



2009

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**HUZURSUZ BACAK SENDROMU OLAN KADINLARDA  
HORMONAL DEĞİŞİKLİKLERİN HASTALIK ŞİDDETİ, UYKU VE  
YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selçuk GÜZEL**

**Ankara, 2009**



2009

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**HUZURSUZ BACAK SENDROMU OLAN KADINLARDA HORMONAL  
DEĞİŞİKLİKLERİN HASTALIK ŞİDDETİ, UYKU VE YAŞAM  
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selçuk GÜZEL**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Nur TURHAN**

**Ankara, 2009**

## TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocam FTR Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere; FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Doç. Dr. Şehri AYAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Uzm. Dr. Nur COŞAR'a, Uzm. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞCİ'ye, Uzm. Dr. Pınar ÖZTOP'a,

Fikir aşamasından yazılımına kadar tezimin hazırlanmasında bilgilerini ve desteğini esirgemeyen sayın tez danışmanım Prof. Dr. Nur TURHAN'a,

Kısa bir süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. M. Nafiz AKMAN'a, Doç. Dr. Meral BAYRAMOĞLU'na ve Uzm. Dr. Ayçe ATALAY'a ve arkadaşlarım Dr. Tuğbanur ÖZTÜRK ŞİŞMAN'a, Dr. Hülya KILIÇ ATABEK'e, Dr. Sevgi İKBALİ AFŞAR'a, Dr. Şeniz AKÇAY YALBUZDAĞ'a, Dr. Kübra USTAÖMER'e, Dr. Ayşe Banu SARIFAKIOĞLU'na,

Aynı çalışma ortamını keyifle paylaştığımız yardım ve desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarımız Dr. Abdullah YOLDAŞ'a, Dr. Zafer YILDIZ'a, Dr. Gamze MUMCU'ya, Dr. Aslıhan ÖZKAN'a, Dr. Savaş ŞENCAN'a, Dr. Gül METE'ye

Sonradan bizlere katılan ve varlıklarından mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Merve ŞAHİN'e, Dr. Betül ÇİFTÇİ'ye, Dr. Ali Niyazi KURTCEBE'ye, Dr. Ufuk DOKUR'a, Dr. Aslıhan SEYREK ve Dr. Deniz ÖKE'ye,

İstatistik çalışmaları sırasında yardımlarının esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Özlem KURTCEBE'ye,

Tezım sırasında yardımlarını esirgemeyen biyokimya laboratuvarından Uzm. Dr. Nilüfer BAYRAKTAR'a ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, kendilerini tanıma ve çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor ve fizyoterapist arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Ayla'ya tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım

ANKARA, Kasım 2009

Dr. Selçuk GÜZEL

## ÖZET

Doğurganlık dönemindeki gebe olmayan kadınlarda Huzursuz bacak sendromu ( HBS ) sıklığını ortaya koymak ve kadınlarda oluşan hormonal değişikliklerin, semptom şiddeti, uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisini saptamak amaçlandı.

Çalışmaya katılma konusunda onayı alınmış, dışlama ölçütlerini karşılamayan, 381 gönüllü kadından oluşan gruba, yüz yüze görüşmeyle demografik değerlendirme formu doldurtuldu. Bu gruba Uluslararası HBS Çalışma Grubu ( UHBSÇG ) tarafından oluşturulan HBS tanı kriterleri soruldu. Demografik değerlendirme formu verilen ve HBS tanı kriterleri sorgulanan 381 kişilik bu gruptan 54 kişi HBS tanı kriterlerini karşılıyordu. Tanı kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayı alınan 48 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılanlara hasta değerlendirme formu doldurtuldu. Menstrual siklusun 3. 13. ve 23. günlerinde hastalara yüzyüze görüşmeyle Uluslar arası HBS şiddet skalası formu doldurtuldu. Hastaların bir aylık menstrual siklus boyunca uyku kalitesini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için, hastalara Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ( PUKİ ) ve Kısa Form- 36 ( KF-36 ) anket formu doldurtuldu. Çalışmaya katılan hastaların 44 tanesi kan vermeyi kabul etti. Kan vermeyi kabul edenlerde, sekonder HBS nedenlerini dışlamak için serum Tiroid Uyarıcı Hormon ( TSH ), Hemoglobin, Ferritin ve Demir düzeylerine bakıldı. Bu hastaların hormon düzeyine bakmak için adetlerinin 3. 13. ve 23. günlerinde kan alındı.

Çalışmanın sunucunda, menopoz öncesi dönemde hastalığın oldukça sık görüldüğünü, ancak hormon düzeylerinin hastalık şiddetine etkisinin olmadığını gördük. Medeni durum, adet düzeni, adet süresi, düşük sayısı ve çocuk sayısı açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmadığını gördük.

Çalışmamızda mens dönemindeki kadınlarda hastalığın, menstrüel siklusun özellikle hangi evresini etkilediğini araştırdık. Luteal evrede hastalığın daha şiddetli olduğunu gördük.

Ayrıca uyuşma, yanma, kramp gibi duyuşsal semptomların ve periyodik bacak hareketlerinin uyku üzerine belirgin etkisinin olduğunu gördük.

Çalışmamızda HBS şiddetiyle, uyku ve yaşam kalitesi arasında ilişki vardı. HBS şiddet düzeyi yüksek olanlarda uyku kalitesinin daha kötü olduğunu gördük.

KF-36 komponentlerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, vitalite ve ağrı ortalaması yüksek olanların uyku kalitesi daha iyi bulundu.

Şiddet düzeyinden en çok etkilenen KF-36 komponentlerinin, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı olduğunu gördük. KF-36 komponentlerinden sosyal fonksiyonunun ise hastalık şiddetiyle ilişkisinin olmadığını gördük.

Hormon düzeylerinin de bazı yaşam kalitesi ölçeklerini değiştirdiğini gösterdik. Özellikle progesteronun fiziksel fonksiyon skorlarını etkilediğini gördük. Ancak menopoz sonrası döneme ait yapılan çalışmaların aksine, Estradiol düzeyinin yaşam kalitesi ölçeklerini etkilemediğini gördük.

HBS semptomlarının başlamasından beri geçen süreyle yaşam kalitesi ölçekleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gördük.

**Anahtar kelimeler:** Huzursuz bacak sendromu ( HBS ), Menstrual siklus, Hormon düzeyleri, Estradiol, Progesteron, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ( PUKİ ), Kısa Form-36 ( KF-36 ), Uluslar arası HBS şiddet skalası

## **Hormonal influences on severity of restless legs syndrome with altering sleep and health-related quality of life in women of reproductive age**

### **ABSTRACT**

**Background and purpose:** Restless legs syndrome ( RLS ), a common sensory-motor disorder especially in women, has a wide range of severity from merely annoying to affecting sleep and quality of life. Previous epidemiological studies, have failed to determine the influence of severity of RLS to menstrual cycle in women of reproductive age. We aimed to determine influences of hormones to menstrual cycle and to severity of disease.

**Objective and Methods:** A total of 381 volunteered women ( aged 14-53 years ) were interviewed using validated diagnostic questions to determine the presence and frequency of disease. Volunteers were asked questions regarding demographic characteristics. 54 women fulfilled the RLS criteria and completed the International RLS Severity Scale ( IRLSSS ) and questionnaire about reproductive behaviour, RLS history and perception of RLS symptom severity during the period of menstrual cycle. Quality of life was assessed using the Short Form-36 Health Survey ( SF-36 ) that contains 8 subscales. Subjective sleep quality was evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index. ( PSQI ) Blood measurements were performed during follicular phase, preovulatory phase and luteal phase. We also tested blood hormone levels. ( Estradiol, Progesteron, Thyroid Stimulating Hormone ( TSH ), Iron, Ferritin, Hemoglobin )

**Results:** Of 381 women surveyed, % 14,2 were screened positively for RLS. Frequency of RLS was high among women in reproductive ages. Severity of RLS symptoms were not correlated with hormone levels. We found no association of RLS with educational level, smoking, marital status and number of parity. But, occupation, alcohol intake and caffeine consumption were significantly associated with RLS. Perceived RLS severity was increased significantly in luteal phase rather than preovulatory and follicular phases. Evidence for certain RLS symptoms like periodic leg movements and sensorial complaints were associated with decreased sleep quality. The severity of RLS symptoms affects sleep quality. Sleep deprivation has important impact on quality of life; for example, such patients have lower physical function, less vitality, bodily pain and physical role scores. The severity of RLS symptoms affect especially physical function, physical role and pain scores rather than social function scores. Correlation analysis revealed a correlation between SF-36 scores and hormone levels but Estradiol. Duration of RLS symptoms do not correlated with quality of life.

**Conclusion:** RLS is a common disease in the general population, affecting women in reproductive ages more often than post-menopausal ages. Female hormonal changes do not correlate with severity of RLS symptoms. Perceived RLS severity was increased significantly in luteal phase but not in preovulatory and follicular phases. RLS is a common disorder which has an important impact on the health and quality of life of patients, with the main consequences being sleep disorders. Duration of RLS symptoms does not correlated with quality of life. Correlation analysis revealed a correlation between SF-36 scores and hormone levels. But estradiol level does not affect SF-36 scores in reproductive ages as it does in post-menopausal ages.

**Key words:** Restless legs syndrome ( RLS ), Menstrual cycle, Hormone levels, Estradiol, Progesterone, Pittsburgh Sleep Quality Index, Short Form-36, International RLS Severity Scale ( IRLSSS )

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4-5
İNGİLİZCE ÖZET ( ABSTRACT)	6-7
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	8-9
KISALTMALAR-SİMGELER DİZİNİ	10
ŞEKİLLER DİZİNİ	11
TABLolar DİZİNİ	11
GİRİŞ VE AMAÇ	12-13
GENEL BİLGİLER	14-36
1. HUZURSUZ BACAk SENDROMU	14-26
1.1. Giriş	14
1.2. HBS Tanı Kriterleri	14-15
1.3. Epidemiyoloji	15-17
1.4. Genetik	17-18
1.5. Patofizyoloji	18-19
1.6. Semptomlar ve Klinik	19-21
Özellikler	
1.7. Ayırıcı Tanı	21-22
1.8. Tedavi	22-24
1.8.1. Dopaminerjik Tedavi	22-24
1.8.2. Opioidler	24
1.8.3. Gabapentin ve Diğer	24-25
Antikonvülzanlar	
1.8.4. Benzodiyazepinler	25
1.8.5. Demir	25
1.8.6. Diğer Tedaviler	26
1.8.7. Genel Tedavi Önerileri	26
1.8.8. Kombinasyon Tedavisi	26
2. OVERYAN SIKLUS	27-36
2.1. Siklusun Nöroendokrin	28-32
Kontrolü	
2.1.1. Hipotalamus, GnRH	30



<b>Salınımı ve Kontrol Mekanizması</b>	
<b>2.1.2. Hipofiz, Gonadotropin</b>	<b>30</b>
<b>Salınımı ve Kontrol Mekanizması</b>	
<b>2.1.3. Overler, Gonadal Steroid</b>	<b>30-31</b>
<b>Salınımı ve Kontrol Mekanizması</b>	
<b>2.1.4. Endometriyal Siklus</b>	<b>31-32</b>
<b>2.1.5. Ovulasyonun Saptanması</b>	<b>32</b>
<b>2.2. Östrojen</b>	<b>33-34</b>
<b>2.2.1. Östrojenin Fizyolojik</b>	<b>33</b>
<b>Etkileri</b>	
<b>2.2.2. Östrojenin Sinir Sistemi</b>	<b>33-34</b>
<b>Üzerindeki Etkileri</b>	
<b>2.3. Progesteron</b>	<b>35-36</b>
<b>2.3.1. Progesteronun Fizyolojik</b>	<b>35</b>
<b>Etkileri</b>	
<b>2.3.2. Progesteronun Sinir</b>	<b>35-36</b>
<b>Sistemi Üzerindeki Etkileri</b>	
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>37-42</b>
<b>1. Çalışma Grubu</b>	<b>37</b>
<b>2. Kullanılan Değerlendirme Ölçekleri</b>	<b>37-40</b>
<b>2. 1. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi</b>	<b>37-38</b>
<b>2.2. HBS Şiddet Derecelendirme</b>	<b>38-40</b>
<b>Skalası</b>	
<b>2.3. Kısa Form-36</b>	<b>40</b>
<b>3. Demografik Veriler</b>	<b>40-41</b>
<b>4. Hormonal Takip</b>	<b>41</b>
<b>5. İstatistiksel İnceleme</b>	<b>42</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>43-50</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>51-54</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>56-62</b>
<b>EKLER</b>	<b>63</b>

## KISALTMALAR-SİMGELER DİZİNİ

<b>HBS</b>	Huzursuz Bacak Sendromu
<b>UHBSÇG</b>	Uluslar arası HBS Çalışma Grubu
<b>PUKİ</b>	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
<b>KF-36</b>	Kısa Form-36
<b>TSH</b>	Tiroid Stimüle edici Hormon
<b>RLS</b>	Restless legs syndrome
<b>IRLSSS</b>	International RLS Severity Scale
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Sleep Quality Index
<b>SF-36</b>	Short Form-36
<b>ENMG</b>	Elektronöromiyografi
<b>REST</b>	RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>RA</b>	Romatoid artrit
<b>PLMS</b>	Periyodik limb movement syndrome
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>NREM</b>	Non- (rapid eye movement)
<b>LH</b>	Lüteinizan hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılayıcı hormon
<b>FSH</b>	Folikül stimüle edici hormon
<b>GABA</b>	Gamma Amino Bütirik Asid
<b>apoE</b>	Apolipoprotein E
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>ND</b>	Non determined

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Pitüiter ve overyan hormon düzeyleri, overyan ve endometriyal sikluslar

**Şekil 2:** Hipotalamo- hipofizer-overyan aks

**Şekil 3:** Sorulara evet deme oranları

**Şekil 4:** Eşlik eden semptomların dağılımı

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** HBS Tanı Kriterleri ve Destekleyen Kriterler

**Tablo 2:** Semptomatik ( Sekonder) HBS nedenleri

**Tablo 3:** HBS'yi Taklit Eden Durumlar

**Tablo 4:** Hastaların demografik özellikleri

**Tablo 5:** HBS olanlar ile olmayanların demografik özellikleri, yaş, VKİ, eşlik eden hastalıklar, sigara, alkol, kafein ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

**Tablo 6:** Hastaların sigara, alkol, kafein kullanım oranları

**Tablo 7:** HBS şiddet düzeyi ve SF-36 ortalamaları arasındaki ilişki

**Tablo 8:** SF-36 ortalamalarının, HBS şiddetinin, HBS süresinin ve uyku kalitesinin karşılaştırıldığı korelasyon çalışmaları sonuçları

**Tablo 9:** Menstrual evrelere göre HBS şiddeti

**Tablo 10:** Laboratuar parametrelerinin KF-36 komponentleriyle ilişkileri

## GİRİŞ VE AMAÇ

HBS, genellikle bacaklarda ve vücudun herhangi bir yerinde ağrı ve huzursuzluk hissinin eşlik ettiği anormal duyularla nitelenen sensorimotor, kronik bir bozukluktur. HBS'nin tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği, özellikle bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme dürtüsü ve motor huzursuzluktur. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması; yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması, istirahat halinde ortaya çıkması ve artması HBS için karakteristiktir( 1 ).

1995 yılında UHBSÇG tarafından HBS tanı kriterleri belirlenmiştir. HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Gerekli durumlarda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir. Kesin tanı için dört temel kriterin hepsinin karşılanması gerekmektedir.

Literatürde HBS'nin görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Erişkin popülasyonda prevalansı % 6- 15 arasında değişmektedir. HBS, idiopatik ( primer HBS, sıklıkla ailevidir) olabileceği gibi demir eksikliği anemisi, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, nöropatiler gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir( 2 ). HBS etiopatogenezinde beyinde dopaminerjik sistem bozukluğu ve demir eksikliği suçlanmaktadır( 3, 4 ). Gebeliğe sekonder gelişen HBS bir çok çalışma da gösterilmiştir. Manconi ve ark. 642 gebe kadından oluşan bir grupta yaptıkları bir çalışmada, kadınların %26 sının gebelik süresi boyunca (özellikle üçüncü trimesterde) HBS tanı kriterlerine uyduğunu saptamışlar. Ancak doğum sonrası semptomların gerilediğini gözlemişlerdir( 5 ). HBS, gebelik döneminde geçici olarak artmış estradiol seviyesiyle ilişkili bulunmuş ve östrojenin de etiopatogenezde rol oynayabileceği görüşü öne sürülmüştür( 6 ). Suzuki ve ark. yaptığı, 16 528 gebe kadının randomize seçildiği bir çalışma da, HBS prevalansı % 19,9 bulunmuş ve uyku problemleri, HBS olan gebelerde normal gebelere göre daha sık görülmüştür( 7 ). HBS semptomlarını sıklığı ve şiddetine göre hastalarda uyku ve kognitif fonksiyon etkilenimiyle birlikte yaşam kalitesi bozulmaktadır( 8 ). Özellikle genç kadınlarda olmak üzere kadınlarda uyku kalitesi daha iyi olmasına rağmen, erkeklere oranla uyku problemleri kadınlarda daha sık görülmektedir( 9 ). Uyku problemlerine paralel olarak HBS sıklığı kadınlarda daha fazla ve semptomlar daha şiddetli bulunmuştur. Bunu açıklayacak kesin bir neden bulunamamış. Ancak gebelik, mens ve menopoz döneminde oluşan hormonal değişiklikler suçlanmıştır ( 10 ). Gebelik ve menopoz döneminde HBS sıklığının arttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen premenopozal dönemde doğurganlık çağındaki kadınlarda hormonal değişikliklerle,

HBS sıklığı, semptom şiddeti ve HBS'ye bağlı uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi arasında bir ilişki varlığını gösteren çalışma yapılmamıştır.

