 2015. **19**: p. 579-583.
7. Allen, R.P. and C.J. Earley, *Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features*. Journal of Clinical Neurophysiology, 2001. **18**(2): p. 128-147.
8. Coccagna, G., et al., *Restless legs syndrome: an historical note*. Sleep medicine, 2004. **5**(3): p. 279-283.
9. Mansur, A., P.R. Castillo, and S. Bokhari, *Restless legs syndrome*. 2017.
10. Acar, S. and G. AM, *Huzursuz bacak sendromunda genetik*. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2005. **51**: p. 156-60.
11. Wijemanne, S. and W. Ondo, *Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management*. Practical neurology, 2017. **17**(6): p. 444-452.
12. 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.
13. Ferri, R., et al., *Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance*. Sleep medicine, 2017. **31**: p. 29-38.
14. Trenkwalder, C., et al., *Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(11): p. 994-1005.
15. Merlino, G., et al., *Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences*. Neurological Sciences, 2007. **28**: p. S37-S46.
16. Sevim, S., et al., *Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey*. Neurology, 2003. **61**(11): p. 1562-1569.
17. Chokroverty, S., *Editor's corner: restless legs syndrome, a common disease uncommonly diagnosed*. 2003, Elsevier. p. 91-93.
18. Taşdemir, M., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area*. Sleep medicine, 2010. **11**(1): p. 82-86.
19. Yüksel, G., et al., *Huzursuz bacak sendromu: klinik ve demografik değerlendirme*. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 2006. **9**: p.

- 92-103.
20. Spiegelhalter, K. and M. Hornyak, *Restless legs syndrome in older adults*. Clinics in Geriatric Medicine, 2008. **24**(1): p. 167-180.
 21. Kushida, C.A., *Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome*. The American journal of medicine, 2007. **120**(1): p. S4-S12.
 22. Rothdach, A., et al., *Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study*. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1064-1068.
 23. Picchietti, D.L. and H.E. Stevens, *Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence*. Sleep medicine, 2008. **9**(7): p. 770-781.
 24. Khan, F.H., et al., *Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome*. Journal of neurology, 2017. **264**: p. 1634-1641.
 25. MY, A., *Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi*. Turk Psikiyatri Dergisi, 1996. **7**: p. 107-115.
 26. Allen, R.P., et al., *MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome*. Neurology, 2001. **56**(2): p. 263-265.
 27. Connor, J.R., et al., *Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome*. Neurology, 2003. **61**(3): p. 304-309.
 28. Clardy, S.L., et al., *Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2006. **147**(2): p. 67-73.
 29. Earley, C.J., et al., *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. Neurology, 2000. **54**(8): p. 1698-1700.
 30. Hare, D., et al., *A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain*. Frontiers in aging neuroscience, 2013. **5**: p. 34.
 31. Daubner, S.C., T. Le, and S. Wang, *Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis*. Archives of biochemistry and biophysics, 2011. **508**(1): p. 1-12.
 32. Allen, R.P., *Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome*. The American journal of medicine, 2007. **120**(1): p. S13-S21.
 33. Baier, P.C. and C. Trenkwalder, *Circadian variation in restless legs syndrome*. Sleep medicine, 2007. **8**(6): p. 645-650.
 34. Paulus, W., et al., *Pathophysiological concepts of restless legs syndrome*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2007. **22**(10): p. 1451-1456.
 35. Akpınar, S., *Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide*. Archives of Neurology, 1982. **39**(11): p. 739-739.
 36. Högl, B., et al., *Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors*. Neurology, 2005. **64**(11): p. 1920-4.
 37. Jiménez-Jiménez, F.J., et al., *Genetics of restless legs syndrome: an update*. Sleep medicine reviews, 2018. **39**: p. 108-121.
 38. Lyu, S., et al., *The role of BTBD9 in striatum and restless legs syndrome*. Eneuro, 2019. **6**(5).
 39. Schormair, B., et al., *PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome*. Nature genetics, 2008. **40**(8): p. 946-948.
 40. Panda, A.K. and S. Pandey, *Identifying risk factors for restless leg syndrome*. Neurology India, 2019. **67**(3): p. 660.
 41. Ondo, W. and J. Jankovic, *Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates*.

