T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU HASTALARINDA RETİNAL SİNİR LİFİ KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Batuhan DEMİRAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari sorumlu: Prof. Dr. Ufuk EMRE

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU HASTALARINDA RETİNAL SİNİR LİFİ KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Batuhan DEMİRAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aysel TEKEŞİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve deneyiminden faydalandığım, nöroloji alanı yanı sıra tababet nosyonuyla ve bilimsel vizyonuyla çok şeyler öğrendiğim değerli hocam *Prof. Dr. Ufuk EMRE'ye*,

Eğitimciliğinin son yıllarına yetişsem de bu kısa sürede tecrübelerinden tüm tıp hayatımda faydalanabileceğim etik, mesleki, idari konularda çok önemli alışkanlıklar edinmemi sağlayan sayın hocam *Doç. Dr. Orhan Yağız'a,*

Zorlu tez sürecinde, konunun belirlenmesinden son gününe kadar desteğini, fikirlerini, moralini esirgemeyen, bilgi ve birikimini aktarmaktan çekinmeyen, destekleyici ve motive edici tutumuyla yol gösteren tez danışmanı hocam *Doç. Dr. Aysel Tekeşin'e,* yine desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve zor zamanları bile çekilir hale getiren, güncel bilgilerini her zaman paylaşan sayın uzmanlarım *Dr. Ahmet Hakyemez'e, Dr. Arife Çimen Atalar'a, Dr. Gökçe Kavasoğlu'ya, Dr. Yüksel Erdal'a, Dr. Nurettin Yavuz'a ve diğer uzmanlarımıza,*

Uzmanlık eğitiminin zorlu süreci boyunca bilgisinden, tecrübesinden çok faydalandığım, nöroloji polikliniğinin yoğun şartlarında dahi asistanına her zaman yeni bir şeyler öğretmek isteyen ve yardımcı olan, üreten, üretmeye teşvik eden tutumuyla *Doç. Dr. Osman Özgür Yalın'a,*

Tezimin oluşmasında gerekli olan bütçenin sağlanmasında geniş vizyonu ve yardımcı tutumu ile bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan *Başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,*

Göz kliniğinde hastaların muayeneleri ve kontrollerinin yapılarak izlemlerinin yapılmasında yardımcı olan başta *Op. Dr. Özen Ayrancı Osmanbaşoğlu ve Op. Dr. Sezin Özdoğan Erkul* olmak üzere, asistanlarına, OCT çekimlerini yapan teknisyen arkadaşlarım *Metin Savaşçı ve Muhammet Zeki Yaman'a,* göz hastalıkları başta olmak üzere her zaman iletişimini açık tutarak rahatlıkla aklımdakileri danışabildiğim sevgili dostum *Op. Dr. Mehmet Egemen Karataş'a,*

Nöroloji kliniğindeki eğitim sürem boyunca *düzen ve dayanışma içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ile*, özellikle tezimde de önemli yardımları bulunan *Dr. Çağla Şişman, Dr. Cansu Kızılto Güler, Dr. Hande Peran'a*,

Asistan eğitim süreçleriyle ilgilenen başta *Selda Kayalı* olmak üzere personel işleri ekibine ve nöroloji servisi personellerine,

Rotasyon yaptığım kliniklerde eğitimime yardımcı olan başta Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji kliniğinden *Prof. Dr. Ahmet Veysi Demirbilek* başta olmak üzere hocalarıma ve ekibe, bu süreçte üniversite yıllarından beri aynı grupta devam etme geleneğini çocuk nörolojisinde de devam ettirdiğimiz sevgili arkadaşım *Dr. Ceren Aliş'e*,

Kardiyoloji kliniği hocaları *Prof. Dr. Turgut Karabağ, Doç. Dr. Burak Ayça* ve uzmanlarına,

Radyoloji kliniği hocalarımız *Prof. Dr. Özgür Kılıçkesmez'e, Doç. Dr. Abdullah Soydan Mahmutoğlu'ya, Uz. Dr. Yeşim Karagöz'e, Uz. Dr. Semih Çakır'a,*

Yakın dostluklarını her zaman hissettiğim *Dr. Buğra Arslantaş, Dr. Hazar Doğuş Kuş ve eşi Dr. Ece Ateş Kuş, Op. Dr. Mert Tanal* başta olmak üzere yanımda olan ve ismini sayamadığım *tüm arkadaşlarıma,*

VE,

Sabır ve desteklerini her zaman hissettiğim kardeşim *Elif Bilge Çıplak ile tüm aileme,*

VE,

Tıp eğitimi dahil tüm bu sürecin başından sonuna yanımda olan, kayıtsız şartsız her zaman sevgisini ve desteğini gösteren, sabrı ve gücüyle her zaman varlığını yanımda hissettiğim sevgili eşim Aslı Demiral'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Batuhan DEMİRAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGE VE KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU 3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Patofizyoloji 5
2.1.4 Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri 7
2.1.5 Ayırıcı Tanılar ve Komorbiditeler 9
2.1.6 Tedavi 12
2.2 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT) 14
2.2.1 Genel Bilgiler 14
2.2.2 OCT Çalışma Prensibi 15
2.2.3 Çalışmada Kullanılan Optovue Inc. RTVue FD-OCT Cihazı 15
2.2.4 Retina ve Santral Sinir Sistemi İlişkisi 18
2.2.5 OCT ve Nörodejeneratif Hastalıklar 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1 Katılımcılar 20
3.2 Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri 21
3.3 İstatistiksel Yöntem 22
4. BULGULAR 24
4.1 Demografik Özellikler 24
4.2 Klinik Özellikler 24
4.3 Laboratuvar Bulguları 26
4.4 OCT Bulguları 27
4.4.1 İlk Başvuru Sırasında Elde Edilen Bulgular 27
4.4.2 6 Aylık Takip Sonucunda Elde Edilen Bulgular 31

4.4.3 Klinik Korelasyon ve Tedavi Yanıtları.....35
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR 44
KAYNAKLAR.....46
ÖZGEÇMİŞ.....52
EKLER.....53

SİMGE VE KISALTMALAR

<: Küçüktür

>: Büyüktür

AH: Alzheimer hastalığı

HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

HCV: Hepatit C virüs

HIV: Human immundeficiency virus

IBS: İritabl barsak sendromu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl skleroz