Bu bulguların ışığı altında çalışmamızın amacı doğurganlık dönemindeki gebe olmayan kadınlarda HBS sıklığını ortaya koymak, ayrıca oluşan hormonal değişikliklerle, HBS sıklığı, semptom şiddeti ve HBS'ye bağlı uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

# GENEL BİLGİLER

## 1. Huzursuz Bacak Sendromu ( HBS )

### 1.1. Giriş

HBS; akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, dinlenmekle kötüleşen, bacaklarda daha şiddetli olmak üzere ekstremitelerde şiddetli, hoş gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi v.b.) olduğu sensorimotor bir bozukluktur. Bu hastalarda uykuya dalma ve uykuyu kesintisiz devam ettirebilme zorluğu şeklinde uyku bozuklukları ve buna bağlı olarak gün içi artmış uyku hali ve patolojik yorgunluk olmaktadır.

### 1.2. HBS Tanı Kriterleri

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Gerekli durumlarda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir, ancak sekonder (semptomatik) HBS’de olası nedenlerden dolayı anormal olabilir. Eğer nörolojik muayene, eşlik eden bir periferik nöropati ya da radikülopati düşündürüyorsa, bu hastalıkları ortaya koymak için ENMG çalışmalarına başvurulmalıdır( 11 ).

1995’te UHBSÇG tarafından HBS tanı kriterleri belirlenmiştir. 2002 Mayıs’ındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansı sırasında, aralarında UHBSÇG üyeleri, epidemiyoloji ve ölçek tasarımı otoritelerinin bulunduğu uzmanlar, bu kriterleri tekrar düzenlemiştir. Bu kriterler UHBSÇG üyeleri tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve 2003’te yayınlanmıştır. Kesin tanı için dört temel kriterin tümünün karşılanması gerekmektedir (Tablo 1). UHBSÇG HBS tanı kriterlerini şu şekilde belirlemiştir( 11 ).

**Tablo 1:** HBS Tanı Kriterleri ve Destekleyen Kriterler

TEMEL KRİTERLER
1.Bacakları hareket ettirme isteğine sıklıkla eşlik eden rahatsızlık ya da nahoş hisler.
2.Nahoş hisler ya da hareket ettirme isteğinin yatma ya da oturma gibi hareketsizlik dönemleri sırasında başlaması ya da kötüleşmesi.
3.Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün yürüme, bükme, esneme gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen iyileşmesi.
4.Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da akşam/gece ortaya çıkması.
DESTEKLEYEN KRİTERLER
• Dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt.
• Periyodik ekstremiteler hareketleri (uyanırken veya uykuda).
• Otozomal dominant kalıtımı düşündürülen ailede HBS öyküsü.

### 1.3. Epidemiyoloji

Genel olarak bildirilen oranlar %3-15 arasında değişmektedir. Demir eksikliği anemisi olan hastaların %25-45'inde HBS saptanırken, HBS olgularının %25'inde demir eksikliği anemisi olduğu bildirilmiştir. Hastalıktan etkilenen bireylerin yüksek sıklığına rağmen, deneyimler tedavi için uygun bulunan hastalara yeterli tanı konulmadığı yönündedir( 12 ). HBS prevalansı geçmişte azımsanmıştır ve toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalar toplumun %3-10' unda kardinal semptomların bulunduğunu göstermiştir( 11, 13 ). Barbara Phillips ve arkadaşlarının genel popülasyondaki HBS semptomlarının prevalansına yönelik yaptığı bir çalışmada, bir ayda beş veya daha fazla gece HBS semptomlarını, 18-29 yaş aralığındaki katılımcıların %3'ü, 30-79 yaş arası katılımcıların %10'u ve 80 yaş üzerindeki %19'unun tanımlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tüm katılımcıların %9,4'ü HBS olarak değerlendirilmiştir( 13 ). HBS prevalansı, 79 yaşına kadar artar ve sonra azalır( 14 ). Semptomları hafif olan hastaların çoğunun herhangi bir farmakolojik tedaviye ihtiyacı yoktur ( 11 ). Geniş çok uluslu bir çalışmada hasta nüfus özellikleri dikkate alındığında kadınlar HBS hastalarının %68'ini teşkil etmişlerdir( 12 ). Aynı çalışmada HBS semptomu başlangıcının ortalama yaşı 45 olarak bildirilmiştir.

HBS prevalansı üzerine yapılan REST çalışmasında ise HBS prevalansı kadınlarda erkeklerin iki katı olarak bildirilmiştir. HBS için tüm standart tanı kriterlerini kullanan toplum

tabanlı çalışmalarda, batı sanayi ülkelerinde %5'ten %10' a varan bir prevalans; fakat Asya toplumları için daha düşük bir prevalans bildirilmiştir( 14 ).

HBS idiyopatik ve semptomatik olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkabilir. İdiyopatik formda, hastaların birinci derece akrabalarında %50 oranında ortaya çıkıyor olması otozomal dominant bir geçişin varlığını desteklemektedir. Literatürde HBS'de otozomal dominant geçiş net olarak gösterilmiş ve bu grubun tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. İdiyopatik HBS'de hastalık başlangıç yaşı genellikle 20 yaş altındadır. Semptomatik HBS ise medikal, nörolojik veya diğer bir primer uyku bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastalıklar arasında demir eksikliği (anemi ile birlikte ya da olmaksızın), DM, RA ve üremi özellikle önemlidir( 1 ). Burada HBS'nin semptomatik formunda eşlik eden anormalliklerin klinik belirtilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Hastalığın seyri kroniktir; hafifleme gösterebilir ancak gebelikte, kafein alımında ve demir eksikliğinde şiddetlenebilir( 15 ).

Demir eksikliğinin üremiyle birlikte semptomatik HBS' nin en sık nedeni olduğu düşünülmektedir. Çoğu hastada demir eksikliği saptanamaz çünkü anemi yoktur ve düşük ferritin tek patolojik parametredir. Sık eşlik eden bir diğer durum renal yetersizliktir. Üremik HBS bulunan hastaların uyku kalitesi kötüdür ve morbidite yüksektir.

Bu sendrom sıklıkla RA, fibromiyalji ile birlikte veya gebelik sırasında görülebilir. Bazı kadınlarda bu hastalık ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkar veya semptomları bu sırada geçici olarak kötüleşir; gebelik sırasında semptomları olan bireylerde sıklıkla hastalığın aile öyküsü vardır. HBS, periferik nöropati veya radikülopatiyle birlikte görülebilir. HBS, görünür bir nedeni bulunmayan idiyopatik bir hastalık olarak veya sıklıkla demir eksikliğine, gebeliğe veya son evre renal hastalığa eşlik eden semptomatik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu sendrom altta yatan genetik veya çevresel faktörlerin veya her ikisinin de bulunduğu karmaşık bir bozukluk olarak da tanımlanabilir. Çocuklukta başlaması sendromun güçlü bir genetik bileşeni olduğunu düşündürmektedir, gerçi başlangıç yaşı genel olarak büyük değişkenlik göstermekte ve çocukluk çağından 80 yaş üzerine kadar uzandığı bilinmektedir. Klinik deneyimler şiddetli HBS'nin çoğunlukla bir kez başlayınca yaşam boyu tedavi gerektiren progresif bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Klinik gidişteki varyasyonlar, remisyon dönemleriyle birlikte, genç erişkinlerde özellikle yaygındır( 11 ).



**Tablo 2:** Semptomatik ( Sekonder) HBS nedenleri ( 15 )

<b>SEMPTOMATİK (SEKONDER) HBS NEDENLERİ</b>
<b>• Nörolojik hastalıklar</b>
-Polinöropati
-Lumbosakral radikülopati
-Amiyotrofik Lateral Skleroz
-Myelom
-Multipl Skleroz
-Parkinson Hastalığı
-Poliomyelit
-İsaac's Sendromu
-Hyperexplexia sendromu
<b>• Medikal hastalıklar</b>
-Demir eksikliği anemisi
-Folat eksikliği
-DM
-Üremi
-Amiloidozis
-Gastrektomi
-Kanser
-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
-Periferik vasküler hastalıklar
-RA
-Hipotiroidizm
<b>• İlaç ve kimyasal maddeler</b>
-Kafein
-Nöroleptikler
-Sedatif ve narkotiklerin kesilmesi
-Lityum
-Kalsiyum antagonistleri

#### **1.4. Genetik**

Ekbom 1945'te bu sendromun ailesel bileşenini tanımlamıştır ve o zamandan bu yana hastalığın ailesel formlarıyla ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Klinik olarak bu formlar sporadik veya semptomatik formlardan ayırt edilemez. Genetik çalışmalarda semptomların ortaya çıkmasında çevresel faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Erken başlangıcın sadece aile öyküsü pozitif olan bireylerde ortaya çıkması, majör bir genetik duyarlılığın bu sendromu açıklayabileceğine dair en güçlü kanıttır. İdiyopatik formun yaklaşık yarısında otozomal dominant bir geçiş söz konusu olup 9, 12, 14. kromozom ile ilişkisi gösterilmiştir.

Moleküler genetik çalışmalar Kanada, İtalya, ABD ve Almanya'daki büyük ailelerde en az üç adet yatkınlık taşıyan lokus tanımlanmıştır. Bu sendroma, örn. Huntington hastalığında olduğu gibi, tek bir genetik defekt yol açmıyor olabilir. Alzheimer, demans veya migren gibi birçok nörolojik hastalıkta olduğu gibi karmaşık bir kalıtım gösteren hastalık olabilir( 11 ). Otozomal dominant kalıtım şekli olduğu varsayılan model tabanlı bir bağlantı analizi, ABD'deki iki büyük ailede HBS için 9p24-22 bağlantısının bulunduğunu göstermiştir( 16 ).

Tüm bu sonuçlar incelendiğinde; HBS genetiğinde, otozomal dominant bir geçiş olduğu ancak kesin bir kromozom veya lokusun belirlenemediği söylenebilir( 11 ).

### 1.5. Patofizyoloji

Ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülen HBS ve PLMS (uykuda periyodik hareket bozukluğu)'den sorumlu olan fizyolojik mekanizma veya anatomik bölgeler bilinmemektedir( 15 ). Ancak HBS ve PLMS'nin beyin sapı düzeyinde ortaya çıkan ve spinal eksitabilitede değişikliklere neden olan supraspinal bir ritmin parçası olduğu ve bunda santral sinir sistemindeki dopamin ve demir azlığının rol oynadığı düşünülmektedir ( 1 ). Düşük demir düzeylerinin hangi mekanizmayla HBS'ye yol açabildiği konusu demirin dopamin yolağına katılması ile açıklanmaktadır. Demir, dopamin sentezinde hız belirleyici enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir, levodopa da dopamine dekarboksile olur. Levodopa ve dopamin agonistleriyle etkin HBS tedavisi sağlanması, dopamin düzeylerinin azalması veya reseptör afinitesinin değişmesinin HBS'de önemli rol oynadığına kanıt sağlamaktadır( 17 ).

Özel bir manyetik görüntüleme metodu ile beyinde HBS'nin şiddeti ile doğru orantılı olarak, substansiya nigra ve putamende demir konsantrasyonunun düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma lokalizasyonu belirlemeye yönelik planlanmış, bu çalışmalarda kortikal, subkortikal, beyin sapı, spinal kord ve periferik sinir sisteminin bu hastalıkların gelişimindeki rolü araştırılmıştır( 1 ). Bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi çalışması; HBS ve PLMS'li hastalarda kontraletral talamusta ve red nükleusta, bilateral serebellum ve beyin sapında artmış aktivite göstermiştir( 11, 15 ).

Patofizyolojik değerlendirmelerde HBS'nin dopaminerjik tedaviye olan olumlu yanıtı ve bu sendromun semptomlarının sirkadiyen özelliği dikkat çekmiştir. Dopaminerjik A11 hücre grubunun sendromla olası bir patofizyolojik bağlantı olarak hedeflenmesi ilgi çekici bir yaklaşımdır( 18 ). A11 hücreleri spinal korda dopaminerjik akson veren tek hücre tipidir. Muhtemelen spinal kordda intrensek dopaminerjik hücre bulunmamaktadır. Bu hücrelerde disfonksiyon veya atrofi, dopaminerjik ilaçlara verilen mükemmel tedavi yanıtını ve

sendromun sirkadiyen ritmini açıklayabilir, çünkü bu hücreler hipotalamik sirkadiyen pacemakera çok yakındır. A11 nöronlarında, yanında bulunan yapılara zarar gelmeden selektif lezyon oluşması neredeyse imkansızdır. Yine de A11 hücreleri stratejik yerleşimlerinden ötürü gelecekteki patofizyolojik araştırmaların odağı olmaya devam etmektedir. Aslında normal olan presinaptik dopaminerjik bağlanma çalışmalarında HBS hastalarında F-dopa PET kullanılmış ve A11 dopaminerjik nöronlarının ve spinal yolakların bu sendromun patofizyolojik mekanizmalarına nigrostriatal sistemden daha fazla katılıyor olabileceği hipotezini destekleyen kanıtlar elde edilmiştir( 11 ).

Sirkadiyen ritmin bir göstergesi olan melatonin sekresyonundaki değişiklikler, bu sendromun bulunduğu hastalarda duysal ve motor semptomlardaki artıştan önce gelen tek değişimdir. Bu durum melatoninin akşam ve geceleri santral dopamin sekresyonu üzerinde inhibitör bir etki göstererek, semptomların kötüleşmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir( 11 ).

## **1.6. Semptomlar ve Klinik Özellikler**

HBS'nin tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği, özellikle bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme dürtüsü ve motor huzursuzluktur. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması ve istirahat halinde ortaya çıkması ve artması HBS için karakteristiktir( 1 ). Klinik deneyimler şiddetli HBS'nin çoğunlukla bir kez başlayınca yaşam boyu tedavi gerektiren progresif bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Klinik gidişteki varyasyonlar, remisyon dönemleriyle birlikte, genç erişkinlerde özellikle yaygındır( 11 ).

Araştırmalar, HBS'nin uykuyu( 19 ), kognitif fonksiyonları( 8 ) ve yaşam kalitesini( 20 ) negatif etkilediğini göstermiştir. Semptomlar HBS uzmanlarının görüşlerine göre, medikal tedavi gerektirecek kadar sık ve rahatsızlık vericidir( 14 ).

Sendromun ana özelliği bacakları hareket ettirme dürtüsüdür. Sıklıkla beraberinde geniş bir duysal semptomlar aralığı vardır. Bu semptomlara çoğunlukla ekstremitelerin derinlerinde hissedilen çok tatsız hisler eşlik eder, bu hisler unilateral ya da bilateral olabilirler, ayak bileği, diz veya tüm alt ekstremitede hissedilebilirler. Hastalık ilerledikçe hastaların %48'ine varan oranda kolların da tutulduğu tanımlanmıştır. Bazı hastalarda tabloda ağrı belirgindir ve sendroma yanlılıkla kronik ağrı sendromu olarak tanı konulmasına yol açabilir. Bu semptomlar uyanırken, çoğunlukla hasta oturur ya da uzanırken ve geceleri ortaya çıkar.

Hareket etmek, özellikle yürümek, gerinmek veya bacakları bükmek bu rahatsızlığın geçici olarak ve kısmen giderilmesini sağlar( 11 ).

HBS'nin motor belirtileri üç gruba ayrılabilir; istemli motor hareketler, istemsiz motor hareketler ve PLMS. İstemli motor hareketler genellikle bacaklarda nadiren de kollarda görülür. Hareketler çoğunlukla simetriktir fakat bazen asimetric ve eşzamanlı olmayan hareketler de görülebilir. Motor hareketler genellikle yürümeyi, ayağı germeyi, burkmayı, zemine sürtmeyi ve yatakta dönmeyi kapsar. Uykuda istemli motor hareketler miyoklonik ve distonik hareketleri içerir. Miyoklonik hareketler düzensiz olabilir ve grup halinde meydana gelir. Distonik hareketler; miyoklonik silkinmelere göre daha devamlı ve uzun sürelidir. PLMS ise HBS hastalarının %80'inde saptanır. PLMS; NREM uykusu sırasında çıkan tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerdir. Periyodik ortalama 20-40 sn süren ve en az dört ardışık harekettir. Genellikle ayak başparmağında ekstansiyon, ayak bileğinde dorsifleksiyon, diz ve kalçada fleksiyon şeklindedir( 15 ). PLMS bulguları uyku sırasında görüldüğünden hastaların bunları yakınma olarak ifade etmesi zordur. Bundan dolayı yakınmaları daha çok uyandıktan sonra bacaklarda ağrı ve yorgun uyanma şeklindedir. Uykuyu etkilediği için can sıkıcı olmakla, yaşam kalitesini medikal tedavi gerektirecek kadar ciddi şekilde etkilemek arasında değişen geniş bir şiddet aralığına sahiptir( 14 ).