- Neurology, 1996. **47**(6): p. 1435-1441.
42. Yeh, P., et al., *Depth and distribution of symptoms in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2016. **12**(12): p. 1669-1680.
 43. Earley, C.J., *Restless legs syndrome*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(21): p. 2103-2109.
 44. Karroum, E.G., S. Leu-Semenescu, and I. Arnulf, *Topography of the sensations in primary restless legs syndrome*. Journal of the neurological sciences, 2012. **320**(1-2): p. 26-31.
 45. Tan, E.-K., *Genetics of restless legs syndrome: evidence for a hereditary disorder*. Journal of Neurology, 2007. **254**: p. 68-73.
 46. Berger, K., et al., *Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(2): p. 196-202.
 47. Zucconi, M. and L. Ferini-Strambi, *Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome*. Sleep medicine, 2004. **5**(3): p. 293-299.
 48. Dunietz, G.L., et al., *Restless legs syndrome and sleep-wake disturbances in pregnancy*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2017. **13**(7): p. 863-870.
 49. Sikandar, R., B.A. Khealani, and M. Wasay, *Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from Pakistan*. Sleep medicine, 2009. **10**(6): p. 676-678.
 50. Mao, S., et al., *Restless legs syndrome in dialysis patients: a meta-analysis*. Sleep medicine, 2014. **15**(12): p. 1532-1538.
 51. Merlino, G., et al., *Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study*. Sleep, 2007. **30**(7): p. 866-871.
 52. Hening, W.A. and C.K. Caivano. *Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
 53. Schürks, M. and P. Bussfeld, *Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta- analysis*. European Journal of Neurology, 2013. **20**(4): p. 605-615.
 54. Tunç, T., et al., *Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy*. Movement disorders, 2007. **22**(5): p. 627-631.
 55. Manconi, M., et al., *High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis*. European journal of Neurology, 2007. **14**(5): p. 534-539.
 56. Kaplan, Y., et al., *Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Canadian journal of neurological sciences, 2008. **35**(3): p. 352-357.
 57. Ahmed, N., et al., *Hypothyroidism in restless legs syndrome*. Journal of Sleep Research, 2021. **30**(2): p. e13091.
 58. McDonagh, B., T. King, and R. Guptan, *Restless legs syndrome in patients with chronic venous disorders: an untold story*. Phlebology, 2007. **22**(4): p. 156-163.
 59. Pantaleo, N.P., et al., *Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS*. Sleep medicine, 2010. **11**(3): p. 310-313.
 60. Ghorayeb, I., et al., *Perceived severity of restless legs syndrome across the female life cycle*. Sleep Medicine, 2008. **9**(7): p. 799-802.
 61. Chen, P.-K., et al., *Association between restless legs syndrome and migraine*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2010. **81**(5): p. 524-528.
 62. Lee, K.A., M.E. Zaffke, and K. Baratte-Beebe, *Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron*. Journal of women's health & gender-based medicine, 2001. **10**(4): p. 335-341.

63. Neau, J.-P., et al., *Restless legs syndrome and pregnancy: a questionnaire study in the Poitiers District, France*. European neurology, 2010. **64**(5): p. 268-274.
64. Chou, Y.-H., *Survey of sleep in infants and young children in northern Taiwan*. Sleep and Biological Rhythms, 2007. **5**: p. 40-49.
65. Pereira Jr, J.C., I.R.R. e Silva, and M. Pradella-Hallinan, *Transient Willis–Ekbom’s disease (restless legs syndrome) during pregnancy may be caused by estradiol-mediated dopamine overmodulation*. Medical Hypotheses, 2013. **80**(2): p. 205-208.
66. Ward, R.J., et al., *The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(10): p. 1045-1060.
67. Guo, S., et al., *Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management*. Frontiers in aging neuroscience, 2017. **9**: p. 171.
68. Moon, H.-J., et al., *T2 relaxometry using 3.0-tesla magnetic resonance imaging of the brain in early-and late-onset restless legs syndrome*. Journal of clinical neurology, 2014. **10**(3): p. 197-202.
69. Schmidauer, C., et al., *Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2005. **58**(4): p. 630-634.
70. Haba-Rubio, J., et al., *Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005. **76**(7): p. 1009-1010.
71. Wali, S.O. and A.F. Alkhouli, *Restless legs syndrome among Saudi end-stage renal disease patients on hemodialysis*. Saudi medical journal, 2015. **36**(2): p. 204.
72. Nikić, P.M., et al., *Restless legs syndrome prevalence in patients on chronic hemodialysis in central Serbia*. Vojnosanitetski pregled, 2007. **64**(2): p. 129-134.
73. KILIC, A.K., et al., *Effect of Renal Transplantation in Restless Legs Syndrome*. 2016.
74. Allen, R.P. and C.J. Earley, *Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset*. Sleep medicine, 2000. **1**(1): p. 11-19.
75. Armutlu, K., et al., *The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients*. International Journal of Rehabilitation Research, 2007. **30**(1): p. 81-85.
76. Jain, K.K. and K.K. Jain, *Drug-induced movement disorders*. Drug-induced neurological disorders, 2021: p. 325-346.
77. Leutgeb, U. and P. Martus, *Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants*. European journal of medical research, 2002. **7**(8): p. 368-378.
78. Smith, P. and S.M. White, *Anaesthesia and restless legs syndrome*. European Journal of Anaesthesiology| EJA, 2009. **26**(1): p. 89-90.
79. Bermejo, P.E., *Restless legs syndrome induced by topiramate: two more cases*. Journal of neurology, 2009. **256**(4): p. 662.
80. Chen, J.T., P.A. Garcia, and B.K. Alldredge, *Zonisamide-induced restless legs syndrome*. Neurology, 2003. **60**(1): p. 147-147.
81. Rottach, K.G., et al., *Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants*. Journal of psychiatric research, 2008. **43**(1): p. 70-75.
82. Hargrave, R. and D.J. Beckley, *Restless leg syndrome exacerbated by sertraline*.