OCT: Optik koherens tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografi

PH: Parkinson hastalığı

RNFL: Retinal nerve fiber layer- retinal sinir lifi tabakası

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

SNi: Substantia Nigra

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

VEP: Visual evoked potential-görsel uyandırılmış potansiyeller

WEH: Willis-Ekbom Hastalığı

α: Alfa

δ: Delta

TABLOLAR

Tablo 1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri IRLSSG 2014 8
Tablo 2. HBS'yi Taklit Eden Durumlar 10
Tablo 3. HBS ile İlişkili Durumlar 11
Tablo 4. Çalışmaya Alınma Kriterleri 20
Tablo 5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri 21
Tablo 6. Hasta Ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri 24
Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri 26
Tablo 8. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 27
Tablo 9. Hasta Ve Kontrol Gruplarının İlk Başvuru Sırasındaki Ortalama OCT Değerleri 27
Tablo 10. Her İki Gözde 8 Kadranın Ayrı Ayrı İncelenmesi 28
Tablo 11. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre OCT Değerlerinin Karşılaştırılması ... 28
Tablo 12. Çalışma Grubunda Cinsiyete Göre 8 Kadranda OCT Değerlerinin Karşılaştırılması 29
Tablo 13. TSNIT Analizine Göre RNFL Ölçümlerinin Karşılaştırılması 30
Tablo 14. 6. Ay OCT Ortalama Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması 31
Tablo 15. 6. Ayda 8 Kadranda Ölçülen Değerler ile Kontrol Grubu Karşılaştırması 32
Tablo 16. Hastalar Arasında 0 ve 6. Ay OCT Değerlerinin Karşılaştırılması 32
Tablo 17. TSNIT Analizine Göre Ölçülen Değerlerin Karşılaştırılması 34
Tablo 18. Klinik ve Laboratuvar Bulgularının OCT İle Korelasyonu 36
Tablo 19. Birinci Basamak Farmakolojik Tedavi Alan ve Almayan Hastalardaki Değişim 37

ŞEKİLLER

Şekil 1. OCT Çalışma Prensibi Şematik Görünümü (Theelen'den Sadeleştirilerek).....15

Şekil 2. Her İki Gözde RNFL Analizi Ve TSNIT Analizi Raporu.....16

Şekil 3. Makula Kalınlığı ve Makular Volüm Ölçümünü Gösteren Oct Analizi 17

Şekil 4. OCT ile Retinanın Farklı Tabakalarının Görüntüsü 18

Şekil 5. HBS Şiddet Skalasına Göre Hastaların Dağılımı.....25

Şekil 6. Şikayetlerin Ekstremitelere Göre Dağılımı.....25

Şekil 7. HBS Şiddet Skalasına Göre 0. ve 6. Ayda Şikayetlerin Dağılım Aralığı 31

Şekil 8. TSNIT Analizine Göre 6. Ay Ölçümlerinin Dağılımı 33

ÖZET

Amaç: Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda rahatsız edici, kontrol edilemeyen hareket ettirme dürtüsüyle karakterize, uykuyla ilişkili bir hastalıktır. Literatürde patofizyolojisinde dopaminerjik disfonksiyon ve demir eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Retinal katmanlarda dopaminerjik nöronlar bulunmaktadır ve literatürde bu nöronların kaybının optik koherens tomografi (OCT) ile gösterildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Biz de patofizyolojisinde dopaminerjik disfonksiyonun olduğu HBS'de retinal morfoloji değişimini prospektif olarak OCT ile incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde huzursuz bacaklar sendromu tanısını yeni alan 30 hasta ve benzer yaş ve cinsiyet grubundaki 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalarda ilk tanı sırasında ve takip eden 6. Ayında Fourier Domain-OCT ile peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RNFL), makular, koroidal katmanların kalınlığı ölçülerek kaydedildi. Hasta ile kontrol grubu arasındaki farklılıklar ile 6 aylık takiplerdeki retinal morfolojik değişiklikler karşılaştırıldı ve klinik korelasyonları araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 17'si kadın 13'ü erkek, kontrol grubunda da aynı şekilde 17'si kadın 13'ü erkekti (p=1,000). Hasta grubun yaş ortalaması 38,8 ± 11,3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 37,7 ± 8,4 yıldı (p=0,657). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Hasta grubunun ilk başvuru ve 6.ay OCT tetkikleriyle kontrol grubu arasındaki TSNIT analizinde ortalama üst kadran kalınlıkları hasta grupta daha sıklıkla incelmiş bulundu (p<0,05). Buna karşın ortalama kalınlık değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Hasta grubun 6 aylık izlemi sonrasında yenilenen OCT sonuçlarına göre ise sol göz ortalama üst ve alt kadranlarda, özellikle de nazal üst ile alt kadranlar ve inferior nazal kadranlarda anlamlı incelme saptandı (p<0,05). Hastaların ilk başvurusunda kaydedilen HBS şiddet skalasıyla RNFL parametreleri arasında her iki gözde üst ve alt ortalama kalınlıklarında, üst, alt ve nazal kadranlarda ters yönlü korelasyon saptandı (p<0,05).

Sonuç: Çalışmamızda HBS hastalarında OCT ile bazı kadranlarında sağlıklı kontrollere göre daha sıklıkla RNFL incelmesi saptanmıştır. Tekrarlayan OCT incelemeleri sonucunda da HBS hastalarında farklı kadranlarda anlamlı RNFL incelmeleri

saptanmıştır. Bu sonuçlar HBS hastalarında nörodejenerasyon sürecinin izlenmesi açısından OCT ile önemli veriler elde edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, optik koherens tomografi, retinal sinir lifi tabakası

EVALUATION OF RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS BY OPTICAL COHERENS TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME

ABSTRACT

Aim: Restless legs syndrome (RLS) is a sleep-related disorder with an uncomfortable, uncontrollable urge to move the legs. In the literature, it has been associated with dopaminergic dysfunction and iron deficiency in its pathophysiology. There are dopaminergic neurons in the retinal layers, and there are studies in the literature showing the loss of these neurons with optical coherence tomography (OCT). We aimed to investigate the retinal morphology change prospectively with OCT in RLS with dopaminergic dysfunction.

Patients and Methods: This prospective, controlled study was carried out in Istanbul Training and Research Hospital neurology clinic, and included 30 newly diagnosed RLS patients and 30 healthy controls. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL), macular and choroidal layers were measured and recorded with Fourier Domain-OCT during the initial diagnosis and in the following 6 months. The differences between the patient and the control group were compared with the retinal morphological changes in the 6-month follow-up and clinical correlations were investigated.