REST çalışmasında; semptomları bildiren hasta oranı; duysal semptomlar için %88, uykuya ilişkili semptomlar için %75, günlük aktivitelerdeki sıkıntı için %55, hareketi etkileyen semptomlar için %37 ve duyu durum sıkıntıları için %26 olup, HBS semptomları ile bağlantılı ağrı bildirenlerin oranı %59'dur. Bu çalışmada uyku ve yaşam kalitesi üzerine etki ile ilgili değerlendirmede; hastaların %75'ten fazlası, en az 1 tane uykuya ilişkili semptom bildirmiştir( 14 ). Bozulmuş uyku, uykuya dalma yetersizliği ve yetersiz uyku saati; HBS'nin duysal motor anormalliklerinin beklenen sonuçlarıdır. Geceleri ve dinlenme sırasında daha kötüdürler. Pek çok hasta, HBS ile ilişkili uyku bozukluğundan kaynaklanan, gündüz uyuklaması ve ilerleyen güne konsantre olmada güçlük gibi performans bağlantılı etkiler bildirmiştir. Uyku bozukluğu, HBS'li hastalardaki kognitif fonksiyon üzerine negatif etkiler yapar. Bu yüzden hasta; uykuya dalma yetersizliği ve gece sık sık uyanmak gibi uyku anormalliklerinden söz ediyorsa HBS, ayırıcı tanı içinde düşünülmelidir( 14 ).

HBS hastaları hem duysal hem de uyku ile ilgili semptomlar göstermektedir. Duysal semptomlar HBS'ye yönelik standart tanı kriterlerinin bir parçasını teşkil etmektedir ancak uyku ile ilgili semptomlar da HBS'nin klinik tanısına yardımcı olabilir. Yüksek yüzdeye sahip hafif veya şiddetli HBS'li hastalar HBS semptomları çekerken uykuya dalmak için 30

dakikadan daha fazla zaman harcadıklarını(yaygın kullanılan bir uykusuzluk belirtisi) ve gece üç veya daha fazla kez uykudan uyandıklarını belirtmişlerdir( 12 ).

Benzer sonuçlar UHBSÇG kriterlerince HBS tanısı konulan 133 hasta üzerinde çalışma yapan Montplaisir ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiş ve bu hastaların %85'inin uykuya dalmada veya uykulu kalmada güçlükten şikâyet ettiklerini belirtmişlerdir( 21 ). HBS'nin hastalarca tanımlanan çoğu sonucu uyku bozukluğu ile ilişkilendirilebilir; örneğin ertesi gün enerji ve konsantrasyon eksikliği, uykunun zayıflamış genel sağlık durumuna etkisini açıklayabilir( 12 ).

### 1.7. Ayırıcı Tanı

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Gerekli durumlarda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Tanı değerlendirmeleri HBS tanı kriterlerinin daha iyi anlaşılması ile uykuya dalmada sorun yaşayan ve geceleri uykusu kaçan hastaların farklı tanılarında HBS'yi de göz önünde bulundurmaları ile geliştirilebilir.

Yapılan çalışmalarda HBS'nin çoğunlukla tanısız kaldığı veya yanlış tanı konulduğu görüşü mevcuttur. REST çalışmasında HBS hastalarının çoğuna HBS tanısı konulmadığı veya HBS'ye yönelik kabul edilmiş bir tıbbi tedavi verilmediği ki bu durumun hastanın rahatsızlığının artması ve olası konsültasyonların tekrarı ve/veya hastanın uzmana havale edilmesine neden olduğu belirtilmiştir( 12 ). HBS benzeri semptomlara neden olan durumlar göz ardı edilmemelidir. ( Tablo 3 )

**Tablo 3:** HBS'yi Taklit Eden Durumlar

HBS'Yİ TAKLİT EDEN DURUMLAR ( 15 )
• Nöroleptik kullanımına bağlı akatizi
• Musküler ağrı-fasikülasyon sendromu
• Miyokimi
• Causalgia-distoni sendromu
• Ağrılı noktürnal bacak krampları
• Miyoklonus
• Hipnik jerkler
• Anksiyete-depresyon
• Büyüme ağrıları
• Ağrılı bacak ve hareketli parmak sendromu
• PLMS

HBS aynı zamanda dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ajanların neden olduğu bir motor huzursuzluk olan nöroleptiklere bağlı akatiziden de ayırt edilmelidir. Bu bozuklukta hastalar, özellikle bacaklarını hareket ettirmek yerine içten gelen bir huzursuzluk hissi

nedeniyle hareket etme zorunluluğu duyar( 11 ). Akatizideki motor rahatsızlık; vücut sallanma hareketleri, bir yöne ilerleme, ayakta sabit durma yeteneğinin olmaması, ritmik/aritmik ve simetrik/asimetrik istemli ekstremite hareketleri şeklinde olup motor rahatsızlık en çok gündüzleri olur. Muayenede ekstrapiramidal belirtiler saptanır ve antikolinerjikler ile yapılan tedaviye iyi cevap verir( 15 ).

Her ne kadar HBS periferik nöropati veya radikülopatiyle tetiklenebiliyor olsa da, bu hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Saf periferik nöropati ve radikülopatide hastalar bacak rahatsızlığını gidermek için hareket etme zorunluluğu duymazlar ve semptomlar istirahatte veya geceleri kötüleşmez. Eğer nörolojik muayene beraberinde periferik nöropati veya radikülopati olduğunu gösteriyorsa, bu hastalıkları kanıtlamak için ENMG incelemeleri yapılmalıdır( 11 ).

HBS'de uyanırken ortaya çıkan hem periyodik hem de periyodik olmayan tipteki istemsiz hareketleri tanımlamak için diskinezi terimi kullanılmaktadır. Uyku sırasındaki periyodik ekstremite hareketlerinin aksine, uyanırken ortaya çıkan diskinezi bazen daha hızlı veya miyoklonik hızda olabilir. Bu sendromun bulunduğu hastaların sadece %15 kadarında başlıca şikâyetin bir parçasıdır. Muhtemelen bunun nedeni hafif diskinezi bulunan hastaların uyanırken ağrıyı gidermek için hareket etmeleri ve gelecekteki şiddetli diskineziyi başarıyla baskılamalarıdır. Bununla birlikte, eğer hastalardan tamamen hareketsiz kalmaları istenirse, uyanırken periyodik ekstremite hareketlerinin ortaya çıkması, HBS hastalarının güvenilir bir özelliği olarak görünmektedir ve bir immobilizasyon testiyle ölçülebilir. Bu testte hastalardan hareketsiz uzanmaları ve tibialis anterior kasını ENMG sırasında hareket etmemeleri istenir. Sendromun şiddetine bağlı olarak, hastalar 15-30 dakika sonra duyuşsal semptomlardan ve bacaklarını hareket ettirme dürtüsünden yakınmaya başlar. Uyanırken oluşan periyodik ekstremite hareketleri bu sırada ortaya çıkar ve 1 saatten uzun süre kaydedilir. Önerilen immobilizasyon testi HBS'yi ölçmek ve tedaviyi izlemek için kullanılabilir( 11 ).

## **1.8. Tedavi**

Tedaviye başlamadan önce, bu hastalıklara neden olabilecek ve birliktelik gösterebilecek hastalıklar sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Diğer bir ifadeyle, idiyopatik/semptomatik form ayırt edilmelidir. İlk amaç, altta yatabilecek hastalıkların tedavisi olmalıdır. Böylece tam bir düzelme sağlanabileceği gibi, verilecek ilaç dozunun düşürülmesi de mümkün olabilir( 1 ).

### 1.8.1. Dopaminerjik Tedavi

Dopaminerjik tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanmalıdır. Hafif veya aralıklı HBS’de levodopa yeterli olabilir. Orta ya da şiddetli hastalıkta veya gündüz semptomlarında ya da her ikisi birden olduğunda, ilk tedavi olarak bir dopamin agonisti kullanılmalıdır( 11 ). Dopaminerjik ajanların bulantı, arteriyel hipotansiyon, baş dönmesi ve bazen gündüz uyku hali gibi olası yan etkilerine dikkat edilmelidir. Dopaminerjik ilaçlarla, özellikle levodopayla uygulanan herhangi bir tedavi sırasında olası semptom artışı gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Artış, sendromun semptomlarının günün erken saatinde başlaması, semptom şiddetinin artması ve diğer vücut kısımlarının tutulması olarak tanımlanmaktadır (augmentation). HBS semptomlarının şiddetindeki artış çoğunlukla ilacın kesilmesiyle düzelir, hafif formlar, günün erken saatlerinde bir ilaç dozu eklenmesiyle tedavi edilebilir ( 22 ).

Semptom artışını açıklayan bir hipotez; dopaminerjik tedavinin sendromun semptomların ortaya çıkışının sirkadiyen zamanlamasını günün daha erken bir saatine kaydırmasıdır. Bu durum striatal, hipotalamik veya spinal dopaminerjik sistem içinde oluşabilir. Semptom artışına çoğunlukla levodopanin en yüksek dozları eşlik eder( 23 ).

Rebound, semptom artışından ayırt edilmelidir. Rebound, semptomların ilacın yarı ömrüyle uyumlu bir zamanda, yani ilacın etkileri kaybolurken ortaya çıkmasıdır ve yoksunlukla eşdeğerdir. Rebound ilk kez levodopayla tedavi edilen hastaların dörtte birinde sabah bacak hareketlerinin artmasıyla fark edilmiştir. Rebound sabah uyandıktan sonra ortaya çıkar ve sendromun semptomları tedavi edilmediği zamandan daha şiddetlidir( 11 ).

#### a. Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri idiyopatik/semptomatik HBS’de birinci secenek tedaviyi oluştururlar. Ergot türevi dopamin agonistleri olan bromokriptin, pergolid ve kabergolin ve ergot olmayan dopamin agonistleri pramipeksol, ropinirol ve rotigotin etkili oldukları çift kör çalışmalarla gösterilmiştir.

Uzun etkili ergot türevi dopamin agonisti kabergolinle 85 şiddetli HBS hastasında gerçekleştirilen yeni bir kontrollü klinik çalışmada 1 yıl boyunca günde 2.2 mg kabergolinle tüm etkinlik ölçütlerinde stabil, klinik anlamı olan bir iyileşme gösterilmiştir. Bu uzun süreli tedavi sırasında ilaçla tedavi edilen 66 hastadan 6’sı hafif semptom artışından etkilenmiştir. Pramipeksol, HBS bulunan 10 hastada 1 aylık kontrollü tedavi çalışması sırasında 0.25-0.75 mg’lık tek bir dozla hem uyku indeksi sırasındaki periyodik ekstremite hareketlerini normal değerlerine getirmiş, hem de uyanıklık sırasındaki indeksi anlamlı derecede iyileştirmiştir. 2

yılda 60 hastalık retrospektif bir olgu serisindeki uzun süreli gözlemler pramipeksol dozunun 0.38 mg'dan 0.63 mg'a çıkarılmasıyla stabil tedavi sonuçları sağlamış ve hastaların %33'ünde hafif semptom artışı olmuş ve günün erken saatlerinde alınan dozlarla tedavi edilebilmiştir ( 24 ).

### **b. Levodopa**

Levodopa, HBS' nin noktürnal semptomlarının tedavisinde etkilidir ve kontrollü idiyopatik ve üremik hastalık çalışmalarında subjektif ve objektif uyku kalitesini artırmıştır. Levodopa artı benserazid Almanya, İsviçre ve Avusturya'da yıllardır bu sendromun tedavisinde onaylı olarak kullanılmaktadır( 11 ).

Levodopa kısa etkili bir ilaçtır ve hafif ve geçici hastalığın tedavisi için uygun bir tedavidir, gerçi bugüne dek yapılan tüm tedavi çalışmaları orta-şiddetli ve daha persistan hastalığı olan hastalarla gerçekleştirilmiştir. Yavaş salımlı levodopayla standart levodopanin kombinasyonu tek başına standart levodopadan üstündür. Levodopanin etkisinin hızla başladığı ve hızla bittiği kaydedilmiştir. Tüm bu tedavi çalışmaları randomize kontrollü bir tasarımla gerçekleştirilmiştir.

### **1.8.2. Opioidler**

Opioidler (oksikodon, hidrokodon, metadon, pentazosin, kodein, morfin) ikinci tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Dopaminerjik ajanları tolere edemeyen hastalarda opioidler ilk seçenek olarak verilmektedir. Mümkün olduğu zaman, opioidler bağımlılıktan kaçınmak ve daha şiddetli HBS olgularında devamlı etkinlik sağlamak için uzun salımlı formlar halinde uygulanmalıdır. Opioidlerle tedavi edilen az sayıdaki hastada sedasyon ve uyku apnesinin presipite olduğu veya şiddetlendiği gözlenmiştir. Bugüne dek semptom artışı bildirilmemiştir. Bağımlılık ve tolerans uzun süreli izlem çalışmalarında düşük görünmektedir. Uzun süreli veriler sadece olgu serileri şeklinde mevcuttur ve minimum bağımlılık riski göstermektedir, fakat bazen kronik opioidlerle uyku apnesi kötüleşebilir( 11 ).

### **1.8.3. Gabapentin ve Diğer Antikonvülzanlar**

Antikonvülzanlara gelince, gabapentin etkinliğinden ve aynı zamanda muhtemelen karbamazepinden daha iyi tolere edilmesinden ötürü tercih edilmektedir, gerçi kontrollü bir karşılaştırmalı çalışma yapılmamıştır. Çalışmalar gabapentinin optimum etkinlik için 1800-2000 mg'a titre edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu dozlardaki yan etkileri sedasyon ve baş dönmesidir. Düşük dozlarda (300-600 mg) yan etkileri azdır veya yoktur.



Benzodiyazepinler yararlı ek ilaçlardır. Her ne kadar benzodiyazepin reseptörüne bağlanan benzodiyazepin dışı hipnosedatif ilaçlarla (örn. zolpidem) yapılan kontrollü çalışmalar bulunmasa da, bu ilaçlar benzodiyazepinlerin yerine kullanılabilirler.

Gabapentinin HBS' nin tedavisinde etkili olduğu, ortalama 1855 mg/gün dozunda kullanıldığı kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir( 25 ). Daha sonraki kontrollü bir çalışmada, ortalama 800 mg dozundaki gabapentin ve ortalama 0.78 mg dozundaki ropinirol, idiyopatik HBS hastalarında uyku sırasındaki periyodik ekstremite hareketlerinin ve sensorimotor semptomların tedavisinde benzer şekilde iyi tolere edilen etkili bir tedavi sağlamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında her diyalizden sonra dozun 200-300 mg azaltılması gerekmektedir. HBS hastalarıyla gerçekleştirilen ilk kontrollü çalışmada karbamazepin kullanılmış ve 6 hastada %50'lik bir başarı oranı elde edilmiştir. Karbamazepinin etkinliği daha sonra çift kör bir çalışmada 174 hastada gösterilmiştir( 11 ). 200 mg yavaş salımlı levodopa 600 mg yavaş salımlı valproik asitle karşılaştırıldığı zaman, etkinlikte büyük bir fark yoktur. Periyodik ekstremite hareketleri uyku indeksi ve uyanıklık indeksi levodopayla anlamlı derecede azalmıştır. Bununla birlikte, uyku sırasındaki periyodik ekstremite hareketlerinin eşlik etmediği uyanmaların levodopayla anlamlı derecede artarken valproik asitle artmamış olması, yavaş salımlı valproik asidin HBS hastalarında uyku sırasındaki bu hareketlerin tedavisi için bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermektedir.

#### **1.8.4. Benzodiyazepinler**

Klonazepam çeşitli çalışmalarda uyku sırasında periyodik ekstremite hareketleri bulunan HBS hastalarında uykuyu iyileştirmekte etkili olmuştur. Klonezapamın (1 mg) tenazepamla (30 mg) karşılaştırıldığı çaprazlama bir çalışmada, 6 HBS hastasının total bacak hareketleri ve uyku sırasındaki periyodik ekstremite hareketleri her iki tedavi sırasında da değişmemiştir; ancak 0,125 mg triazolam total uyku süresini, uyku etkinliğini ve gündüz fonksiyonunu artırırken uyku evresi değişikliklerini azaltmış, fakat total bacak hareketlerini değiştirmemiştir( 11 ).

#### **1.8.5. Demir**

28 HBS hastasıyla gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada demir sülfat hastalıkta anlamlı düzelme sağlamamış, fakat hastalar demir eksikliğini teşhis ve tedavi etmek için önemli görünen bir parametre olan ferritin konsantrasyonlarına göre seçilmemiştir. Bir diğer çalışmada, yüksek dozda demir dekstran infüzyonu son evre renal hastalığı bulunan HBS hastalarında anlamlı fakat geçici bir semptom azalmasına yol açmıştır.

10 HBS hastasının tek doz 1000 mg intravenöz demir infüzyonu aldığı açık bir çalışmada, 7 hastanın semptomlarında 2 hafta sonra önemli bir iyileşme olmuştur. Ölçülen serum ferritin değerleri intravenöz demir yüklemesinden sonra beklenenin üzerinde demir kaybı olduğunu göstermektedir( 11 ).

#### **1.8.6. Diğer Tedaviler**

Klonidin, uykuyu bozan, çok sayıda periyodik ekstremite hareketi bulunmayan, fakat bacaktaki hisler ve ardından gelen motor huzursuzluk yüzünden uykuya dalışın geciktiği bazı HBS hastaları için etkin bir tedavidir. Kör bir çalışmada baklofen periyodik ekstremite hareketlerinin süresini değiştirmeksizin gücünü ve amplitüdünü azaltmıştır.