- Psychosomatics, 1998. **39**(2): p. 177-178.
83. Sanz- Fuentenebro, F., A. Huidobro, and A. Tejasdas- Rivas, *Restless legs syndrome and paroxetine*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1996. **94**(6): p. 482-484.
 84. Bakshi, R., *Fluoxetine and restless legs syndrome*. Journal of the neurological sciences, 1996. **142**(1): p. 151-152.
 85. Bahk, W.M., et al., *Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2002. **56**(2): p. 209-210.
 86. Silber, M.H., et al. *Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Elsevier.
 87. Jagota, P., T. Asawavichienjinda, and R. Bhidayasiri, *Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome in patients taking neuroleptic drugs*. Journal of the neurological sciences, 2012. **314**(1-2): p. 158-160.
 88. Giudice, M., *Drug-Induced Restless Legs Syndrome*. Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada, 2009. **142**(1): p. 41-42.
 89. Terao, T., et al., *Restless legs syndrome induced by lithium*. Biological Psychiatry, 1991. **30**(11): p. 1167-1170.
 90. Oertel, W.H., et al., *State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome*. Mov Disord, 2007. **22 Suppl 18**: p. S466-75.
 91. Becker, P.M. and M. Novak, *Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(8): p. 1441-60.
 92. Cotter, P.E. and S.T. O'Keeffe, *Restless leg syndrome: is it a real problem?* Ther Clin Risk Manag, 2006. **2**(4): p. 465-75.
 93. Rana, A.Q., et al., *Differentiating nocturnal leg cramps and restless legs syndrome*. Expert Rev Neurother, 2014. **14**(7): p. 813-8.
 94. Ferini-Strambi, L., *RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment*. Sleep Med, 2007. **8 Suppl 2**: p. S3-6.
 95. Hamilton-Stubbs, P. and A.S. Walters, *Restless Legs Syndrome*, in *Hyperkinetic Movement Disorders*. 2011. p. 311-330.
 96. Guilleminault, C., M. Cetel, and P. Philip, *Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon*. Neurology, 1993. **43**(2): p. 445.
 97. Hening, W.A., et al., *An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder*. Sleep, 2004. **27**(3): p. 560-83.
 98. Tompra, N., et al., *Upper versus lower limb exercise training in patients with intermittent claudication: a systematic review*. Atherosclerosis, 2015. **239**(2): p. 599-606.
 99. Merlino, G., et al., *Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with rotigotine*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009. **5**: p. 67-80.
 100. Silber, M.H., et al., *The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm*. Mayo Clin Proc, 2021. **96**(7): p. 1921-1937.
 101. Aukerman, M.M., et al., *Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial*. J Am Board Fam Med, 2006. **19**(5): p. 487-93.
 102. Dinkins, E.M. and J. Stevens-Lapsley, *Management of symptoms of Restless Legs Syndrome with use of a traction straight leg raise: a preliminary case series*. Man Ther, 2013. **18**(4): p. 299-302.
 103. Lettieri, C.J. and A.H. Eliasson, *Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded,*