Results: The mean age (38,8±11,3 vs 37,7±8,4 years, p = 0.657) and gender distribution (female/male, 17/13 vs 17/13, p=1,000) were similar between patient and control groups, respectively. In the TSNIT analysis of the patient group between the first admission and 6th month OCT examinations and the control group, mean upper quadrant thicknesses were found to be thinner more frequently in the patient group ($p<0,05$). However, there was no significant difference between the average thickness values ($p>0,05$). According to the OCT results, which were renewed after 6 months of follow-up of the patient group, significant thinning was detected in the upper and lower quadrants of the left eye, especially in the nasal upper and lower quadrants and inferior nasal quadrants ($p<0,05$). An inverse correlation was found between the RNFL parameters and the RLS severity scale scores recorded at the first admission of

the patients in the upper and lower mean thicknesses in both eyes, and in the upper, lower and nasal quadrants ($p<0,05$).

Conclusion: In our study, RNFL thinning was found more frequently in some quadrants with OCT in RNFL patients compared to healthy controls. As a result of repeated OCT examinations, significant RNFL thinning was found in different quadrants in RLS patients. These results show that important data can be obtained with OCT in terms of monitoring the neurodegeneration process in RLS patients.

Keywords: Restless legs syndrome, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) veya diğer ismiyle Willis-Ekbom Hastalığı (WEH), bacaklarda rahatsız edici, zaman zaman ağrılı hisler nedeniyle kontrol edilemeyen hareket etme dürtüsü ile karakterize yaygın bir hareket bozukluğudur.(1) Bu hisler, dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde, özellikle akşamları ve geceleri ortaya çıkar ve tipik olarak hareketle geriler. Paresteziler son derece rahatsız edici olabilir ve genellikle şiddetli uyku bozukluklarına neden olabilir.(2) Tipik olarak semptomlar her iki bacağı da içermektedir, ancak genellikle bacaklar arasında değişir, nadiren tamamen tek taraflıdır ve günlük olarak değişebilir.(3)

Epidemiyolojik araştırmalarda HBS prevalansı %1-15 olarak bildirilmekte olup, klinik önemi olan HBS hastalarının oranı %2,5 civarında izlenmektedir. (4) Ailesel geçiş özelliği bulunan HBS hastalarının aile ağaçlarında genellikle otozomal dominant katılım paterninin olduğu, buna rağmen resesif kalıtım paterninin de rapor edildiği bildirilmiştir.(5) HBS, primer (idiopatik) ve sekonder olmak üzere iki ana grup altında incelenir. HBS patofizyolojisinde çalışmalar esas olarak dopaminerjik disfonksiyon, demir metabolizması, genetik ve santral opioid dolanımına odaklansa da henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.(6) Tedavide ise nonfarmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlar mevcuttur. Nedene yönelik replasman tedavileri, dopaminerjik ajanlar, alfa 2 delta kalsiyum kanal ligandları, opioid ajanlar, benzodiazepinler tedavide sık kullanılan farmakolojik ajanlardır.(7)

Son yıllarda birçok oftalmolojik ve nörolojik hastalığın tanısında kullanılmaya başlanan optik koherens tomografi (Optical coherence tomography : "OCT") tekniği, optik sinir, görme yolları ve ilişkili nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya konmasına yardımcı olabilen önemli bir incelemedir.

OCT, 1991'de tanıtılan, dokuların in-vivo görüntülenmesi için kullanılabilen, dokuları enine kesitler halinde görüntüleyebilen non-invaziv bir tekniktir. (8) Günümüzde özellikle göz ve nöroloji kliniklerinde önemli yere sahip olan OCT, gelişen teknolojisiyle birlikte, gastroenteroloji, dermatoloji ve diş hastalıklarına kadar yaygın bir kullanım alanına sahiptir. (9)

Nörolojik hastalıklar içinde Parkinson hastalığı (PH), diğer nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer hastalığı (AH) ve multipl skleroz (MS) gibi hastalıklarda retinanın fonksiyonel ve yapısal nörolojik elemanları, vizüel uyandırılmış potansiyel (Visual evoked potential: "VEP") ve OCT tekniği kullanılarak farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. (10–12)

HBS'de OCT incelemesinin yapıldığı az sayıda çalışmada HBS olgularında retinal sinir lifi kalınlığının farklı kadranlarda azaldığı belirtilmiştir (13,14); yeni tanı konulmuş ve ek hastalığı olmayan erken dönemdeki HBS hastalarının oluşan, HBS şiddet skalası ve uyku kalitesiyle değerlendirildiği kapsamlı çalışma oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada HBS hastalarının tanı sırasında ve 6. Ay takiplerinde retinal sinir lifi kalınlığının (RNFL) OCT ile değerlendirilerek hastalığın erken dönemlerdeki patofizyolojik süreçleri ve hastalık takibindeki gelişiminin ortaya konması, hastalık hakkında tamamlayıcı ve prognostik bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) klinik özelliklerinden tarihsel kayıtlarda ilk olarak 1529'da Çin'de Xue Ji tarafından yazılan "Neike Zhaiyao" isimli kaynakta bahsedilse de, dünyaca kabul edildiği ilk yayınlar 1685 yılında Londra, İngiltere'de Sir Thomas Willis tarafından yayınlanmıştır. Bu tarihten sonra yaklaşık 2 yüzyıl içerisinde sıklıkla anksiyete ve diğer psikiyatrik tablolara bağlanarak atlanan bir klinik olduğu izlenen HBS, etraflıca detaylandırılarak 1945 yılında İsveçli bilim adamı Karl-Axel Ekbom tarafından tanımlanmıştır. (15) Bu tarihten sonra, 1995 yılında, Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından hastalığın tanı kriterleri belirlenmiş, daha sonra 2002 yılında revize edilip 2003 yılında yayınlanmıştır. Son olarak da 2014 yılında revize edilerek bugünkü halini almıştır. (15)

Huzursuz bacaklar sendromu veya diğer ismiyle Willis-Ekbom Hastalığı (WEH), bacaklarda rahatsız edici, zaman zaman ağrılı hisler nedeniyle kontrol edilemeyen hareket etme dürtüsü ile karakterize yaygın bir hareket bozukluğudur.(1) Dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde belirginleşen rahatsız edici hisler, özellikle akşamları ve geceleri ortaya çıkar ve tipik olarak hareketle geriler. (2)