#### **1.8.7. Genel Tedavi Önerileri**

Farmakolojik bir tedaviye başlamadan önce uyku hijyeni önlemleri alınmalı ve semptomatik HBS'yi tedavi edecek tüm olasılıklar düşünülmelidir. Eğer ferritin düşükse demir verilmelidir. Pratik bir bakış açısıyla ve Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin kılavuzuna göre( 26 ), bu sendromun ilk tedavi seçeneği olarak dopaminerjik ajanları vurgulamalıyız, sonra opioidler, antikonvülsanlar ve benzodiyazepinler gelmektedir. Antikonvülsanlar arasında gabapentin üstün etkinliğinden ötürü tercih edilmektedir ve benzodiyazepinler arasında da uzun yarı ömründen ötürü klonazepam tercih edilmektedir. Tedavi, semptomların çoğunlukla ortaya çıktığı saate yakın uygulanmalıdır. Eğer semptomlar akşamın geç saatleri yerine erken saatlerinde başlıyorsa, dozların bölünmesi gerekebilir. Fakat ilk olarak gece tek doz denenmelidir.

#### **1.8.8. Kombinasyon Tedavisi**

Her ne kadar sadece olgu bildirimleri mevcut olsa da, sendromun daha şiddetli formlarının bulunduğu birçok hasta bir dopaminerjik ajan ve bir opioid kombinasyonu ile başarıyla tedavi edilmiştir.

## 2. Overyan Siklus

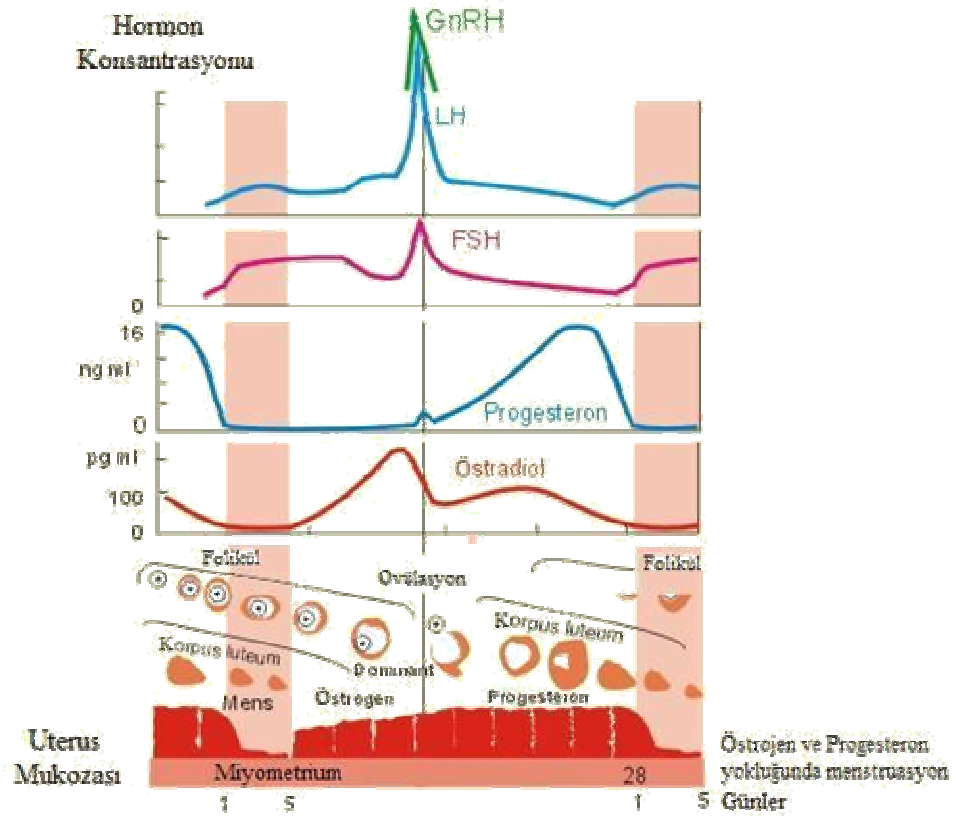
Hipotalamus, hipofiz bezi ve overlerin oluşturduğu reproduktif aksın dinamik ilişkisi sonucu oluşur( 27-29 ). Her bir siklus, ortalama 2- 6 gün süren menstrüel kanama ile sonuçlanır( 27, 30 ). Kanamanın ilk günü yeni bir siklusun başlangıcını belirleyen klinik referans noktasıdır( 27 ). Siklusun uzunluğu; kanamanın başladığı ilk gün ile takip eden siklustaki menstruasyonun ilk günü arasında geçen gün sayısıdır ve ortalama 28 (22- 35) gündür( 28-32 ).

Menstrüel siklus incelenen organa göre, overyan ve endometriyal (uterin) siklus olarak değerlendirilir( 28, 30 ). Overyan siklus foliküler ve lüteal fazlara, uterin siklus ise bunların karşılıkları olan sırasıyla proliferatif ve sekretuar fazlara bölünür( 28-30 ). Ovülasyon ise Östrojen pikinden 24- 36 saat, LH pikinden ise 10- 12 saat sonra, siklusun yaklaşık 14. gününde olur ve foliküler fazın bitmesini ve lüteal fazın başlamasını simgeler(27, 30- 32). Bazı kaynaklarda ovülasyon ayrı bir faz olarak da nitelendirilir( 27, 31).

Foliküler faz menstrüel kanamanın ilk günü başlar ve ovülasyona kadar devam eder ( 29, 30 ). Ortalama 10- 14 gün sürer( 30- 33 ). Çoğunlukla foliküler faz süresinin değişkenliği, total siklus süresini değiştiren faktördür(27, 30, 31). Bu fazda overlerde folikül gelişimi olur, gelişen folikül progresif olarak Estradiol salgılar( 27- 33 ). Bu dönemde endometrium proliferatif fazdadır( 33, 27-31 ).

Lüteal faz ise ovülasyondan menstruasyon başına kadar olan süredir( 27-33 ). Rölatif olarak sabittir ve ortalama 14 gündür( 27-33 ). Ovülasyon ile foliküler faz boyunca Estradiol üretiminden sorumlu olan dominant folikül korpus luteuma dönüşür( 28-33 ). Korpus luteum geçici bir endokrin organdır( 28-31 ). Primer olarak Progesteron salgılar( 28-33 ). Daha önceden Estradiol tarafından uyarılmış endometriumu fertilize olmuş ovumun implantasyonu için hazırlar(27-33 ). Endometrium ise bu dönemde sekretuar fazdadır( 27-33 ).

Korpus luteum fonksiyonu lüteal fazın sonunda, ovulasyondan 9- 11 gün sonra azalmaya başlar( 27-28 , 30- 32). Gebelik oluşmaz ve human koriyonik gonadotropin salgılanmaz ise Progesteron ve Estradiol düzeylerinde ani düşüş olur( 27-28 , 30- 32 ). Korpus luteum lütealize uğrayarak ve korpus albicans denen skar dokusuna dönüşür( 33, 27-31 ). Endometrium ise hormonal desteğin kesilmesine bağlı olarak dökülür, menstruasyon başlar ( 27-33 ).



**Şekil 2.** Pitüiter ve overyan hormon düzeyleri, overyan ve endometriyal sikluslar

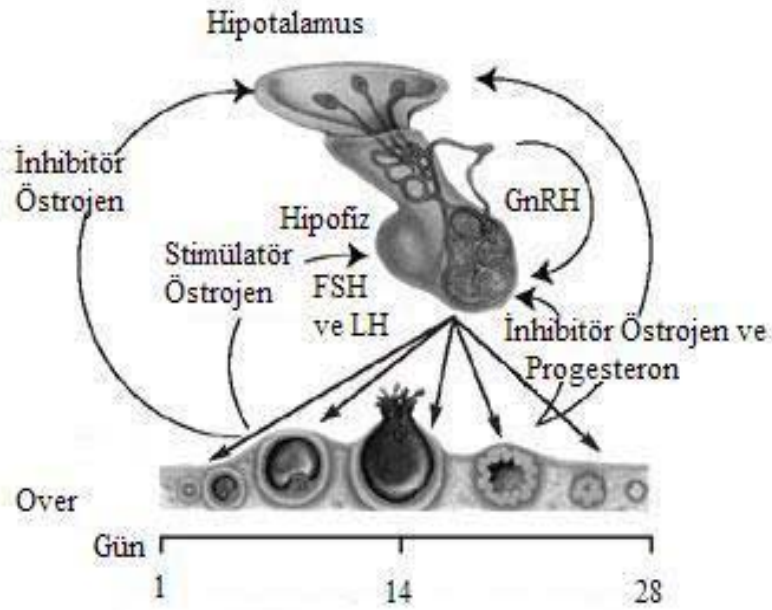
### 2.1. Siklusun Nöroendokrin Kontrolü

Doğurgan olarak aktif çağdaki kadınlardaki seksüel siklusun nöroendokrin düzenlenmesinde; hipotalamus, hipofiz ve over hormonlarının sekresyonları karmaşık pozitif ve negatif feedback mekanizmaları rol oynamaktadır( 27-35 ).

Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan GnRH, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla hipofiz ön lobuna taşınır. GnRH etkisiyle hipofizin bazofilik gonadotrop hücrelerinden glikoprotein yapısındaki gonadotropinler ( FSH ve LH ) salgılanır( 27-35 ).

FSH overlerdeki primordiyal foliküllerin büyümesini ve Graaf folikülü olarak gelişmesini sağlar. Her overyan siklusta, salgılanan FSH miktarına bağlı olarak overlerdeki 10- 20 kadar primordiyal folikül uyarılır ve primer folikül adını alır. Ancak bunlardan genellikle bir tanesi tam olgunluğa ulaşır. Dominans kazanarak gelişmesini sürdüren bu folikül, boyutuyla orantılı, giderek artan miktarlarda Estradiol salgılar. Dolaşımdaki Estradiol düzeyinin yükselmesi, hem diğer primer foliküllerin gelişmesini engeller, hem de hipofiz üzerinde negatif geri bildirim (feedback) etkisi oluşturarak FSH salgılanmasını azaltır. Siklusun ortasına yakın dönemde

yükselmeye devam eden Estradiol düzeyi, hipotalamus-hipofiz üzerine bu kez pozitif geri bildirim etkisi gösterir. Bu iki yönde çalışır: Birincisi Estradiolün hipotalamus üzerindeki uzun süreli geri bildirim etkisiyle daha fazla GnRH salgılanır ve pik oluşur, ikincisi ise hipofiz üzerindeki kısa süreli geri bildirim etkisiyle hücreler GnRH'a daha duyarlı hale gelir. Bu iki uyarı ani dalgalanmaya ve hipofizden en üst düzeyde LH ve daha düşük düzeyde FSH salgılanmasına yol açar. Bu artan FSH ve LH etkisiyle Graaf folikülü tam olgunluğa erişir. Pikten sonra 16- 24 saat içinde ovülasyon oluşur. Folikül, ovülasyonu izleyen dönemde Progesteron salgılayan korpus luteuma dönüşür. Ovülasyon sonrası döllenme meydana gelmemişse endometriyuma hormonal destek sağlayan Estradiol ve Progesteron düzeyleri azalır. Buna bağlı olarak FSH üretimindeki negatif inhibisyon kalkar ve tüm siklus yeniden başlar( 27-36 ).



Şekil 2. Hipotalamo- hipofizer-ovaryan aks

### **2.1.1. Hipotalamus, GnRH Salınımı ve Kontrol Mekanizması**

Hipotalamus, beynin üçüncü ventrikülünün tabanını ve kısmen yan duvarlarını oluşturan, diensefalonun bir parçasıdır. İçindeki peptiderjik nöral hücreler, hem nöron hem endokrin bez özellikleri taşırlar. Hipotalamustaki arkuat nükleusta puls jeneratörü -sinyal üretici- bulunur ve yüksek konsantrasyonda GnRH nöronları içerir. Peptid yapısındaki GnRH burada üretilir ( 27- 35 ). GnRH yarılanma ömrü 2- 4 dakikadır. Nöral saat tarafından belirlenen frekanslarda (650- 120 dakikalık aralıklarla), pulsatil olarak salgılanır. overyan siklusun her bir fazında GnRH pulslarının frekansı farklıdır. Hormon salınımının aralıklı ve pulsatil oluşu normal ovulatuvar menstrüel siklusun devam etmesi ve overyan steroid üretimi için gereklidir ( 27-35 ). GnRH salınımının (örn. puls frekansı) zamanlamasını düzenleyen kesin mekanizma net değildir. GnRH salınımı intrinsik mekanizmalar (gonadotropinlerin ve seks hormonlarının pozitif ya da negatif geribildirim etkileri) ve opioid, katekolamin ve GABAerjik nöronların sinaptik inputlarının karşılıklı etkileşimi ile regüle olur. GnRH pulslarının frekansı, overyan siklusun farklı fazlarında değişmektedir. Overyan steroidler, primer olarak Progesteron, GnRH salınım frekansını etkiler. Bazı GnRH hücreleri immünreaktif steroid reseptörleri içerir. GnRH nöronları ile sinaps yapan bazı sinir hücrelerinde steroid reseptörleri vardır ve komşu glial hücreler de Östrojen ve Progesteron reseptörleri içerebilir. Steroidler bu yüzden direkt ve indirekt olarak GnRH nöronal fonksiyonu düzenlerler( 27- 36 ).

### **2.1.2. Hipofiz, Gonadotropin Salınımı ve Kontrol Mekanizması**

Hipofiz beyin tabanında “sella Turcica”ya yerleşmiş, hipotalamusla ince bir bağlantısı olan endokrin bir bezdir. Hipofiz sapında bulunan, akım yönü hipotalamustan hipofize doğru olan bir portal sistem ile GnRH hipofizin ön kısmına gelir( 27-35 ).

GnRH salgısı, gonadotropinlerin (FSH ve LH) sentez ve salınımının kontrolünde önemlidir ( 27-35 ). Gonadotropin sekresyonlarının frekans ve amplitüdlerinin regülasyonunda, östrojenler primer olarak hipofiz üzerinde gonadotropin pulslarının amplitüdünü kontrol ederek ve hipotalamus tarafından sentezlenen GnRH pulslarının amplitüdlere katkıda bulunarak etki ederler( 27-35 ).

### **2.1.3. Overler, Gonadal Steroid Salınımı ve Kontrol Mekanizması**

Pubertede her overde yaklaşık 300.000 primordiyal folikül bulunur. Menopoza kadar, her ay bunların 10- 20 tanesi olgunlaşmaya başlar ve kadın cinsiyet hormonları olan Estradiol ve Progesteron salgılar. Bu hormonların, başta memeler, fallop tüpleri, uterus ve vajina olmak üzere birçok vücut dokusu üzerine etkisi vardır. Overler kadın cinsiyet hormonlarının yanı

sıra çok az miktarda androjen de üretir( 27-35 ). FSH'a cevap olarak overde primordial foliküller büyür, diferansiye olur ve artan miktarlarda Estradiol salgılar. Estradiol seviyesi, folikül boyutundaki büyümeye ve granüloza hücre sayısındaki artmaya paralel olarak yükselir. Yükselen Estradiol düzeyleri hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif geribildirim etki yaparak salınan LH ve FSH miktarının azalmasına neden olur. Estradiolün bu negatif geribildirim etki ile periferik FSH sekresyonunu baskılanarak foliküllerde androjenik mikroçevre oluşturur ve dominant folikül hariç diğer foliküller atreziye gider. Daha fazla FSH reseptörüne sahip olan ve daha yüksek konsantrasyonda Estradiol üreten dominant folikül bu sayede FSH düzeyindeki azalmaya rağmen büyümesini sürdürür. FSH ve LH birlikte dominant folikülün geç foliküler dönemde olgunlaşmasını sağlar(27-35 ).

Midsiklusta, serum Estradiol ortalama 36 saat boyunca eşik düzeyin (150- 200 pg/ml) üzerine çıkar. Bu uzun süreli Estradiol yükselmesi gonadotropin salınımını inhibe etmeyip, aksine hipofizde kısa pozitif geribildirim etki ile preovulatuvar LH ve FSH yükselişini başlatır. LH düzeyi foliküler ve lüteal fazlar boyunca benzerken, frekans ve amplitüdü iki faz boyunca oldukça farklıdır. Siklus ortasındaki LH piki ile folikül rüptüre olur ve ovülasyon gerçekleşir( 27-35 ). Rüptüre folikül hücreleri bu dönemde lüteinize olarak korpus luteuma dönüşür. Lüteal fonksiyon LH varlığına bağımlıdır. LH etkisiyle korpus luteumdan büyük miktarda Progesteron ve az miktarda Estradiol sentezlenir( 27-35 ).

Östradiolün ve progesteronun sinerjistik etki ile FSH salınımını baskılamaları ile FSH'nın tüm siklustaki en düşük seviyelere inmesi lüteal fazda folikülogenezin başlamasını engeller. Hamilelik oluşmaz ise LH sekresyonu devam etmez. Korpus luteum ise 12- 16 gün içinde geriler. Buna bağlı olarak Estradiol ve Progesteron seviyeleri düşer ve menstruasyon oluşur. Menstruasyondan hemen önce FSH'daki artış, bir sonraki siklusta gelişecek oositlerin maturasyonunu başlatır( 27-35 ).