- sham-controlled trial*. Chest, 2009. **135**(1): p. 74-80.
104. Pan, W., et al., *Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome*. Evid Based Complement Alternat Med, 2015. **2015**: p. 343201.
 105. Innes, K.E., et al., *Efficacy of an eight-week yoga intervention on symptoms of restless legs syndrome (RLS): a pilot study*. J Altern Complement Med, 2013. **19**(6): p. 527-35.
 106. Innes, K.E. and T.K. Selfe, *The Effects of a Gentle Yoga Program on Sleep, Mood, and Blood Pressure in Older Women with Restless Legs Syndrome (RLS): A Preliminary Randomized Controlled Trial*. Evid Based Complement Alternat Med, 2012. **2012**: p. 294058.
 107. Maegawa, Y., et al., *Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation*. Lasers Surg Med, 2000. **27**(5): p. 427-37.
 108. Hawkins, D. and H. Abrahamse, *Phototherapy—a treatment modality for wound healing and pain relief*. African Journal of Biomedical Research, 2007. **10**(2).
 109. Mitchell, U.H., et al., *Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option*. Physiother Theory Pract, 2011. **27**(5): p. 345-51.
 110. Bablas, V., et al., *Mindfulness-based stress reduction for restless legs syndrome: A proof of concept trial*. Mindfulness, 2016. **7**: p. 396-408.
 111. Michaud, M., et al., *Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers*. Ann Neurol, 2004. **55**(3): p. 372-80.
 112. Whittom, S., et al., *Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS*. Sleep Med, 2010. **11**(4): p. 351-5.
 113. Krieger, J. and C. Schroeder, *Iron, brain and restless legs syndrome*. Sleep Med Rev, 2001. **5**(4): p. 277-286.
 114. Davis, B.J., et al., *A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome*. Eur Neurol, 2000. **43**(2): p. 70-5.
 115. Earley, C.J. and R.P. Allen, *Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients*. Sleep, 1996. **19**(10): p. 801-10.
 116. de Biase, S., et al., *ADMET considerations for restless leg syndrome drug treatments*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012. **8**(10): p. 1247-61.
 117. Silber, M.H., et al., *An algorithm for the management of restless legs syndrome*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(7): p. 916-22.
 118. Ferini-Strambi, L., et al., *Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Sleep Med, 2008. **9**(8): p. 874-81.
 119. Partinen, M., et al., *Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study*. Sleep Med, 2006. **7**(5): p. 407-17.
 120. Bogan, R.K., et al., *Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(1): p. 17-27.
 121. 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*. Clin Ther, 2013. **35**(9): p. 1321-36.
 122. Stiasny-Kolster, K., et al., *Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Mov Disord, 2004. **19**(12): p. 1432-8.

123. Trenkwalder, C., et al., *Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(7): p. 595-604.
124. Stiasny-Kolster, K., et al., *Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome*. *Neurology*, 2004. **63**(12): p. 2272-9.
125. De Vecchis, R., C. Esposito, and C. Ariano, *Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies*. *Herz*, 2013. **38**(8): p. 868-80.
126. Wetter, T.C., et al., *A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome*. *Neurology*, 1999. **52**(5): p. 944-50.
127. Langtry, H.D. and S.P. Clissold, *Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease*. *Drugs*, 1990. **39**(3): p. 491-506.
128. Ahlskog, J.E. and M.D. Muentner, *Treatment of Parkinson's disease with pergolide: a double-blind study*. *Mayo Clin Proc*, 1988. **63**(10): p. 969-78.
129. 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. 327-32.
130. Walters, A.S., et al., *Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids*. *Mov Disord*, 2001. **16**(6): p. 1105-9.
131. Koepke, E.J., et al., *The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist*. *Perioper Med (Lond)*, 2018. **7**: p. 16.
132. Garcia-Borreguero, D., et al., *Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology*, 2010. **74**(23): p. 1897-904.
133. Allen, R., et al., *A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome*. *Sleep Med*, 2010. **11**(6): p. 512-9.
134. Quintero, G.C., *Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects*. *J Exp Pharmacol*, 2017. **9**: p. 13-21.
135. Garcia-Borreguero, D., et al., *Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study*. *Neurology*, 2002. **59**(10): p. 1573-9.
136. 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*. *J Clin Sleep Med*, 2011. **7**(3): p. 282-92.
137. Telstad, W., et al., *Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. **288**(6415): p. 444-6.
138. Gayford, J.J. and T.H. Redpath, *The side-effects of carbamazepine*. *Proc R Soc Med*, 1969. **62**(6): p. 615-6.
139. Eisensehr, I., et al., *Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid*. *J Neurol*, 2004. **251**(5): p. 579-83.
140. Carlos, K., et al., *Benzodiazepines for restless legs syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **3**(3): p. Cd006939.
141. Saletu, M., et al., *Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001. **11**(2): p. 153-61.
142. Wrzosek, M., et al., *Vitamin D and the central nervous system*. *Pharmacol Rep*, 2013. **65**(2): p. 271-8.