2.1.2 Epidemiyoloji

Epidemiyolojik araştırmalarda HBS prevalansı %1-15 olarak bildirilmekte olup, klinik önemi olan HBS hastalarının oranı ise %2,5 civarındadır. (4) Ekbom'un orijinal yayınlarında, Stockholm İsveç'te normal popülasyonun %5,2'sinde huzursuz bacak semptomlarına rastlandığı, bu toplulukta da az da olsa kadın cinsiyet hakimiyeti olduğu belirtilmiştir. (2) Özellikle Kuzey Avrupa ve Amerika'da yoğunlaşan çalışmalar beyaz ırkta prevalansın %5-10 arasında yoğunluk gösterdiğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda, Singapur, Hindistan ve Japonya'da HBS prevalansı %1 olarak saptanmıştır. Bu coğrafi farklılığın altında muhtemelen genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. (16) Türkiye'de yapılan prevalans çalışmalarında ise HBS, genel popülasyonda %3,19-

%3,6 arasında bulunmuştur. (17–19) Yine Türkiye'de Erer ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında ise kırk yaş üstü popülasyonda bu oranın %9,7'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir. (20)

HBS prevalans çalışmalarında, minimal HBS kriterlerine göre bakıldığında, genel popülasyonun %50-60'ının en az bir kriteri sağladığı görülmüştür. En az bir kriteri sağlayan popülasyondaki semptom sıklıkları değerlendirmeye alındığında ise, bu popülasyonda haftada en az bir semptom gösterenler bu oranın %60'ı, haftada en az iki semptom gösterenlerin ise %50'si kadar olduğu saptanmıştır. Bu toplulukta günlük veya günlüğe yakın sıklıkta semptomu olanların oranı ise %20 kadardır. Tüm bu veriler, genel popülasyonda HBS semptomlarının ne kadar sıklıkla olabileceğini göstermektedir. (4)

HBS'nin muhtemelen komorbid faktörlerin de eklenmesiyle birlikte yaşla görülme sıklığı da artmaktadır. (21) Ancak bazı çalışmalarda bu ilişki anlamlı sınırlarda bulunamamıştır. (22,23) Bu farklılıkları detaylı inceleyen Ohayon ve ark. çalışmasında Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaşla HBS prevalansının arttığı, Asya çalışmalarında ise böyle bir trendin olmadığı saptanmıştır. (4) Türkiye'de kırk yaş üzeri hastalarda yapılan çalışmada ise, genel popülasyonun üzerinde değerler elde edilmiştir. (20)

Semptomlar her yaşta başlayabilmekte olup çocukluk ve adolesan dönemde görülen en sık hareket bozukluklarından biridir.(24) Primer HBS'de hastalığın en çok başladığı yaş grubu 30-40 yaşlardır. Sekonder HBS'lerde komorbiditelerin de etkisiyle başlangıç yaşı en sık 45 yaş üzerindeki yaş grubunda izlenmektedir. (25) İleri yaşlarda yapılan bazı çalışmalarda 60-70 yaşa kadar semptom ciddiyetlerinin arttığı, bu yaşlardan sonra ise aynı kaldığı veya azaldığı bildirilmiştir. (26)

HBS'nin cinsiyet üzerine etkisine bakıldığında, kadın cinsiyette HBS prevalansı, erkek cinsiyete göre ortalama iki kat fazla bulunmuş olup her yaş grubunda bu oran benzer değerlerdedir.(26)

HBS, gebelik sırasında özellikle de son trimesterde olmak üzere çok yaygın bir hareket bozukluğudur. HBS'yi ilk tanımlayanlardan KA Ekbom 1944 yılındaki araştırmasında 486 gebenin %11,3'ünde HBS görüldüğünü kaydetmiştir. (2) Sonraki

yıllarda yapılan gebelerdeki prevalans çalışmalarında HBS sıklığı %11,3-26 arasında saptanmıştır. Özellikle son trimestere doğru şikayetlerin ciddiyetinin ve sıklığının arttığı, kliniğin kötüleşmesinde de hormonal değişimlerin ve demir eksikliğinin sorumlu olduğu ifade edilmiştir. (27) Semptomların ciddiyeti ve sıklığı belirtilmemiş olsa da gebe kadınlarda, HBS prevalansı gebe olmayan kadınlara göre en az 2-3 kat fazladır.(28) Multipar gebelerde de semptomlar önceki gebeliklerle benzerdir ve gebelik sonrasında semptomlar sıklıkla geriler ve kaybolur.(29)

2.1.3 Patofizyoloji

a. Genetik

HBS, patofizyolojisinde genetik öğelerin tanımlandığı, hastaların yaklaşık %60'ında aile öyküsünün pozitif saptandığı bir hastalıktır. Şimdiye kadar birçok kromozomda belirlenmiş genomik alanların HBS ile ilişkisi saptanmıştır. Bunların en iyi bilinenleri 2. Kromozomda MEIS1, 6. Kromozomda BTBD9, 9. Kromozomda PTPRD, 15. Kromozomda MAP2K5/SKOR1, 16. Kromozomda TOX3 genleridir. (30) Son dönemde yapılan yeni çalışmalar ışığında da 13 lokusta daha HBS ilişkili olabilecek genler keşfedilmiştir. Bunların arasında da 15. Kromozomda SEMA6D, 18. Kromozomda SETBP1 ve 20. Kromozomda MYT1 genleri patofizyolojik önemi yüksek olduğu düşünülen genlerdir. (31) Tanımlanmış tüm genlerin arasında en güçlü genetik risk faktörü olan MEIS1 geni, santral sinir sistemi (SSS) demir metabolizmasında rol almaktadır. (32)

b. Demir Metabolizması

Demir, vücutta neredeyse tüm hücreler için gerekli olan bir elementtir. Nöral gelişimde, özellikle beyinde elektron transportu, nörotransmitter sentezi ve degradasyonunda rol alır. 1950'lerde HBS ile demir eksikliğinin ilişkisinin tanımlanmasının ardından, bu ilişkiyi net olarak ortaya koymak adına birçok çalışma yapılmıştır. (33)

Demir metabolizmasındaki değişiklikler, demirin beyinde L-DOPA'nın sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü olması nedeniyle dopamin sentezini azaltarak hastalık patofizyolojisinde etkin rol oynamaktadır. (34) Manyetik rezonans (MRG) ile yapılan araştırmalarda, HBS hastalarında beynin birçok bölgesinde demir konsantrasyonunun azalmış olduğu,