#### **2.1.4. Endometriyal Siklus**

Östradiol ve progesteronun etkisiyle hazırlanan endometriyumun periyodik olarak dökülmesine menstruasyon denir. Genelde 22- 35 günlük -ortalama 28 gün- aralıklarla ve 1- 8 gün -ortalama 5 gün- devam eder. Birinci gün, menstrüasyonun başladığı gündür. Kanamanın bitmesi ile endometrium Estradiol etkisiyle proliferer olur. 28 günlük siklusun 12- 14. günleri arasında ovülasyon, olur. Ovülasyon sonrasında proliferer olmuş endometrium Progesteronun etkisiyle sekretuvar faza geçer. Döllenme olmaz ise korpus luteum regrese olarak korpus albikansa dönüşür. Estradiol ve Progesteronun çekilmesi ile iskemiye uğrayan endometrium dökülür( 27-35 ).

### 2.1.5. Ovülasyonun Saptanması

Ovülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği, artmış lüteal faz Progesteron düzeyi, bifazik bazal vücut ısısı takibi, idrarda LH artışının saptanması, sekretuvar endometriyal biyopsi sonucu, menstrüel siklus boyunca servikal mukus sekresyonunda meydana gelen değişiklikler ve foliküler monitorizasyon gibi çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir. Mid lüteal serum Progesteron analizi kolay, ucuz ve güvenilirdir. Siklusun 21'inci gününde ölçülen serum Progesteron düzeyinin 15nmol/ L (5ng/ ml) olması ovülasyonun gerçekleşmiş olduğunun biyokimyasal kanıtıdır. Bazal vücut ısısının takibi ovülasyon saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Yumurtlama olduktan sonra lüteal fazda salgılanan Progesteronun etkisiyle vücut ısısında önce kısa süreli hafif bir düşme hemen sonrasında birkaç diziyemlik yükselme meydana gelir. Bu ısı artışı olduktan sonra Progesteron salgısının devam ettiği dönem boyunca ısı yüksek kalır ve adet oluşmasına yakın düşmeye başlar. Ancak gerek yöntemin zor uygulanırlığı, gerekse ateş, yorgunluk, uykusuzluk gibi etkenlere bağlı olarak vücut ısısının değişkenlik göstermesi nedeniyle bu yöntem ovülasyonun belirlenmesinde çok tercih edilmez( 35 ).



## 2.2. Östrojen

Östrojenler androstenedion veya testosterondan, A halkasının aromatzasyonu ile sentezlenirler. Reaksiyon sitokrom P450 monooksijenaz enzim kompleksi tarafından birçok dokuda (overyan granüloza hücrelerinde, testiküler Sertoli ve Leydig hücrelerinde, adipoz stromada, plasental sinsisyotrofoblastlarda, preimplantation blastokistlerde, kemik, çeşitli beyin bölgelerinde) katalizlenir( 32, 33, 37 ).

İnsanlardaki en potent östrojen 17  $\beta$  –Estradiol ( E<sub>2</sub> )’dür, bunu östron (E1) ve östriol (E3) izlemektedir. Premenopozal kadında dolaşımdaki östrojenin ana kaynağı overler olup, ana sekresyon ürünü Estradioldür( 27-35, 37 ).

### 2.2.1. Östrojenin Fizyolojik Etkileri

Pubertal değişiklerde ve sekonder seksüel karakterlerinin gelişiminde etkilidir. Overde foliküllerin gelişimini artırır. Vajina, uterus ve fallop tüplerinin büyüme ve gelişmesine, meme büyümesine, vücut kontürlerinin biçimlenmesine, iskelet yapısının şekillenmesine, uzun kemiklerin pubertedeki ani büyümesi ve epifizlerin kapanmasına, aksiler ve pubik kılların büyümesine, genital bölgenin pigmentasyonuna neden olur. Tuba uterinaların proliferasyon ve diferensiyasyonu stimüle ederken motilitesini de artırır. Miyometriumda ritmik kontraksiyonları artırır. Gebelikte uterustaki büyüme, öncelikle östrojene bağlıdır. Gebelikte ilk trimester sonrası meme başı ve areolanın pigmentasyonuna neden olur. Memelerde duktus gelişimini sağlarlar. Serviksin müsküler yapıda olmayan dokuları da östrojenden etkilenir ve serviks yumuşar ve epitelden mukus salgılanır. Servikal mukusu, miktarını ve su içeriğini artırarak daha ince, akışkan ve alkali yaparlar. Vajinal epitel östrojen etkisi ile kornifiye olur, kat sayısı ve glikojen içeriği artar. Vajina ortamının asiditesinin düzenlenmesinden de sorumludur. Vajinada damarlanmayı artırır ve progesteronlarla birlikte kas tonusunu sağlar. Libidoyu artırır( 30, 32- 36 ). Endometrium proliferasyonunu sağlarlar, ancak sekresyonun sağlanması için progesterona gereksinim vardır. Östrojen yokluğunda, endometriyum atrofikleşir( 30, 32- 36 ).

### 2.2.2. Östrojenin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Östrojenin -Şizofreni, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi- mental ve nörodejeneratif hastalıkların modülasyonunda, hasar sonrasında nöroprotektif olarak, aksonal büyüme ve sinaptogenezin artırılmasında, periferik sinir rejenerasyonunun stimülasyonunda olumlu etkileri vardır( 38- 47 ). Bellek üzerinde olumlu etkileri vardır ve hippokampusta nöroprotektif özellik gösterirler. Nöroprotektif etkide ve uzun dönem potensiyasyonun

artırılmasında östrojenin hippocampal nöronlara hızlı kalsiyum girişini sağlayarak etkili olduğu gösterilmiştir( 48 ). Yaşlanma, yaşa bağlı hastalıklar (DM, hipertansiyon) ve adrenokortikal steroidlerin aşırı salınımı hipokampusta patolojik bir ortam oluştururken, Estradiol bu parametreleri normale çevirir( 49 ). İnme gibi kronik nörolojik hastalıklarda östrojenin apoE ve reseptörünü (LDL reseptör ilişkili protein) düzenlemesi ile koruyucu etki gösterir( 50 ). Güçlü antioksidan etkisi ile otheregülatuar fonksiyon korunur, A beta üretimi ve nörotoksitesitesi azaltılır, eksitotoksitesite azalır, antiapoptotik faktör bcl2 ekspresyonu artar, mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı aktive olur. Estradiol astrositlerde progesteron sentezini stimüle ederek propriyoseptif davranışın fasilitasyonunda rol oynar( 51 ).

Östrojenin otonomik regülasyonda etkisi olabileceğine dair bir çalışmada Minson ve arkadaşları menstrual siklus sırasında barorefleks duyarlılığındaki değişimleri incelenmiş ve östrojenin yüksek olduğu dönemde barorefleks duyarlılığın arttığını, progesteronun ise bu etkiyi antogonize ettiğini bildirmişlerdir( 52 ). Başka bir çalışmada Şahiner ve arkadaşları tarafından 30'u hormon replasman tedavisi alan 60 postmenopozal kadında sempatik deri yanıtları çalışılmış ve östrojenin spinal kord düzeyindeki sempatik sinir havuzuna belirgin inhibitör etki gösterdiği öne sürülmüştür( 53 ). Estrojen dopamin reseptör sayısını artırarak, santral sinir sistemine dopamin alımını artırır. Bu etkisiyle nöral atrofiyi engeller. Aynı zamanda NO sentezini etkileyerek vaskülarizasyonu artırır. Bu etki mekanizmasıyla, HBS'de periyodik bacak hareketlerini azalttığı öne sürülmektedir( 54 ).

### 2.3. Progesteron

İnsanlardaki en önemli progestindir. Hormonal etkilerinin yanı sıra östrojen, androjen ve diğer adrenal steroidlerin prekürsörüdür. Steroid salgılayan bütün dokularda steroid biyosentezinde önemli bir ara üründür( 37 ). Kadınlarda foliküler fazda ve esas olarak lüteal fazda sentezlenir. Overlerde, testislerde ve adrenalde kolesterolden sentezlenir. Esas olarak korpus luteumdan ve büyük miktarda plasentadan salgılanırlar( 27- 36 ).

Başlıca korpus luteumdan salgılanır ancak gebelik boyunca plasenta tarafından da salgılanır. Progesteron yapımı foliküler fazda 0.9 ng/ml, korpus luteumun en gelişmiş döneminde 18– 20 ng/ml'dir( 28, 31, 35 ). Dolaşımında % 40'ı transkortine, % 50'si albumine bağlıdır, ancak % 1– 2'si serbesttir( 32, 33 ).

#### 2.3.1. Progesteronun Fizyolojik Etkileri

Hedef organlar uterus, memeler ve beyindir. Prolifere olmuş endometriumu olgunlaştırarak sekresyon fazına sokar ve endometriyal östrojen reseptör sayısını azaltır. Progesteron genital organlar ve memeler üzerinde de etkilidir, ancak dokuların aynı anda ya da önceden östrojen ile duyarlılık kazanması gereklidir. Progesteron, östrojenin dokular üzerindeki etkisini düzenler. Vajina epitelinin gelişimini yavaşlatır ve hücreler daha az glikojen içerir. Serviks sekresyonlarını yoğunlaştırarak servikal mukusu kalınlaştırır. Serviks tonusunu artırıcı etkisi vardır. Myometrial hücrelerin uyarılabilirliğini ve oksitosine duyarlılığını azaltarak, gebeliğin devamını sağlar. Memelerin alveolobular gelişimini uyarır, östrojen etkisi ile hazırlanmış duktusların farklılaşmasını, laktasyonda memenin sekretuar fonksiyonunun devamını sağlar. Siklus sonunda Progesterondaki ani azalma menstruasyonu başlatır( 32, 33 ).

#### 2.3.2. Progesteronun Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Progesteron birçok santral sinir sistemi fonksiyonunu etkilemesinin yanı sıra travmatik beyin hasarı ve inme sonrası iyileşmeyi destekleyici ve artırıcı rol oynayabilir. Bu özeliği ile travmatik beyin hasarı ve diğer nöronal hastalıklarda etkin bir tedavi olabilir( 55 ). Deneysel serebral iskemi, travmatik beyin hasarı modellerinde eksojen olarak her iki hormonun verilmesinden sonra sonuçlarda iyileşme bildirilmiştir. Erkeklere hasar döneminde bu hormonların verilmesi ile nöroprotektif etki gözlenmiştir( 38 ). Allepregnenalonun (progesteron metaboliti) beynin rejeneratif özelliğini koruyabileceği ve Alzheimer Hastalığı ve benzer patolojilerde progresyonu düzenleyebileceği düşünülmektedir( 56 ).

Progesteronun nöroprotektif etkisi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır( 57, 58 ). Nöroprotektif etki multifaktöriyeldir; hasarın tipi ve ciddiyetinin yanı sıra hormonun tipi ve

konsantrasyonuna da bağılıdır( 57 ). Membran stabilize edici etkisi ile lipid peroksidasyonunun neden olduğu hasarı azaltır. Nöron hipereksitabilitesini baskılayarak nöronları koruyucu etki gösterir( 59 ). Gebelerde yapılan bir çalışmada, bu etkinin aksine progesteronun nöral aktiviteyi artırabileceği ve nöronal hipereksitabilite mekanizmasıyla HBS semptomlarını artırabileceği bildirilmiştir( 60 ).

Progesteronun, myelin yapımında rol alan protein zero (po) ve periferel miyeloprotein 25 (pmp25) transkripsiyonunu ve sentezini artırarak, miyelinizasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir( 61 ). Leonelli ve arkadaşları tarafından, Streptozosine bağıli diyabetik nöropatide, 1 ay progesteron ve derivelerinin kullanımı ile sinir iletim hızının, termal eşğin, deri innervasyon yoğunluğunun normale dönüşü, Na(+) K(+) ATP'az aktivitesinde düzelme, miyelin proteinlerine ait mRNA düzeylerinde artma gözlenmiş, nöroaktif steroidlerin diabetik nöropatide koruyucu olabileceğini ileri sürülmüştür( 58 ).

Progesterona bağıli olarak normal menstrüel siklusta, ovülasyonla korele olarak bazal vücut ısısında yaklaşık 0.6°C (1°F) artış olur( 33, 62 ). Ancak mekanizması net değildir. Lüteal fazda ve gebelikte solunum merkezlerinin karbondioksite ventilatuvar cevabını artırır ve arteriyel ve alveolar parsiyel karbondioksit basıncını azaltır. Merkezi sinir sistemi üzerinde depresan ve hipnotik etki gösterebilir( 62 ).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 1. Çalışma Grubu

Araştırma örneklemini, polikliniğimize başvuran hastalardan ve Başkent Üniversitesi bünyesinde çalışan sağlık personelinin aşağıdaki dışlama kriterlerine uymayan, doğurganlık döneminde gebe olmayan 381 gönüllü kadın oluşturdu. Bilinen demir eksikliği anemisi, gebelik, polinöropati, kronik böbrek yetmezliği olanlar, oral kontraseptif kullananlar, menopoza dönemindeki kadınlar ve HBS için tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılma konusunda onayı alınmış dışlama ölçütlerini karşılamayan gönüllü kadınlardan oluşan gruba yüz yüze görüşmeyle demografik değerlendirme formu doldurtuldu. Bu gruba UHBSÇG tarafından oluşturulan HBS tanı kriterleri ( Tablo 1 ) soruldu. Demografik değerlendirme formu verilen ve HBS tanı kriterleri sorgulanan 381 kişilik bu gruptan 54 kişi HBS tanı kriterlerini karşılıyordu.

Tanı kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayı alınan 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanlara hasta değerlendirme formu doldurtuldu. Menstrual siklusun 3. 13. ve 23. günlerinde hastalara yüzyüze görüşmeyle UHBSÇG şiddet skalası formu doldurtuldu. Hastaların bir aylık menstrual siklus boyunca uyku kalitesini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için, hastalara PUKİ ve KF-36 anket formu doldurtuldu. Çalışmaya katılan hastaların 44 tanesi kan vermeyi kabul etti. Kan vermeyi kabul edenlerin etyolojik nedenlerini araştırmak için serum TSH, Hemoglobin, Ferritin ve Demir düzeylerine bakıldı. Bu hastaların hormon düzeylerine bakmak için adetlerinin 3. 13. ve 23. günlerinde kan alındı. Ancak adetleri düzensiz olan 8 hastanın adetinin 13. ve 23. günlerini tespit etmek mümkün olmadığından, adetlerinin sadece 3. gününde kan alındı ve bu hasta grubuna adetlerinin sadece 3. gününde HBS çalışma grubu şiddet skalası formu doldurtuldu.

### 2. Kullanılan Değerlendirme ölçekleri

#### 2. 1. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PUKİ, bireyde son bir aylık uyku kalitesi uyku miktarı, uyku bozukluğunun varlığı ve şiddetini değerlendirmemizi sağlayan 19 soru içeren güvenli ve tutarlı bir uyku anketi olup Türk hastalara uyarlaması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır( 63 ). Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşur. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0–3 arasında puanlanır. Puanlama; geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak yapılır.

Ankette sorulan uyku kalitesi degerlendirmesi ise; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak puanlanır. Elde edilen global skor 0 ile 21 arasında değisir. Global skor 5 ve üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu gösterir. Tanısal duyarlılığı %89.6 ve özgüllüğü %86.5'dir( 64, 65 ).

## 2.2. HBS Şiddet Derecelendirme Skalası

Derecelendirme skalası HBS hakkında klinik uzmanlığa sahip UHBSÇĖ'nin üyeleri tarafından önerilen sorulara dayanarak geliştirilmiştir( 66, 67 ). HBS derecelendirme skalasında temel özelliklerin subjektif değerlendirilmesi (skalanın 1' den 3'e kadarki sorular ), hastalığın şiddeti ve sıklığı (skalanın 7 ve 8. soruları) ve bağlantılı uyku problemleri (skalanın 4. ve 5. soruları) gösterilmiştir. Skala aynı zamanda semptomların hastaların ruhsal durumu ve günlük işlevleri üzerindeki etkilerini araştıran sorular da içermektedir (skalanın 9. ve 10. soruları). HBS derecelendirme skalası, 10 sorudan oluşmaktadır. Her bir sorudaki HBS şiddet değerleri, HBS'nin etkisi olmaması (0 puan ) ya da çok şiddetli HBS (4 puan ) olarak derecelendirilir. Böylece tüm skor aralığı 0 ve 40 arasında değişen bir toplam skor elde edilir ( 66, 67 ). (Hastanın aşığıdaki 10 soruda semptomlarını derecelendirmesi istenir. Derecelendirmeler hasta tarafından yapılır; ancak hekim sorular ile ilgili olabilecek her türlü yanlış anlamayı düzeltecek şekilde, hastanın cevaplarını form üzerine işaretlenir) Geçen hafta içerisinde,

1. HBS'nin bacak ve kollarınızda yarattığı rahatsızlığı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?

Çok şiddetli	4
Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Hiçbiri	0

2. HBS semptomlarınız sebebiyle oluşan gezinme ihtiyacınızı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?

Çok şiddetli	4
Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Hiçbiri	0

**3. Gezinmek, HBS'nin kol ve bacaklarınızda yarattığı rahatsızlığı ne oranda geçiriyor?**

Geçirmiyor	4
Az geçiriyor	3
Orta derecede geçiriyor	2
Tam veya tama yakın geçiriyor	1
Geçirilecek HBS semptomu yok	0

**4. HBS semptomları sebebi ile uyku bozukluğunuz ne kadar şiddetli idi?**

Çok şiddetli	4
Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Hiçbiri	0

**5. HBS semptomları sebebi ile gün içinde oluşan yorgunluk ve uykusuzluğunuz ne kadar şiddetli idi?**

Çok şiddetli	4
Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Hiçbiri	0

**6. Genel anlamda HBS'niz ne kadar şiddetli idi?**

Çok şiddetli	4
Şiddetli	3
Orta	2
Hafif	1
Hiçbiri	0

**7. HBS semptomlarınızın sıklığı nedir?**

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

**8. HBS semptomlarınız olduğunda süre olarak ortalama ne kadar şiddetli idi?**

Çok şiddetli (8 saat veya daha fazla)	4
Şiddetli (3.8 saat)	3
Orta (2.3 saat)	2
Hafif (1 saatten az)	1
Hiçbiri	0

9. Genel olarak HBS semptomlarınızın memnuniyet verici bir aile, ev, sosyal, okul veya iş yaşamı sürdürme gibi günlük işlerinizi gerçekleştirme kabiliyetiniz üzerindeki etkisi ne kadar şiddetli idi?