143. Garcion, E., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes*. J Neurochem, 1999. **73**(2): p. 859-66.
144. Liu, H.M., et al., *Analysis of Serum Vitamin D Level and Related Factors in Patients With Restless Legs Syndrome*. Front Neurol, 2021. **12**: p. 782565.
145. Armutlu, K., et al., *The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients*. Int J Rehabil Res, 2007. **30**(1): p. 81-5.
146. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
147. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
148. Atalar, A.Ç., *The relationship between 25 (OH) vitamin D level and the severity of disease and sleep quality in restless legs syndrome*. Turk Noroloji Dergisi, 2019. **25**(2): p. 87.
149. Wali, S., et al., *The Association Between Vitamin D Level and Restless Legs Syndrome: A Population-Based Case-Control Study*. J Clin Sleep Med, 2018. **14**(4): p. 557-564.
150. Çakır, T., et al., *An evaluation of sleep quality and the prevalence of restless leg syndrome in vitamin D deficiency*. Acta Neurologica Belgica, 2015. **115**: p. 623-627.
151. Balaban, H., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels in restless legs syndrome patients*. Sleep Med, 2012. **13**(7): p. 953-7.
152. Wali, S.O., et al., *Efficacy of vitamin D replacement therapy in restless legs syndrome: a randomized control trial*. Sleep Breath, 2019. **23**(2): p. 595-601.
153. Tutuncu, M. and M. Tutuncu, *The effect of vitamin D on restless legs syndrome: prospective self-controlled case study*. Sleep Breath, 2020. **24**(3): p. 1101-1106.
154. Roy, S., et al., *Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study)*. N Am J Med Sci, 2014. **6**(8): p. 396-402.

8. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘‘Vitamin D replasmanının huzursuz bacaklar sendromunda hastalık semptomları, uyku, depresyon ve yorgunluk üzerine etkileri’’. Bu araştırmanın amacı, vitamin D eksikliği olan Huzursuz Bacaklar Sendromu hastalarında D vitamini replasmanının hastalık primer ve eşlik eden semptomları üzerine etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada size eğer D vitamini düzeyiniz düşük saptanırsa replasman yapılacak, 3 ay sonrasında ise hastalık semptomlarınız ve D vitamini düzeyiniz tekrar değerlendirilecektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 3 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 ‘dir.

Bu çalışmada sizin için beklenen olası yararlar hem huzursuz bacaklar sendromu olan hastalarda daha sık olduğu bilinen ve hem de birçok hastalıkla ilişkisi saptanmış olan vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ve eksikliği durumunda replasmanının yapılmasıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 0535 987 59 57 no.lu telefondan Dr. Araştırma Görevlisi Orkun ZORSU‘ya başvurabilirsiniz.

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

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum

herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, çeşitli nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Sizden kan tahlili alınacak, EMG yapılacaktır ve huzursuz bacaklar sendromu neden olabilir sekonder nedenler taranacaktır. Ayrıca D vitamini düzeyiniz düşük ise replasman sonrası 3. Ayda tekrar düzey bakılacaktır. Sonuçlarınız bilimsel amaçlar için kullanılacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

“Vitamin D replasmanının huzursuz bacaklar sendromunda hastalık semptomları, uyku, depresyon ve yorgunluk üzerine etkileri” çalışmasındaki verilerin;

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

() İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

() Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

EK 2: Huzursuz Bacaklar Ağrı Skoru

1. Bacaklar ve kollardaki huzursuzluğunuz ne orandaydı?

- (4) Çok ciddi
- (3) Ciddi
- (2) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

2. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtileri nedeniyle etraf ta dolaşma isteğiniz ne orandaydı?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

3. Etrafta dolaşmayla kollar veya bacaklardaki huzursuzluğunuzda ne kadar rahatlama oldu?

- (4) Rahatlama yok
- (2) Hafif derecede rahatlama
- (3) Orta derecede rahatlama
- (1) Tam veya tama yakın rahatlama
- (0) Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtileri yok

4. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtilerine bağlı olarak uyku kalitesinin etkilenmesi ne düzeydeydi?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

5. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtilerine bağlı olarak gün içindeki yorgunluk ve uykusuzluğunuz ne orandaydı?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

6. Genel olarak Huzursuz Bacaklar Sendromunuzun şiddeti sizce ne kadar?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

7. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtileri hangi sıklıkla ortaya çıkıyor?