özellikle de Substantia Nigra (SNi)'daki demir düzeyinin morfolojik marker olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. (35) Myelin sentezinde demirin önemli rolü vardır ve hayvan deneylerinde demir eksiklikleri myelin proteinlerinin, lipidlerin ve kolesterolün düşüklüğüne sebep olur. (36)

c. Dopaminerjik Sistem Disfonksiyonu

Dopaminerjik aktivite, demir metabolizmasıyla yakından ilintilidir ve her iki sistemin bazal ganglialarda bir araya gelmesiyle dopaminerjik sistem regüle edilir. Bu regülasyonda rol alan tirozin hidroksilaz enziminin sirkadiyen ritm göstermesiyle son ürün olan dopamin de bu durumda sirkadiyen ritm göstermektedir. Gece saatlerinde azalan dopaminerjik aktivitenin de HBS semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir. (37)

Dopaminin HBS patofizyolojisinde kritik rol oynadığı bilinmektedir. Klinik olarak dopaminerjik sinyallerin azalmış olması; dopaminerjik agonistlerin semptomları azaltırken, dopamin antagonistlerinin semptomları artırması bu kritik rolü gösterir niteliktedir. Ancak yalnızca dopaminin üretiminde aksama değil, dopamin taşıyıcılarının aktivitelerinin azalması ve dopamin geri alımının azalması da patofizyolojide rol oynamakta olup bunların hangisinin primer rolü oynadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. (32)

d. Anatomik Dağılım

MR ile yapılan araştırmalarda, HBS hastalarında beynin birçok bölgesinde demir konsantrasyonunun azalmış olduğu saptanmıştır. Bu durum en fazla SNi'de belirgindir. (35) Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi teknikler kullanılarak yapılan araştırmalarda putamen başta olmak üzere bazal ganglialarda presinaptik ve postsinaptik dopamin reseptörlerinin disfonksiyonları gösterilmiştir. (38,39) Bununla birlikte, VEP ve nörokimyasal değerlendirmeler sayesinde PH'da retinal dopaminerjik disfonksiyonun olduğu gösterilmiştir. HBS ile PH arasında ortak patofizyolojide dopaminerjik disfonksiyon rol almaktadır ve dopaminerjik aktivite ile ilişkili hastalıklarda benzer anatomik bölgeler etkilenebilir. (11,12)

e. İnflamasyon ve İmmun Mekanizmalar

Son dönemde ortaya çıkan bazı çalışmalar ve olgu yayınları HBS ile bakteriyal aşırı çoğalma "overgrowth" ilişkisine dikkat çekmiştir. Human Immundeficiency Virus (HIV), streptokok, borrelia, mikoplazma, Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Sjögren gibi bağ doku hastalıklarının HBS ile ilişkisi olduğu savunulmuştur. Crohn hastalığı, iritabl barsak sendromu (İBS) ve çölyak hastalığının da HBS ile ilişkisi mevcuttur. Bu hastalıklarda ileri sürülen mekanizma, karaciğerde üretilen ve demir metabolizmasıyla ilişkili olan hepsidin hormonunun artışının SSS'de demir eksikliğine sebep olmasıyla açıklanmaktadır. Hepsidin, demirin hücre dışına taşınmasında görevli olan ferroportine bağlanarak sistemik dolaşımda ve SSS'deki demirin azalmasına sebep olmaktadır. (40)

2.1.4 Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

HBS, bacaklarda rahatsız edici, zaman zaman ağrılı hisler nedeniyle kontrol edilemeyen hareket etme dürtüsü ile karakterize yaygın bir hareket bozukluğudur. (1) Hastalığın temel klinik özelliği, istirahat veya hareketsizlik dönemlerinde belirginleşip, özellikle geceleri ortaya çıkan ve tipik olarak hareketle gerileyen rahatsız edici hislerdir. (2) Şikayetler genellikle akşam saatlerinde, gecenin erken saatlerinde, yatağa gidiş saatlerinde ortaya çıkar ve sabahın erken saatlerinde kaybolur. Bu süreç sirkadiyen bir ritme uyar. (41) Tipik olarak semptomlar her iki bacağı da içermektedir, ancak genellikle bacaklar arasında değişir, nadiren tamamen tek taraflıdır ve günlük olarak taraf değiştirebilir. (3) Etkilenen bölgeler genellikle diz altıdır ancak şikayetler ciddileştikçe kalça, gövde, kollar ve çok seyrek olarak da yüz etkilenebilir. Bu etkilenmeyi hastalar tanımlamakta güçlük çekerler ve kimi zaman cilde yakın duyumlardan bahsederken, kimi zaman ise şikayetlerin daha derinlerden geldiğini ifade ederler. Bu duyumların karakterleri ise yanma, kaşınma, uyuşma, ürperme, iğnelenme, elektriklenme gibi geniş bir aralıkta tanımlanmaktadır. (42) Hastalar şikayetlerini geriletmek için hareket etme ihtiyacı duyarlar. Bu hareketler sıklıkla fleksiyon-ekstansiyon, esnetme manevraları gibi hareketler olabilirken, yataktan çıkıp yürüme ihtiyacı ya da soğuk suyla duş alma gibi dürtülere

varabilmektedir. Bu semptomların şiddetine göre de hastaların uyku kaliteleri bozulur. (16)

Primer HBS'de hastaların yarısından fazlasında pozitif aile öyküsü mevcuttur ve genellikle sonraki kuşaklar hastalıktan daha erken ve daha şiddetli etkilenme eğilimindedirler. (43)

HBS tanısı klinik öykü ve fizik muayeneye dayanır. Tanıda klinik veya laboratuvar biyomarker ya da objektif bir test yoktur. (3) Bu nedenle tanı kriterlerinin ortaya konabilmesi için 1995 yılında, Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından hastalığın tanı kriterleri belirlenmiştir. 2003 yılında yayımlanan gözden geçirmeden sonra 4 major kritere sahip olan HBS tanı kriterleri, 2014 yılında revize edilip bu kriterlere bir kriter daha eklenerek bugünkü 5 kritere sahip halini almıştır. (15) (Tablo 1) Bu kriterlerle birlikte destekleyici bulguların varlığı da tanıyı güçlendirmektedir. Primer HBS'de pozitif aile öyküsü olması, levodopaya pozitif klinik cevap, periyodik ekstremite hareketlerine eşlik eden uyku bozuklukları tanıyı desteklemektedir. (43)

Tablo 1. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri IRLSSG 2014

1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler nedenli veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir.
3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle kısmen veya tamamen rahatlar.
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam üstü veya gece kötüleşir, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar.
5. Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler.