Çok şiddetli 4  
Şiddetli 3  
Orta 2  
Hafif 1  
Hiçbiri 0

10. HBS semptomlarınızdan kaynaklanan öfke, can sıkıntısı, korku, üzüntü ve huzursuzluk gibi ruh hali değişimleriniz ne kadar şiddetli idi?

Çok şiddetli 4  
Şiddetli 3  
Orta 2  
Hafif 1  
Hiçbiri 0

Toplam puan: 0-40

### 2.3. Kısa Form-36

KF-36 yaşam kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın jenerik ölçütlerden biridir ( 68 ). Bu ölçek fiziksel fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ölçek bir kendini değerlendirme ölçeğidir ve hasta tarafından çok kısa sürede doldurabildiği belirtilmektedir ( 69 ). Beş dakika gibi kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ve özür lülükteki küçük değişimleri saptamada varolan diğer ölçeklerden daha duyarlı olması KF-36'nın avantajları arasında sayılmaktadır ( 70 ). Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir ve puanlar 0-100 arasında değişmektedir. 100 puan iyi sağlık durumunu gösterirken, 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir.

### 3. Demografik Veriler

Katılımcıların yaşları 14-53 yıl ( ort. 29,22 ± 7,21 ), vücut kitle indeksleri 14-38 kg/m<sup>2</sup> ( ort. 22,53 ± 3,45 ), adet süresi 2- 10 gün ( ort. 5,47 ± 1,43 ) arasında idi. Hastaların % 57,4'ü evli, kontrol grubunun ise % 52'si evliydi. Katılımcıların eğitim düzeyine göre, % 0,3'ü okur-yazar değildi, % 33,3'ü ilkökul-lise mezunu, % 66,4'ü yüksekokul mezunuydu. Çocuk sayısı 0- 4 (ort 0,72 ± 0,96), düşük sayısı 0- 3 ( ort. 0,14 ± 0,51 ) arasında idi.



Hastaların % 14,6'sının, kontrol grubunun ise % 17' sinin adeti düzensizdi. Alkol kullanım oranı hasta grubunda % 22,2, kontrol grubunda ise % 11,3 idi. Sigara kullanım oranı hasta grubunda % 37, kontrol grubunda ise % 26,6 idi. Kafein kullanım oranı hastalarda % 53,7, kontrol grubunda ise % 38,2 idi. Sigara kullananların % 21,6' sı 10 paket-yıldan fazla, % 35,3' ü 5-10 paket-yıl arasında, %43,1'i 5 paket-yıldan az kullanıyordu. Alkol kullananların % 19,9'si sosyal içiciydi, % 25,3' i haftada bir double, % 15,6' i haftada bir dubleden fazla- üç dubleden az, % 39,2' ı haftada üç dubleden fazla kullanıyordu. Kafein kullananların % 20,2'si haftada bir fincandan fazla, %22,7' si haftada 4-6 fincan, %12' si hergün bir fincan, % 45,1'i hergün bir fincandan fazla kullanıyordu.

#### **4. Hormonal Takip**

48 katılımcıdan 44'ü kan örneği vermeyi kabul etti. Katılımcılardan menstruasyonun 3. gününe denk gelen erken foliküler dönemde, östrojenin pik yaptığı geç foliküler dönemde, siklusun 13. gününde ve progesteronun yüksek olduğu mid lüteal fazın 23. gününde hormon düzeyleri için kan örneği alındı. Siklusun 28 günden uzun veya kısa olduğu durumlarda lüteal faz rölatif olarak sabit (14 gün) olarak kabul edilerek ölçüm yapılacak günler katılımcıya özel belirlendi. Adeti düzensiz olan 8 hastadan sadece adet 3. gününde hormon düzeyleri için kan alındı ve UHBSÇG şiddet skalası formu doldurtuldu. Adeti düzensiz olan hastalardan da, etyolojik nedenleri değerlendirmek amacıyla kan alındı. Kan örnekleri alındığında Hemoglobin, Ferritin ve Demir ve TSH düzeyine de bakıldı. Katılımcıların kan örnekleri sabah aç olarak alındı ve tüm değerler Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında incelendi. Kan örnekleri santrifüjlenerek plazma ve serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri soğuk zincirde saklandı. Örnekler çalışma tamamlandıktan sonra toplu halde çalışıldı. Katılımcıların Hemogram ölçütleri Standard laboratuvar yöntemleriyle analiz edildi. Ferritin ve Demir düzeyleri için Hitachi 904/911/912/917/MODULAR D/MODULAR P otoanalizör kullanıldı. TSH, Estradiol ve Progesteron düzeyi için IMMULITE 2000 analizör kullanıldı. Biyokimya laboratuvarındaki normal Hemoglobin düzeyi 12-16 gr/dl, Ferritin düzeyi 15-150 ngr/ml, demir düzeyi 30-160 mic.gr/dl, TSH düzeyi 0,4-4 mic.IU/mL, Estradiol düzeyi ND-84 pg/mL ( foliküler faz), 34-400 pg/mL ( periovulatuvar faz ), Progesteron düzeyi 0,33-1,2 ng/ mL ( foliküler faz), 0,72-17,8 ng/mL ( luteal faz ) olarak kabul edildi. Östrojen ve progesteron düzeylerindeki siklik değişimler ve ovulasyonu kanıtlayan mid lüteal progesteron artışı 26 katılımcıda gösterildi.

Bu araştırma için Etik Kurul'un onayı alınmıştır. Etik Kurul onay tarihi: 25.08.2009, karar sayısı: B.30.2.BŞK.0.05.05.01/1062

## 5. İstatistiksel İnceleme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, yüzde dağılımı ve frekans analizi kullanıldı. Sayımların karşılaştırılmasında Fisher'in kesin testi ve Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Yaş, VKİ, adet süresi, çocuk sayısı ve düşük sayısı gibi sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılımdan farklı olanlara (  $p < 0.05$ ) Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan verileri değerlendirmek için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

Tekrarlı ölçümler için, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varlığı, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Ölçümler arasında anlamlı fark saptandığında, hangi ölçümlerin bu farklılığı yarattığını bulabilmek için Bonferroni Düzeltmeli ikili Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Parametrik olmayan verilerin korelasyonu için Spearman sıra korelasyonu analizi ve Kendall sıra korelasyonu analizi kullanıldı.

$p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 381 gönüllü kadından 54 tanesi HBS tanı kriterlerini karşılıyordu. HBS tanı kriterlerini karşılayanlar hasta grubu, tanı kriterlerini karşılamayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Hasta grubun yaş ortalaması  $30,92 \pm 7,21$ , kontrol grubun yaş ortalaması ise  $28,93 \pm 7,18$  yıl idi. Hastaların yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama ve standart sapmaları, mesleği ve eğitim durumu gruplara göre Tablo 4’de gösterilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalaması benzerdi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (  $p= 0,113$  )

Hasta ve kontrol gruplarının VKİ’leri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hasta grubunda VKİ 17-38 arasında ( ort.  $22,54 \pm 3,46$  ), kontrol grubunda 14-36 arasında ( ort.  $22,38 \pm 3,32$  ) değişmekteydi. Hasta grubunun % 83,3’ü çalışanlardan oluşmaktaydı. Çalışanlarda, ev hanımı ve öğrencilere göre hastalık daha sık görülüyordu. Eğitim durumu açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 4:** Hastaların demografik özellikleri

	<b>Hasta grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	$30,92 \pm 7,21$	$28,93 \pm 7,18$	0,113
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$22,54 \pm 3,46$	$22,38 \pm 3,32$	0,121
<b>Meslek</b>			0,005*
Ev hanımı	6 (%11,1)	96 (%29,4)	
Çalışan	45 (%83,3)	198 (%60,6)	
Öğrenci	3 (%5,6)	33 (%10,1)	
<b>Eğitim durumu</b>			0,128
Okuryazar değil	0 (%0)	1 (%0,3)	
İlkokul-lise	18 (%33,3)	156 (%47,7)	
Yüksekokul	36 (%66,7)	170 (%52)	

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya n (%) olarak ifade edildi

\*İstatistiksel olarak anlamlı fark

Hasta olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında, yaş, VKİ, eşlik eden sistemik hastalık ( DM, HT, Fibromyalji, Depresyon, Epilepsi, Demir eksikliği anemisi, Tiroid hastalığı), sigara kullanımı, uyku-bulantı-kaşıntı ilacı kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 5)

**Tablo 5:** HBS olanlar ile olmayanların demografik özellikleri, yaş, VKİ, eşlik eden hastalıklar, sigara, alkol, kafein ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		<b>HBS olan grup</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>Demografik özellikler</b>	Yaş (yıl)	30,92±7,21	28,93±7,18	0,113
	VKİ	23,46 ± 4,10	22,38 ±3,32	0,121
<b>Özgeçmiş</b>	DM	2 (%3,7)	7 (%2,1)	0,372
	Hipertansiyon	2 (%3,7)	5 (%1,5)	0,260
	Hipotiroidi	3 (%5,6)	12 (%3,7)	0,359
	Epilepsi	1 (%1,9)	1 (%0,3)	0,264
	Depresyon	2 (%3,7)	4 (%1,2)	0,203
	Demireks.anemisi	0 (%0)	8 (%2,4)	0,291
	Fibromyalji	1 (%1,9)	0 (%0)	0,142
	Sigara kullanımı	20 (%37)	87 (%26,6)	0,080
	Alkol kullanımı	12 (%22,2)	37 (%11,3)	0,028*
	Kafein tüketimi	29 (%53,7)	125 (%38,2)	0,024*
<b>İlaçlar</b>	Uyku ilacı	1 (%1,9)	8 (%2,4)	0,628
	Bulantı ilacı	1 (%1,9)	2 (%0,6)	0,369
	Kaşıntı ilacı	3 (%5,6)	17 (%5,2)	0,559

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edildi

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

\*İstatistiksel olarak anlamlı fark

Medeni durum, adet düzeni, adet süresi, düşük sayısı ve çocuk sayısı açısından değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalığın sigara, alkol ve kafein kullanımı ile ilişkisi araştırıldı. Hasta olanlar ve olmayanlar arasında alkol kullanımı ve kafein kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Alkol ve kafein kullanım oranları hasta olanlarda daha yüksekti. Hastaların sigara, alkol, kafein kullanım oranları Tablo 6'de verilmiştir.

**Tablo 6:** Hastaların sigara, alkol, kafein kullanım oranları

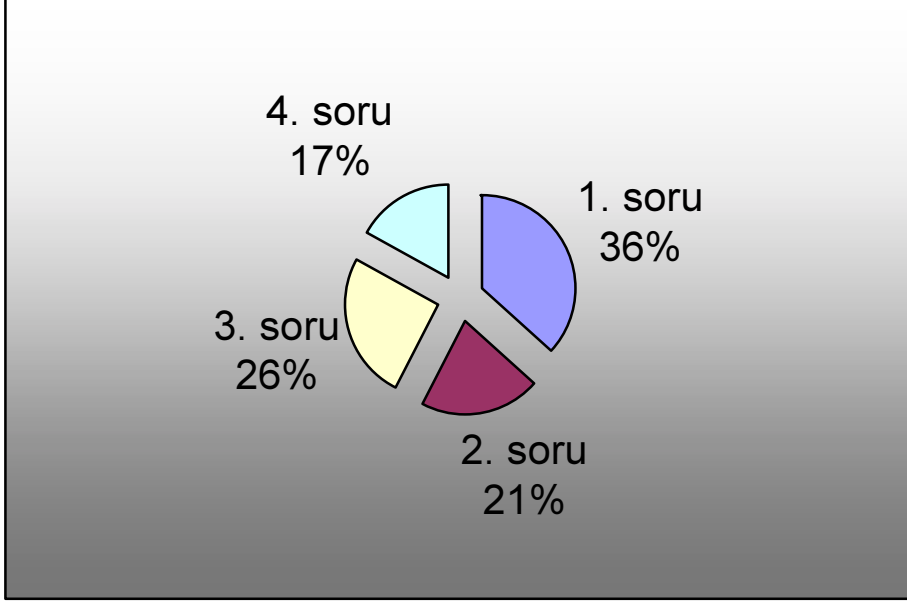
		<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>Sigara</b>	Kullanıyor	20 ( % 37 )	87 ( %26,6)	0,080
	Kullanmıyor	34 ( % 63 )	240 (%73,4)	
<b>Alkol</b>	Kullanıyor	12 ( %22,2)	37 (%11,3)	0,028*
	Kullanmıyor	42 (%77,8)	290 (%88,7)	
<b>Kafein</b>	Kullanıyor	29 (%53,7)	125(%38,2)	0,024*
	Kullanmıyor	25 (%46,3)	202 (%61,8)	

n ( % ) olarak ifade edildi

\*İstatistiksel olarak anlamlı fark

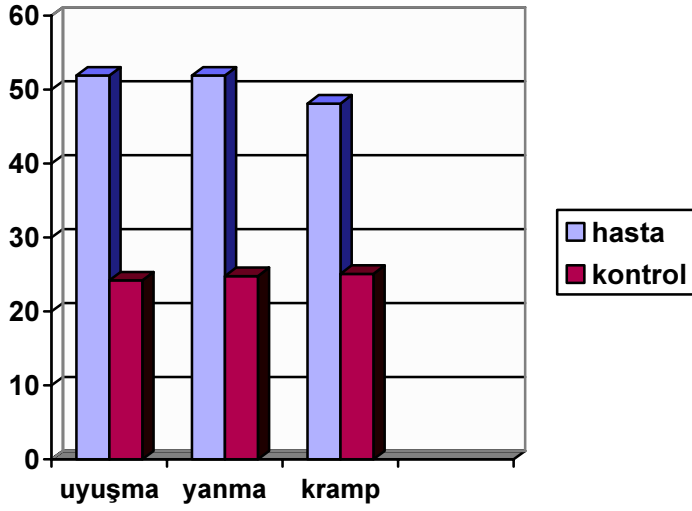
UHBSÇG tanı kriterleri sorgulamasında, evet deme oranı en fazla birinci soruya oldu (cumulative percent=65,9). UHBSÇG tanı kriterlerindeki sorulara evet cevabı verenler Şekil 3’de gösterilmiştir. UHBSÇG tanı kriterlerinin tamamına evet diyerek HBS tanısı alanlar 54 (%14,2) kişiydi.

**Şekil 3:** Sorulara evet deme oranları



Eşlik eden semptomları değerlendirmek için uyuşma, karıncalanma ve kramp gibi semptomlara bakıldı. Hasta olan ve olmayan grupta uyuşma, yanma, kramp gibi semptomların görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Hastaların % 51,9’unda uyuşma, % 51,9’unda yanma ve % 48,1’inde kramp şikayeti vardı ve bu semptomlar hasta grubunda neredeyse iki katı daha sık görülüyordu. (p=0,001) Şekil 4’de eşlik eden semptomların hasta olan ve olmayan gruptaki dağılımı görülmektedir.

**Şekil 4:** Eşlik eden semptomların dağılımı



Hasta olanlarda eşlik eden uyku bozukluğu ve periyodik bacak hareketi sıklığına bakıldı. Periyodik bacak hareketleri hastaların % 61,1 inde vardı. Uyku bozukluğu ise % 53,7 sinde vardı. Periyodik bacak hareketleri olanların % 85,3'ünde uyku kalitesi kötüydü.