- (4) Çok sık (Haftada 6-7 gün)
- (2) Sık (Haftada 4-5 gün)
- (3) Bazen (Haftada 2-3 gün)
- (1) Nadiren (Haftada 1 gün)
- (0) Hiçbir zaman

8. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtileri olduğunda ortalama olarak sizce ne şiddettedir?

- (4) Çok ciddi (24 saat içinde 8 saat veya daha uzun süre)
- (2) Ciddi (3-8 saat)
- (3) Orta (1-3 saat)
- (1) Hafif (24 saatte 1 saatten az süre)
- (0) Yok

9. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtilerinin günlük aktiviteleriniz (aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatı) üzerinde etkisi sizce ne orandaydı?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

10. Huzursuz Bacaklar Sendromu belirtileri duygu durumunuzu ne oranda etkiliyor (sinirli, mutsuz, üzgün veya tedirgin)?

- (4) Çok ciddi
- (2) Ciddi
- (3) Orta
- (1) Hafif
- (0) Yok

EK 3: PİTTSBURGH Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	30 dakika içinde uykuya d alamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uya ndınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede ısıdınız	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐

- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.
☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanız da ne derecede problem oluşturdu?
☐ Hiç problem oluşturmadi ☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdur
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdur ☐ Çok büyük bir problem oluşturdur
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uyku da nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

EK 4: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Yorgunluk Şiddet Ölçeği

The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
3	Kolay yorulurum.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3 (üç) şikâyetten biridir.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşamımı etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

EK 5: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

- | | | | |
|-----------|---|-----------|--|
| 1 | ☐ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
☐ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
☐ Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
☐ O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum | 12 | ☐ Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
☐ Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
☐ Şimdi hep sinirliyim.
☐ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor. |
| 2 | ☐ Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim.
☐ Gelecek için karamsam.
☐ Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum.
☐ Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor. | 13 | ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
☐ Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
☐ Artık hiç karar veremiyorum. |
| 3 | ☐ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
☐ Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
☐ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
☐ Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. | 14 | ☐ Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
☐ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmiş gibime geliyor.
☐ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
☐ Kendimi çok çirkin buluyorum. |
| 4 | ☐ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
☐ Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
☐ Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
☐ Her şeyden sıkılıyorum. | 15 | ☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
☐ Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
☐ Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
☐ Hiçbir şey yapamıyorum. |
| 5 | ☐ Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
☐ Ağrı, sancısı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
☐ Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
☐ Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum. | 16 | ☐ Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
☐ Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
☐ Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
☐ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum. |
| 6 | ☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum.
☐ Cezalandırılmayı bekliyorum.
☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum. | 17 | ☐ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
☐ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
☐ Yaptığım her şey beni yoruyor.
☐ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum. |
| 7 | ☐ Kendimden hoşnutum
☐ Kendimden pek hoşnut değilim.
☐ Kendime kızıyorum.
☐ Kendimden nefret ediyorum. | 18 | ☐ İştahım her zamanki gibi.
☐ İştahım eskisi kadar iyi değil.
☐ İştahım çok azaldı.
☐ Artık hiç iştahım yok. |
| 8 | ☐ Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
☐ Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
☐ Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
☐ Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum. | 19 | ☐ Son zamanlarda kilo vermedim.
☐ İki kilodan fazla kilo verdim.
☐ Dört kilodan fazla kilo verdim.
☐ Altı kilodan daha fazla kilo verdim |
| 9 | ☐ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
☐ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
☐ Kendimi öldürmek isterdim
☐ Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm. | 20 | ☐ Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
☐ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
☐ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
☐ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. |
| 10 | ☐ İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
☐ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
☐ Çoğu zaman ağlıyorum.
☐ Eskiden ağlayabiliyordum şimdi istesem de ağlayamıyorum. | 21 | ☐ Cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
☐ Cinsel konulara eskisinden daha az ilgililiyim.
☐ Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgililiyim.
☐ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim. |
| 11 | ☐ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
☐ Eskisine göre insanlarla daha az ilgililiyim.
☐ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
☐ Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı. | | |

Aaron T Beck (1988) Clinical Psychology Review, Vol. 8, pp. 77-100, 1988

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2019



www.ftronline.com

Toplam Puan (0-63): _____