Klinik seyre göre; tedavi edilmediğinde bir yıl öncesinde haftada en az iki kez ortaya çıkan HBS için kronik persistan HBS terimi kullanılırken, tedavi

edilmediğinde hayat boyu en az beş kez olmak üzere son bir yılda haftada ortalama ikiden az semptom varlığında intermitan HBS terimi kullanılmaktadır. (32)

HBS ciddiyet skalası ile klinik şiddetin değerlendirilmesi

HBS semptomları, uyku, enerji / canlılık, günlük aktiviteler, davranış, biliş veya ruh hali üzerindeki etkileriyle sosyal, mesleki, eğitimsel veya diğer önemli işleyiş alanlarında önemli sıkıntı veya bozulmaya neden olur. Bu nedenle hastalığın ciddiyetini belirlemek hastalık yönetiminde önemli bir adımdır. (15)

Huzursuz bacaklar sendromu tanılı hastalarda, hastalığın şiddetini ölçmek tedavinin ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. 2003 yılında Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından ortaya konan HBS ciddiyet skalası, hastalığın tanımlayıcı özelliklerini içeren tipik belirtileri üzerine sorulan sorulardan oluşur. Her biri 0-4 puan olan 10 soru ile oluşan bu skala; ilk 5 soru semptomların şiddetinin değerlendirilmesini, son 5 soru ise HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Elde edilen toplam skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'tır ve 1-10 arası skor "hafif", 11-20 arası "orta", 21-30 arası "şiddetli", 31-40 arası ise "çok şiddetli" hastalık olarak derecelendirilir. (44)

2.1.5 Ayırıcı Tanılar ve Komorbiditeler

HBS, primer (idiopatik) ve sekonder olmak üzere iki ana grup altında incelenir. Büyük çoğunlukla primer tipte HBS görülmekte olduğu genel görüşü olsa da hastalığın patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça sekonder nedenlerin de çok sık olduğu ortaya çıkmaktadır. HBS'ye sebep olan birçok sekonder neden arasında en önemlileri arasında demir eksikliği anemisi, böbrek yetersizliği, gebelik ve polinöropatiler yer almaktadır. (45)

HBS ayırıcı tanısında, HBS'yi taklit eden klinik tablolar olması nedeniyle bu kliniklere aşina olmak gereklidir. Bu klinikler, HBS'nin tanısında gerekli olan 5 kriteri tamamen karşılamazlar. Bu tablolar 4 başlık altında toplanabilir. (Tablo 2) (46)

Tablo 2. HBS'yi taklit eden durumlar

1. Anormal huzursuzluk ile giden durumlar: Akatizi, anormal muskuler aktiviteler, anksiyete/depresyon, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, oturma sırasında ortostatik hipotansif huzursuzluk, bacak stereotipi bozukluğu vd.
2. Geceleri bacak ağrısı ya da acısı ile giden durumlar: Miyalji, artrit, venöz staz-variköz venler, radikülopatiler, ince lif nöropatisi, büyüme ağrıları vd.
3. Olağandışı motor aktivite ve bacakta huzursuzluk ya da ağrının birlikte olduğu durumlar: Kas krampları, ağrılı bacak ve hareket eden parmaklar sendromu, kas ağrı-fasikülasyon sendromu, intermitan kladikasyo vd.
4. Geceleri hipermotor aktiviteyle giden durumlar: Ritmik hareket bozukluğu, periyodik ekstremite hareketliliği, hipnogojik ayak tremoru, hipnik jerkler vd.

Sekonder HBS, birçok klinik tablonun sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bunların en bilinenleri ve yönetilebilir olanları ise demir eksikliği anemisi, gebelik ve böbrek yetersizliğidir. (45) Metabolik hastalıklar, nörolojik tablolar, bazı ilaçlar da HBS kliniğine sebep olabilir ya da eşlik edebilir. (47,48) (Tablo 3.)

Tablo 3. HBS ile ilişkili durumlar

Nörolojik Hastalıklar	**Medikal Hastalıklar**
Parkinson Hastalığı	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Lumbosakral Radikülopati	Çölyak Hastalığı
Polinöropatiler Miyelopatiler	Crohn Hastalığı
Spinoserebellar Ataksi (SCA 3)	Hipertiroidi
Multipl Skleroz	Hipotiroidi
Isaac Sendromu	Obstrüktif Uyku Apnesi
Stiff man Sendromu	Tromboflebit
Kortikal ve Subkortikal İnfarktlar	Diyabetes Mellitus
Meralgia Parestetika	Demir Eksikliği Anemisi
	Romatolojik Bozukluklar
	Sjogren Sendromu
	Böbrek Yetmezliği
	Konjestif Kalp Yetmezliği
Cerrahi ve Diğer Durumlar	**İlaçlar**
Akciğer Transplantasyonu	Non steroid antiinflamatuar ilaçlar
Gastrik Redüksiyon	Lityum
Spinal Anestezi (Geçici HBS)	Dopamin Antagonistleri
Dikkat Eksikliği Davranış Bozukluğu	Nöroleptikler
Gebelik	SSRI
Kan Vericiler	Trisiklik Antidepresanlar
Magnezyum Eksikliği	Antiemetik Ajanlar (örn.Metoklopramid)
	Antihistaminikler

2.1.6 Tedavi

HBS tedavisi farmakolojik ve destekleyici-alternatif yaklaşımları içerir ve her HBS hastasında tedavi gerekmeyebilir. Hastalık aktivitesinin hastaya bağlı değişkenliği ve kronikliği nedeniyle uzun dönemde hastalık yönetiminde farklı farmakolojik ajanların kullanılması gerekebilir. (48)

A. Farmakolojik Tedaviler

1. Birinci Sıra Tedaviler: Dopaminerjik Tedaviler ve α2δ Ligandlar

Dopaminerjik Tedaviler

Dopamin agonistleri, erişkin hastalarda 1990'lı yıllardan beri HBS'de ilk sırada tercih edilen farmakolojik ajanlardır. 1982'de Akpınar tarafından levodopaya dramatik klinik yanıtın bildirilmesiyle başlayan dopaminerjik tedaviler; non-ergot türevi dopaminerjik ajanlar olan pramipeksol, ropinirol ve rotigotinin Amerikan Food and Drug Administration (FDA) ve Avrupa ilaç ajansı tarafından HBS tedavisinde onaylanmasıyla ilk sıra tedavi rejimini oluşturmaktadır. (3,49) Non-ergot türevi olan dopaminerjik ajanlar D3 dopaminerjik reseptörüne yüksek afiniteleri üzerinden etkilerini gösterirler. (36) Ergot derivesi olan dopaminerjik ajan kabergolin de son yapılan çalışmalarda etkili bulunsa da kardiyak ve pulmoner hastalıklarda kontrendike olması, retroperitoneal fibroz yapabilmesi nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır. (50)