HBS şiddet skalasına göre değerlendirilen şiddet düzeyi hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu gruplarla, KF-36 değerlendirmesinin 8 komponentinin ortalaması karşılaştırıldı. Hafif ve çok şiddetli olan gruplar karşılaştırıldığında şiddet düzeyinden en çok etkilenen KF-36 komponentleri fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrıydı. KF-36 komponentlerinden sosyal fonksiyonunun ise hastalık şiddetiyle ilişkisi yoktu. ( Tablo 7)

**Tablo 7:** HBS şiddet düzeyi ve KF-36 ortalamaları arasındaki ilişki\*\*

	HBS şiddet düzeyi	N	Bonferroni düzeltmesi (p)
<b>Fiziksel fonks.</b>	1-10 hafif	9	0,012*
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Fizyolojik rol güçlüğü</b>	1-10 hafif	9	0,005*
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Ağrı</b>	1-10 hafif	9	0,003*
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Genel sağlık</b>	1-10 hafif	9	0,018
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Vitalite</b>	1-10 hafif	9	0,036
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Emosyonel rol güçlüğü</b>	1-10 hafif	9	0,018
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	
<b>Mental sağlık</b>	1-10 hafif	9	0,113
	31-40 çok şiddetli	6	
	Total	15	

N: hasta sayısı

\*: İstatistiksel olarak anlamlı p değeri ( < 0,0125 ) ( Bonferroni düzeltmesi )

\*\* : Diğer gruplar karşılaştırıldığında, şiddet düzeyinden etkilenen SF-36 komponenti olmadığından diğer gruplar tabloya dahil edilmedi.

KF-36 ortalamalarının, HBS şiddet düzeyinin ve uyku kalitesinin karşılaştırıldığı korelasyon çalışmaları sonucu, HBS şiddeti ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki vardı. HBS şiddet düzeyi yüksek olanlarda uyku kalitesi daha kötüydü. (p= 0,031, r=0,290)

KF-36 komponentlerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, vitalite ve ağrı ortalaması ile uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı. Fiziksel

fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, vitalite ve ağrı ortalaması yüksek olanların uyku kalitesi daha iyiydi. HBS semptomlarının başlamasından beri geçen sürenin ortalamasıyla KF-36 ortalaması arasında anlamlı bir ilişki yoktu. ( Tablo 8 )

**Tablo 8:** KF-36 ortalamalarının, HBS şiddetinin, HBS süresinin ve uyku kalitesinin karşılaştırıldığı korelasyon çalışmaları sonuçları

	HBS şiddeti		HBS Süresi		Uyku Kalitesi	
	p	r	p	r	P	r
<b>Fiziksel fonks.</b>	<b>0,043*</b>	-0,489	0,841	0,030	<b>0,040*</b>	-0,293
<b>Fiziksel rol güçlüğü</b>	<b>0,012*</b>	-0,465	0,633	0,071	<b>0,004*</b>	-0,406
<b>Ağrı</b>	<b>0,001*</b>	-0,690	0,554	-0,088	<b>0,001*</b>	-0,462
<b>Genel sağlık</b>	<b>0,030*</b>	-0,529	0,365	-0,134	0,058	-0,276
<b>Vitalite</b>	<b>0,011*</b>	-0,504	0,651	0,067	<b>0,010*</b>	-0,366
<b>Sosyal fonks.</b>	0,065	-0,397	0,238	0,173	0,133	-0,220
<b>Emosyonel rol güçlüğü</b>	<b>0,031*</b>	-0,400	0,663	0,064	0,050	-0,285
<b>Mental sağlık</b>	<b>0,090*</b>	-0,489	0,330	0,144	0,163	-0,205

\*: istatistiksel olarak anlamlı p değeri

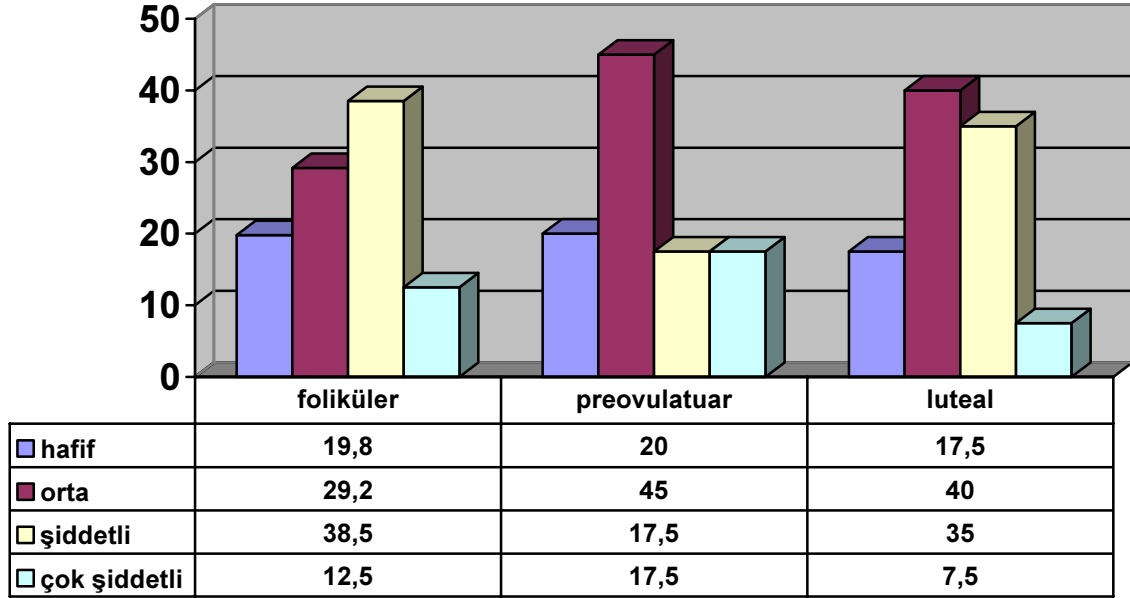
r: korelasyon katsayısı

HBS şiddet skalasına göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Adetin 3. (foliküler evre), 13. (preovulatar evre) ve 23. (luteal evre) günlerinde bu 4 grubun ne kadar sıklıkla görüldüğüne bakıldı. Frekans analizi yapıldı. Tablo 9'da menstrual evrelere göre bu 4 grubun sıklığı



gösterilmiştir. ( Tablo 9) Hastalığın en şiddetli olduğu dönem luteal evreydi ve hastalık genelde orta şiddetteydi.

**Tablo 9:** Menstrual evrelere göre HBS şiddeti



Foliküler, preovulatuvar ve luteal evrelerle laboratuvar değerleri arasında korelasyon değerlendirmesi yapıldı. Adetin 3. gününde bakılan Hemoglobin, mcv, TSH, Demir, Ferritin, Estradiol ve Progesteron düzeyleri şiddet düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Preovulatuvar evrede Estradiol düzeyi ile şiddet düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Luteal evrede Progesteron düzeyi ile şiddet düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Anormal ve normal laboratuvar değerleri olan iki ayrı grupta KF-36 skalası alt komponentleri sayısal ortalamaları karşılaştırıldı. Hemoglobin düzeyi düşük ve normal olanlar arasında KF-36 komponentleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TSH normal ve anormal olanlar arasında fiziksel fonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. TSH düzeyi normal olmayanlarda fiziksel fonksiyon ortalaması düşüktü. Demir düzeyi düşük ve normal olanlar arasında vitalite ve ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Demir düzeyi düşük olanlarda vitalite ve ağrı ortalamaları düşüktü. Ferritin düzeyi düşük ve normal olanlar arasında sosyal fonksiyon ve ağrı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ferritin düzeyi düşük olanların sosyal fonksiyon ve ağrı ortalamaları düşüktü. **Foliküler evrede östrojen ve progesteron düzeyi anormal ve normal olanlar arasında KF-36 komponentleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.** ( Tablo 10 )

**Tablo 10:** Laboratuvar parametrelerinin KF-36 komponentleriyle ilişkileri

		Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol gl	Ağrı	Genel sağlık	Vitalite	Sosyal fonks.	Emosyonel rol gl	Mental sağlık
Hemoglobin	p	0,056	0,458	0,177	0,275	0,115	0,109	0,862	0,316
	r	0,290	0,115	0,207	0,168	0,241	0,245	-0,027	0,155
TSH	p	<b>0,049*</b>	0,058	0,710	0,100	0,980	0,721	0,335	0,440
	r	0,299	0,288	0,058	0,251	0,004	0,055	0,149	0,119
Demir	p	0,078	0,287	<b>0,012*</b>	0,074	<b>0,038*</b>	0,059	0,501	0,267
	r	0,268	0,164	0,377	0,272	0,225	0,286	0,104	0,171
Ferritin	p	0,085	0,129	<b>0,008*</b>	0,215	0,100	<b>0,046*</b>	0,236	0,383
	r	0,186	0,233	0,394	0,047	0,251	0,303	0,182	0,135
Estradiol	p	0,297	0,382	0,239	0,368	0,476	0,559	0,650	0,696
	r	-0,165	-0,138	-0,186	-0,142	-0,113	-0,093	-0,072	-0,062
Progesteron	p	0,068	0,856	0,666	0,419	0,163	0,348	0,101	0,612
	r	-0,285	-0,029	0,069	-0,128	-0,219	-0,149	-0,257	-0,081

\*: istatistiksel olarak anlamlı p değeri

r: korelasyon katsayısı

## TARTIŞMA

HBS kadın popülasyonda oldukça sık görülmektedir. HBS prevalansı üzerine yapılan REST çalışmasında HBS prevalansı kadınlarda erkeklerin iki katı olarak bildirilmiştir. Bu yüzden kadınlarda hormon düzeylerinin HBS şiddeti üzerine etkisini görmek için bu çalışmayı planladık. HBS için tüm standart tanı kriterlerini kullanan toplum tabanlı çalışmalarda, batı sanayi ülkelerinde %5'ten %10' a varan bir prevalans; fakat Asya toplumları için daha düşük bir prevalans bildirilmiştir( 14 ). Högl ve arkadaşlarının yaptığı kadın dominansını gösteren 701 kişilik bir çalışmada, kadınlarda prevalans % 9- % 14,2 arasında bildirilmiştir( 71 ). Taşdemir ve ark. yaptığı, 2111 kişinin dahil edildiği çalışmada, hastalığın kadınlarda erkeklere göre 3,5 katı daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir ( 72 ). Bizim çalışmamızda prevalans % 14, 2 olarak bulundu. Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılan, prevalansının yüksek olmasıydı. Kadınlarda mens, gebelik ve menopoz dönemlerinde demir ve hormonal metabolizma değişiklikleri görülmüştür( 10 ). Yapılan çalışmaların çoğu menopoz ve gebelik dönemine aittir. Biz çalışmamızda, özellikle premenopozal dönemdeki kadınlarda hormonal değişikliklerin hastalığa etkisine baktık. Diğer çalışmalardan farklı olarak, gebe veya postmenopozal dönemdeki kadınları çalışmaya dahil etmedik. Youg Won Cho ve ark. yaptığı 5000 kişilik prevalans çalışmasında, yaşla birlikte hastalığın arttığı, en fazla 50-59 yaşlarında pik yaptığı ve bu yaş grubunda % 9,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir( 73 ). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 20- 52 arasındaydı ( ort.  $30,92 \pm 7,21$  ). Bizim çalışmamızın eksikliği HBS'yi taklit eden durumları ( nöroleptik kullanımına bağlı akatizi, kas ağrı-fasikülasyon sendromu, miyokimi, causalgia-distoni sendromu, ağırlı noktürnal bacak krampları, miyoklonus, hipnik jerkler, anksiyete, depresyon, büyüme ağrıları, ağırlı bacak ve hareketli parmak sendromu, PLMS ) göz ardı etmemektir. Bu yüzden hastalık prevalansı beklenenden yüksek çıkmış olabilir. HBS ile ilgili çalışmalarda Mayıs 2002'den itibaren UHBSÇG'nin önerdiği klinik tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. UHBSÇG, HBS tanısını koymak için 4 temel kriterin varlığının doğrulanmasını ve HBS benzeri durumların dışlanması önermektedir. Ancak yapılan klinik araştırmalarda ve bilimsel çalışmalarda UHBSÇG'nin önerdiği 4 temel kriteri karşılayan hastalara HBS tanısı konulmuş, HBS'yi taklit eden durumlar dikkate alınmamıştır. UHBSÇG HBS tanı kriterleri, HBS'yi taklit eden durumları dışlamak için yeterli gözükmemektedir. Bilimsel araştırmalarda ve klinik çalışmalarda yanlış pozitif olguların çıkarılmasına ihtiyaç vardır( 74 ). Youg Won Cho ve ark. yaptığı prevalans çalışmasında hastalar kesin HBS ve

olası HBS olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların % 7,5'u tanı sorularının tümüne evet cevabı vermesine rağmen sadece % 3,6'sına kesin HBS tanısı konmuştur( 73 ).

Berger ve ark. yaptığı ve 4310 kişinin dahil edildiği bir epidemiyolojik çalışmada, eğitim düzeyi düşük olanlarda HBS sıklığının daha fazla olduğu ve doğum sayısı ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir( 74 ). Bizim çalışmamızda doğum sayısı ve eğitim düzeyinin hastalık sıklığıyla ilişkisi bulunamadı. Lavigne ve ark. yaptıkları 2019 kişilik çalışmada sigara içenler ile içmeyenler arasında HBS prevalansı açısından fark bulunmamıştır( 75 ). Ancak ülkemizde yapılan 3234 kişilik bir çalışmada HBS'nin sigara içenlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir( 76 ). Hadjigeorgiou ve ark. yaptığı 3033 kişilik bir çalışmada sigara, alkol ve kahve kullanımıyla hastalık sıklığı arasında ilişki gösterilememiştir( 77 ). Bizim çalışmamızda hastalık sıklığıyla sigara kullanımı arasında ilişki bulunamadı. Ancak alkol ve kahve kullanım oranları hasta grubunda daha fazlaydı. HBS semptomları kaşıntı, bulantı ve uyku ilaçlarının kullanımıyla artabilir( 78 ). Ancak bizim çalışmamızda hastalık sıklığıyla uyku, bulantı ve kaşıntı ilacı kullanımı arasında ilişki yoktu.

Yong Won Cho ve ark. yaptığı 5000 kişilik bir epidemiyolojik çalışmada, iş durumuna göre hastalık oranları ev hanımlarında % 8,1, öğrencilerde % 6,6, çalışanlarda % 6- 9,5 olarak bildirilmiştir( 73 ). Bizim çalışmamızda çalışanlarda, ev hanımı ve öğrencilere göre hastalık daha sık görülüyordu. Hastaların %83,3'ü çalışanlardan oluşuyordu. Bu değer çok yüksek olmasının nedeni, çalışmaya alınan grubun büyük bir oranının ( % 63,8 ) çalışanlardan oluşmasıydı. Kalp hastalığı, Fibromyalji, Üremi, DM, Anemi, Depresyon, Hipertansiyon, Osteoartrit, RA gibi kronik hastalıklarda HBS insidansı artmaktadır(11, 14, 79, 80, 81 ). Bizim çalışmamızda HBS sıklığı kronik hastalık varlığında artmamıştı. Ancak örneklemimizi oluşturan grubun yaş ortalamasının düşük olması nedeniyle, kalp hastalığı, üremi, DM, anemi, hipertansiyon, osteoartrit gibi kronik hastalıkların oranı azdı.

Allen ve ark. yaptığı, 16202 kişinin katıldığı REST çalışmasında, HBS semptomlarının oranı; duyuşal semptomlar için %88, uykuya ilişkili semptomlar için %75, günlük aktivitelerdeki sıkıntı için %55, hareketi etkileyen semptomlar için %37 ve duyuşal durum sıkıntıları için %26 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %75'ten fazlası, en az 1 tane uykuya ilişkili semptom bildirmiştir. HBS'nin duyuşal ve motor anormalliklerinin sonucunda uykuya dalma problemleri ve yetersiz uyku saati nedeniyle uyku kalitesi bozulmuştur. Bu durum gündüzdeki aktiviteleri ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemiştir( 14 ). Bizim çalışmamızda da, hasta olan ve olmayan grupta uyuşma, yanma, kramp gibi duyuşal semptomlar hasta grubunda neredeyse iki katı daha sık görülüyordu. HBS'nin hastalarca tanımlanan çoğu semptomu uyku kalitesini etkilemektedir( 11 ). Gwendolyn ve ark. yaptığı

95 kişilik bir çalışmada, uyku kalitesiyle, periyodik bacak hareketleri sıklığı ve süresi arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir( 82 ).

Bizim çalışmamızda, hastalığa eşlik eden uyku bozukluğu ve periyodik bacak hareketi sıklığına bakıldı. Periyodik bacak hareketleri hastaların % 61,1 inde vardı. Uyku bozukluğu ise % 53,7 sinde vardı. Periyodik bacak hareketleri olanların % 85,3'ünde uyku kalitesi kötüydü.

HBS şiddetinin sadece uyku kalitesini değil, aynı zamanda yaşam kalitesini, sosyal fonksiyonu ve emosyonel iyilik halini de etkilediği bildirilmiştir( 81 ). Biz, diğer çalışmalara göre daha genç bir yaş grubunda hastalığın uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirdik. HBS şiddeti ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki saptandı. HBS şiddet düzeyi yüksek olanlarda uyku kalitesi daha kötüydü. McCrink ve ark. 16 202 kişilik grupta yaptıkları uluslar arası çalışmada, semptomların özellikle geceleri daha şiddetli olduğunu, hastalık şiddetinin uyku kalitesini ve günlük yaşamı etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca 991 hastaya KF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulamışlardır. Hastalık şiddeti arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğunu gözlemlemişlerdir( 83 ). Bizim çalışmamızda bazı yaşam kalitesi ölçekleri bozulmuştu. Şiddet düzeyinden en çok etkilenen parametreler fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrıydı. KF-36 komponentlerinden sosyal fonksiyonunun ise hastalık şiddetiyle ilişkisi bulunamadı. Ayrıca uyku kalitesiyle de bazı yaşam kalitesi ölçekleri arasında ilişki vardı. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, vitalite ve ağrı ortalaması yüksek olanların uyku kalitesi daha iyi bulunmuştu. McCrink ve ark. yaptığı çalışmada, hastalık süresi 6-10 yıl olanlarda en çok vitalitenin bozulduğu, 10 yılın üzerinde ise en çok fiziksel fonksiyonun etkilendiği bildirilmiştir( 83 ). Bizim çalışmamızda hastalık süresinin KF-36 yaşam kalitesi ölçeklerini etkilemediği gözlemlendi. Ancak, hastalık süresinin ortalaması diğer çalışmalara göre düşüktü ve ortalama 30,3 aydı.

Literatürde hastalığın menstrüal siklusun hangi evresinde daha şiddetli olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Çalışmamızda mens dönemindeki kadınlarda hastalığın, menstrüel siklusun özellikle hangi evresini etkilediğini araştırdık. Luteal evrede hastalığın daha şiddetli olduğunu gözlemledik. Bu açıdan bizim çalışmamız ileride yapılacak çalışmalar için örnek teşkil edebilir.

Sikandar ve ark. yaptığı, 271 gebenin dahil edildiği çalışmada, hemoglobin düzeyi düşük olanlarda normal olanlara göre hastalık sıklığı değişmiyordu( 84 ). Üç yüz iki hastanın 18 aylık periyotta takip edildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık 1/3'ünün ferritin düzeyi düşüktü ve ferritin düzeyi düşük olanlarda hastalık şiddeti fazlaydı( 85 ). Özellikle 2.

trimesterde artan gebelik ilişkili hormonların ( östrojen, progesteron, PRL ) HBS semptomlarının oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir( 84 ).

Tunç ve ark. yaptığı, 146 gebenin dahil edildiği bir çalışmada, hemoglobin dışında diğer anemi parametrelerinin ( demir, ferritin ) genelde normal olduğu ve HBS sıklığını etkilemediği vurgulanmıştır. Gebelerde daha çok progesteron ve prolaktin suçlanmıştır( 60 ). Ancak yapılan bazı çalışmalarda, özellikle 3. trimesterde artmış estradiol düzeyleriyle HBS sıklığı arasında bir ilişki bildirilmiştir( 5, 6 ). Bizim çalışmamızda Hemoglobin, TSH, Demir, Ferritin, Estradiol ve Progesteron düzeyiyle, hastalık sıklığı arasında hiçbir ilişki bulunamadı. Postmenopozal dönemdeki 402 hastanın katıldığı bir çalışmada, hormon düzeylerinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için yaşam memnuniyet anketi kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda estradiol düzeyi arttıkça, yaşam kalitesinin azaldığı bildirilmiştir( 86 ). Bizim çalışmamızda anormal ve normal laboratuvar değerleri olan iki ayrı grupta KF-36 yaşam kalitesi parametreleri karşılaştırıldı. Bu çalışmaların sonucunda TSH düzeyi normal olmayanlarda fiziksel fonksiyon ortalaması düşüktü. Demir düzeyi düşük olanlarda vitalite ve ağrı ortalamaları düşüktü. Ferritin düzeyi düşük olanların sosyal fonksiyon ve ağrı ortalamaları düşüktü. Ancak hemoglobin, östrojen ve progesteron düzeyleri yaşam kalitesi ölçeklerini hiçbir şekilde etkilemiyordu.

## SONUÇLAR

1. HBS prevelansı çok değişkendir. Tamamiyle subjektif değerlendirmeye dayanan ve sadece 4 tanısal sorudan oluşan tanı kriterlerinin HBS tanısı için yeterli olmaması prevelansı etkilemiştir. Kesin tanı için HBS benzeri durumların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Tanı için yeni kriterlere ihtiyaç vardır.

2. HBS daha çok kadınları etkilemektedir. Gebelik ve menopoz dönemine ait çalışmalar çok olmasına rağmen mens dönemine ait çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bizim çalışmamızı farklı kılan, sadece mens dönemine ait kadınların çalışmaya dahil edilmesidir.

3. Bizim çalışmamızda hormon düzeylerinin hastalık şiddetine etkisi yoktu. Ancak hormonların hastalık şiddetini ne kadar etkilediği konusunda yeterli veri yoktur. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Çalışmamızda mens dönemindeki kadınlarda hastalığın, menstrüel siklusun özellikle hangi evresini etkilediğini araştırdık. Luteal evrede hastalığın daha şiddetli olduğunu gördük. Ancak hastalığın menstrual siklusla ilişkisini gösteren başka bir çalışma yoktur.

5. HBS'li hastalarda uyku kalitesi önemli ölçüde bozulmaktadır. Uyku kalitesi özellikle uyuşma, yanma, kramp gibi duyuşal semptomlar ve periyodik bacak hareketleri nedeniyle bozulmaktadır. Bizim çalışmamızda duyuşal semptomları ve periyodik bacak hareketlerinin uyku üzerine belirgin etkisi vardı.

6. Çalışmamızda HBS şiddetiyle, uyku ve yaşam kalitesi arasında ilişki vardı. Hormon düzeylerinin de fiziksel fonksiyon, vitalite, ağrı ve sosyal fonksiyon gibi yaşam kalitesi ölçeklerini değiştirdiğini gösterdik. Yaşam kalitesini en çok etkileyen etkenin ne olduğunu bilmiyoruz.

7. Preovulatar evrede Estradiol düzeyi ile şiddet düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

8. Luteal evrede Progesteron düzeyi ile şiddeti düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

9. Foliküler evrede östrojen ve progesteron düzeyi anormal ve normal olanlar arasında KF-36 komponentleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

10. Hemoglobin düzeyi düşük ve normal olanlar arasında KF-36 komponentleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

## **KAYNAKLAR**

1. G.Benbir, D. Kaynak, H. Kaynak, Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, Türk Nöroloji Dergisi 2004, cilt :10, sayđ 2, 117-123)
2. RLS Medical Bulletin 2005
3. Turjanski N, Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. Neurology 1999;52:932-937
4. Sun ER, Iron and restless legs syndrome. Sleep 1998; 21(4): 371-377
5. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. Neurology 2004;63:1065-1069
6. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M, Pollmacher T. Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. Sleep 2009; 32(2):169-174
7. Suzuki K, Ohida T, Sone T, et al. The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. Sleep 2003;26(6):673-677
8. Allen RP, Abetz L, Washburn T, Earley CJ. The impact of restless legs syndrome(RLS) on sleep and cognitive function. Eur J Neurol. 2002;9(suppl 2):50
9. Vidya Krishnan, Nancy A. Collop. Gender differences in sleep disorders. Curr Opin Pulm Med 12:383-389
10. Imad Ghorayeb, Bernard Bioulac, Cedric Scribans, François Tison. Perceived severity of restless legs syndrome across the female life cycle. Sleep Medicine 9 (2008) 799-802
11. Claudia Trenkalder, Walter Paulus, Arthur S Walters. Restless Legs syndrome. Lancet Neurol 2005; 4: 465-475
12. W. Hening, A. Walters, R.P. Allen. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome in a primary care population: the REST primary care study. Sleep Medicine 5 (2004) 237-246
13. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000;160:2137-41
14. Richard P. Allen, Arthur S. Walters, J. Montplaisir. Restless Legs syndrome Prevelans and Impact. REST General Population Study. Archives of Internal Medicine. 2005; vol165, 1286-1292.
15. Sudhansu Chokroverty. Restless Legs syndrome. Sleep Disorders. Neurology In Clinical Practice The Neuroloical Disorders.Third Edition. Chapter 72; 1799-1801



16. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 876–85.
17. S.K. Weiland, Iron metabolism and the risk of Restless Legs Syndrome in an elderly general population .The MEMO study, *J Neurol*, 2002, 249; 1195-1199)
18. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:154-58
19. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med.* 2001;2:239-242
20. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004;26:925-935
21. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new Standard criteria. *Mov Disord* 1997;12: 61-65
22. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13
23. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:669-73
24. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26:819-21.
25. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-79
26. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22:961-68
27. Oral E, Kumbak B. Normal menstrüel siklus folikülogenez- ovulasyon- menstruasyon. *Jinekoloji* (Beksaç M S, ed). 1'inci baskı. Ankara. Vol. 1, 78- 94, 2006.
28. Ünlü C, Berker B. Adet siklusu. *Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite* (Çolgar U, ed). 1. baskı. İstanbul. 9- 19, 2006.

29. Bourgeois EF, Mullin PA, Veljovich DS. Menstrual cycle and dysfunction. *Obstetrics and gynecology recall* (Bourgeois EF, ed). First edition. Baltimore. 318- 329, 1997
30. Palter SF, Olive DV. Üreme fizyolojisi. *Novak Jinekoloji*. (Erk A, ed). 13.'cü baskı. İstanbul. 149-172, 2004
31. Regulation of menstrual cycle. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (Soeroff L, Fritz MA, eds.). Seventh edition. Philadelphia. 187- 231, 2005
32. Female physiology before pregnancy and female organs. *Guyton and Hall: Textbook of medical physiology*. (Guyton AC, Hall JE, eds). 11th edition. 1011- 1015, 2005
33. Hormones and Hormone Antagonists.57. Estrogens and Progestins. Section XII. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Brunnton LL, Lazo JS, Parker KL eds). 11th Edition. McGraw Hill. 1541-1572, 2006
34. Vardar G. Menstrüel siklus. *Klinik bilimlere giriş IX.1*. baskı. Ankara. 233- 247, 1997
35. Şatıroğlu H. Hipotalamus- hipofiz- over hormonları.253- 259, 1997.
36. (<http://www.saglik.gov.tr/extras/aileplanreh/bolum6.pdf>) Erişim tarihi 1/ 10/2008.
37. Golfien A. The gonadal hormones & inhibitors. *Basic & clinical pharmacology* (Katzung BG, ed). 7th edition. Stamford, Connecticut. McGraw Hill. 653- 683, 1998
38. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* 17: 367–388, 2000.
39. Murashov AK, Islamov RR, McMurray RJ, Pak ES, Weider DA. Estrogen increases retrograde labeling of motoneurons: evidence of a non genomic mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: 320-326, 2004.
40. Toran-Allerand CD, Singh M, and Setalo G Jr. Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. *Front Neuroendocrinol* 20: 97–121, 1999
41. Tanzer L, Sengelaub DR, and Jones KJ. Estrogen receptor expression in the facial nucleus of adult hamsters: does axotomy recapitulate development? *J Neurobiol* 39: 438–446, 1999
42. Islamov RR, Hendricks WA, Katwa LC, McMurray RJ, Pak ES, Spanier NS, and Murashov AK. Effect of 17<sub>β</sub>-estradiol on gene expression in lumbar spinal cord following sciatic nerve crush injury in ovariectomized mice. *Brain Res* 966: 65–75, 2003.
43. Islamov RR, Hendricks WA, Jones RJ, Lyall GJ, Spanier NS, and Murashov AK. 17<sub>β</sub>-Estradiol stimulates regeneration of sciatic nerve in female mice. *Brain Res* 943: 283–286, 2002.
44. Dhandapani K and Brann D. Protective effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the brain. *Biol Reprod* 67: 1379–1385, 2002.

45. Cyr M, Calon F, Morissette M, Grandbois M, Di Paolo T, and Callier S. Drugs with estrogen-like potency and brain activity: potential therapeutic application for the CNS. *Curr Pharm Des* 6: 1287–1312, 2000.
46. Culmsee C, Vedder H, Ravati A, Junker V, Otto D, Ahlemeyer B, Krieg JC, Rieglstein J. Neuroprotection by estrogens in a mouse model of focal cerebral ischemia and in cultured neurons: evidence for a receptor-independent antioxidative mechanism. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 1263–1269, 1999.
47. Beyer C and Karolczak M. Estrogenic stimulation of neurite growth in midbrain dopaminergic neurons depends on cAMP/protein kinase A signalling. *J Neurosci Res* 59: 107–116, 2000.
48. Sarkar SN, Huang RQ, Logan SM, Yi KD, Dillon GH, Simpkins JW. Estrogens directly potentiate neuronal L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 30 105(39): 15148-15153, 2008.
49. González C, Díaz F, Alonso A. Neuroprotective effects of estrogens: cross-talk between estrogen and intracellular insulin signalling. *Infect Disord Drug Targets*. Mar 8(1): 65-67, 2008.
50. Struble RG, Cady C, Nathan BP, McAsey M. Apolipoprotein E may be a critical factor in hormone therapy neuroprotection. *Front Biosci* May 1;13: 5387-5405, 2008.
51. Micevych PE, Chaban V, Ogi J, Dewing P, Lu JK, Sinchak K: Estradiol stimulates progesterone synthesis in hypothalamic astrocyte cultures. *Endocrinology* 148: 782–789, 2007.
52. Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation*. 101: 862-868, 2000.
53. Sahiner T, Aktan E, Kaleli B, Oguzhanoglu A. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on sympathetic skin response. *Maturitas*. Sep 20 30(1): 85-88, 1998
54. Hachul H, Baracat EC, Soares JM Jr, Haidar MA, de Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Estrogen therapy reduces nocturnal periodic limb movements. *Maturitas*. 2007 Nov 20;58(3):319-22. Epub 2007 Oct 1.
55. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci* 24: 386–91, 2001.
56. Wang JM, Irwin RW, Liu L, Chen S, Brinton RD. Regeneration in a degenerating brain: potential of allopregnanolone as a neuroregenerative agent. *Curr Alzheimer Res* Dec 4(5): 510-517, 2007

57. Hara Y, Ochiai N, Abe I, Ichimura H, Saijilafu, Nishiura Y. Effect of progesterone on recovery from nerve injury during leg lenthhening in rats. *J Bone Joint Surg Br* 89(6): 830- 835, 2007.
58. Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, Lauria G, Magnaghi V, Roglio I, Melcangi RC. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 144(4): 1293- 1304, 2007.
59. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* May 17(5): 367-388, 2000
60. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord.* 2007 Apr 15;22(5):627-31.
61. Roglio I, Giatti S, Pesaresi M, Bianchi R, Cavaletti G, Lauria G, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. *Brain research reviews* Mar (52): 460-469, 2008
62. Morissette M, Le Saux M, D'Astous M, Jourdain S, Al Sweidi S, Morin N, Estrada-Camarena E, Mendez P, Garcia-Segura LM, Di Paolo TJ. Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *Steroid Biochem Mol Biol* Feb 108(3-5): 327-338, 2008.
63. Agargün M.Y, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107–115
64. Buysse DJ, Reynolds CF , Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28:193-213.
65. Buysse DJ, Reynolds CF , Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14: 331-338
66. The International Restless Legs syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 4 (2003) 121-132
67. Restless Legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity messures. Editorial. *Sleep Medicine* 4 (2003) 95-97
68. Workshop Report: WHO/ILAR Taskforce on quality of life. *J Rheumatol* 24: 1630-1632, 1997.

69. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473-483, 1992
70. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR: Quality of life measures. *Br J Rheumatol* 35: 275-281, 1996
71. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1920-4.
72. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü ÜT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med*. 2009 Apr 27.
73. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep*. 2008 Feb 1;31(2):219-23.
74. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 26;164(2):196-202.
75. Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompré PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep*; 20(4):290-3, Apr 1997
76. Sevim S, Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*; Dec 9;61(11):1562-1569, 2003.
77. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggellakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, Konitsiotis S, Paterakis K, Poultzidi A, Tsimourto V, Ralli S, Gourgoulis K, Zintzaras E. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol*. 2007 Nov;14(11):1275-80.
78. Partinen M. Challenging issues: sleep-wake, augmentation and quality of life. *Sleep Med*. 2007 Aug;8 Suppl 2:S19-24. Epub 2007 Jun 11.
79. O'Keefe ST. Restless legs syndrome: a review. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 243-248
80. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ*; 312:1339, 1996.
81. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Skomro R, Nair B. Restless Legs Syndrome in a Rheumatoid Arthritis Patient Cohort. *J Clin Rheumatol*; 15:12–15, 2009.
82. Boehm G, Wetter TC, Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Med*. 2009 May;10(5):566-71. Epub 2008 Aug 26.

- 83.** McCrink L, Allen RP, Wolowacz S, Sherrill B, Connolly M, Kirsch J. Predictors of health-related quality of life in sufferers with restless legs syndrome: a multi-national study. *Sleep Med.* 2007 Jan;8(1):73-83. Epub 2006 Oct 4.
- 84.** Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from Pakistan. *Sleep Med.* 2009 Jun;10(6):676-8. Epub 2008 Dec 24.
- 85.** Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rücker L, Poewe W, Högl B. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med.* 2009 Jun;10(6):611-5. Epub 2009 Feb 5.
- 86.** Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Relations between body composition, functional and hormonal parameters and quality of life in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2006 Aug 20;55(1):82-92. Epub 2006 Feb 23.

## **EKLER**

### **EK 1. Hormonların normal plazma düzeyleri**

Hemoglobin düzeyi: 12-16 gr / dl

Ferritin düzeyi: 15-150 ngr / ml

Demir düzeyi: 30-160 mic.gr / dl

TSH düzeyi: 0,4-4 mic.IU / mL

Estradiol düzeyi: ND-84 pg / mL ( foliküler faz), 34-400 pg/mL ( periovulatuvar faz )

Progesteron düzeyi: 0,33-1,2 ng / mL ( foliküler faz), 0,72-17,8 ng/mL ( luteal faz )