Tüm dopaminerjik ajanların kullanımında dikkat edilmesi gereken ve tedaviyi güçleştiren en önemli problem augmentasyondur. Augmentasyon, hastalık aktivitesinin artmasını ifade eder ve iyi yönetilmesi gereken bir durumdur. Ortalama 1 yıl tedavi sonrası gelişebilen bu durum levodopada en erken ve en belirgin olup, ilaçların uygun doz aralıklarında tutularak, dopaminerjik antagonist aktivitede ilaçlarla kombine kullanılmamalarıyla önlenebilir. (51) Bulantı, somnolans, dürtü kontrol bozuklukları, rotigotin transdermal yamada cilt reaksiyonları bu ilaçların diğer önemli yan etkileridir. (47)

α2δ Ligandlar

Gabapentin enakarbil, pregabalin ve gabapentin son yıllarda HBS'de kullanılmaya başlanmış olan alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandlarıdır. Yapılan çalışmalarda tedavide dopamin agonistleri kadar başarılı bulunmuş olup ilk tercih edilebilecek ilaçlardandır. Bu ajanlarla tedavide augmentasyon riski bulunmadığından uzun dönemde önerilen ilaçlardır. Nöropati, anksiyete, dürtü kontrol bozukluğu olan HBS hastalarında tercih edilebilirler. (52) Uyku düzeninin ve yapısının düzenlenmesinde faydalıdırlar. Yaygın yan etkileri arasında dizziness, uyku hali, yorgunluk, vücutta sıvı retansiyonu ve ayak bileği ödemi bulunmaktadır. (48)

2. İkinci Sıra Tedaviler

Opioidler

HBS patofizyolojisinde, SSS'deki endojen opioid sisteminin etkisi olduğu düşünülmektedir. Mü reseptörleri üzerinden etki gösteren opioidlerden metadon, nalokson/oksikodon, HBS'de tedavide ikinci sırada tercih edilebilecek opioid ajanlardır. Solunum depresyonu etkileri nedeniyle yakın izlem gerekebilir. (53)

Benzodiazepinler

Gama amino bütirik asit (GABA) reseptörü üzerinden SSS'de baskılayıcı özellik gösteren benzodiazepinlerden klonazepam, HBS semptomlarının giderilmesinde başarılıdır. Uzun dönemde tolerans ve bağımlılık gelişmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. (54)

Demir

HBS hastalarında demir eksikliğinin patofizyolojide önemli bir rolü vardır. Demirin düzeyini en iyi gösteren parametreler ferritin, transferrin ve transferrin saturasyonudur. Demir eksikliği olan hastalarda demir replasmanı yapılması hastalardaki semptomları geriletmektedir. (36) Ferritin düzeyinin 75 ng/ml, transferrin saturasyonunun %45'in altında olduğu durumlarda demir replasmanı gereklidir. (48) Bu amaçla oral veya iv demir preparatları kullanılabilir. Vücuttaki

demir emiliminin artması amacıyla da bu tedavinin oral C vitamini ile desteklenmesi önerilmektedir. (51)

Sekonder Nedenlerin Tedavisi

Birçok medikal hastalık HBS semptomlarına sebep olabilmektedir ve tedavi yaklaşımları benzerdir. Sekonder nedenler arasında, tedavisinde yeterli kanıtları bulunan hastalık hemodiyaliz aşamasındaki son dönem böbrek yetersizliğidir. Ropinirol, levodopa, vitamin C ve E ile egzersiz yapmak son dönem böbrek yetersizliğine bağlı HBS'de önerilmekle birlikte böbrek transplantasyonu kesin tedavidir. (55)

B. Alternatif ve Destekleyici Tedaviler

Bazı beklenmedik yan etkiler veya uzun dönemde augmentasyon gibi komplikasyonların olması klinisyeni alternatif ve destekleyici tedavi seçeneklerine yönlendirebilir. Bu durumlarda aerobik, fiziksel ve zihinsel dayanıklılık artırıcı egzersizler, akupunktur, pnömotik kompresyon cihazları, repetetif transkranyal manyetik stimülasyon, transkranyal doğru akım stimülasyonu, süperfisyal fibular sinir dekompresyonu, globus pallidus internusa uygulanan derin beyin stimülasyonu son yıllarda denenen tedavi seçenekleri olarak araştırılmaktadır. (48)

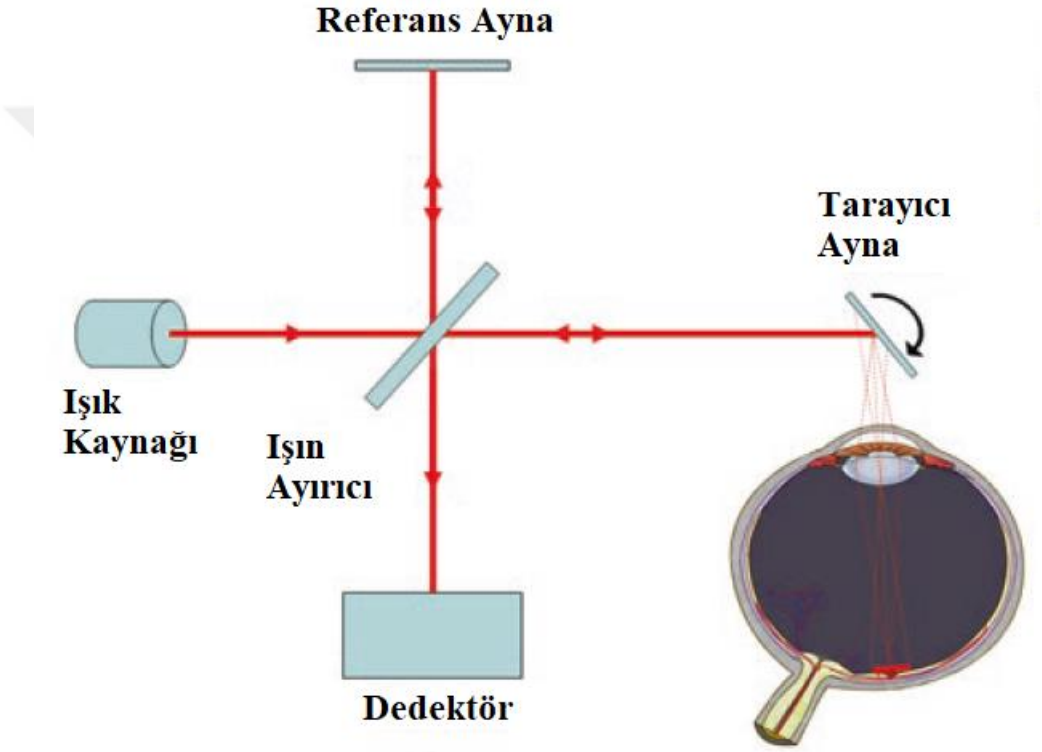
2.2 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OCT)

2.2.1 Genel Bilgiler

Huang ve arkadaşları tarafından tanımlanan OCT, dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçüp, mikron düzeyinde kesit görüntüler sağladığı için optik koherens tomografi olarak isimlendirilmiştir. Bu teknikle retina ve diğer biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesi sağlanmıştır. (8) Zamanla teknolojik olarak optimize edilerek klinik pratikte daha da yaygınlaşarak özellikle oftalmoloji ve nöroloji kliniklerinde sıklıkla kullanılmaya başlanmış, hatta gastroenteroloji, dermatoloji ve diş hastalıklarına kadar yaygın bir kullanım alanına sahip olmuştur. (9) Bu yöntemle makula kalınlığı, makula hacmi, koroid kalınlığı yanında, ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), retinal sinir lifi tabakası (RNFL) gibi retinal katmanları değerlendirmek mümkündür. (56)

2.2.2 OCT Çalışma Prensibi

OCT çalışma prensibi itibariyle ultrasonun çalışma prensibine benzemekte olup ultrasonografide ses dalgalarının yansıması kullanılırken, OCT'de ise ışık dalgalarının yansıması kullanılır. Michelson interferometrisi denilen metod ile ışık kaynağından gelen ışık uyarısı, ışın ayırıcı yarı saydam ayna ile referans ayna ve göze yöneltilir. Gözden dönen ölçüm ışınları ve referans aynadan dönen ışık dalgaları interferometre ile birleştirilir. Ölçüm alınan dokuların interferansından yararlanılarak dokudaki katmanlar görüntülenir. (57) (Şekil 1)



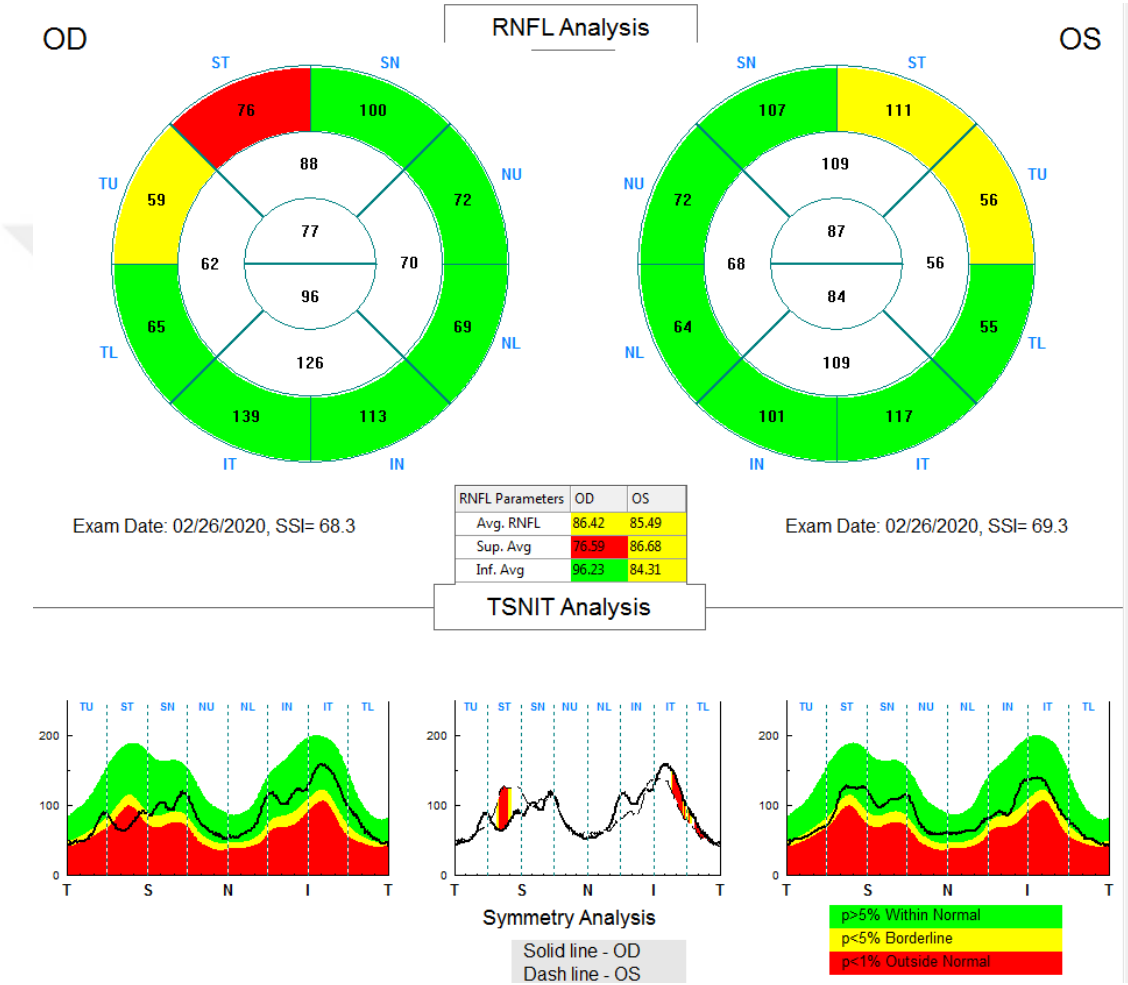
Şekil 1. OCT çalışma prensibi şematik görünümü ***(Theelen'den sadeleştirilerek)***

Benzer çalışma prensibini taşıyarak yıllar içerisinde tarama hızı, dokudaki tarama derinliği, çözünürlükleri gibi özellikleri iyileştirilerek farklı OCT modelleri ortaya çıkmıştır. TD-OCT (Time Domain-OCT), SD-OCT (Standart Domain-OCT), SS-OCT (Swept Source-OCT), EDI-OCT (Enhanced depth imaging-OCT), FD-OCT (Fourier Domain-OCT) gibi farklı özelliklere sahip OCT cihazları mevcuttur. (56)

2.2.3 Çalışmada Kullanılan Optovue Inc. RTVue FD-OCT Cihazı

RTVue FD-OCT, Optovue Inc. tarafından 2007 yılında piyasaya sürülmüştür. Veri tabanı dünyanın 8 farklı merkezinden, farklı etnik kökenlerden olan 300'den

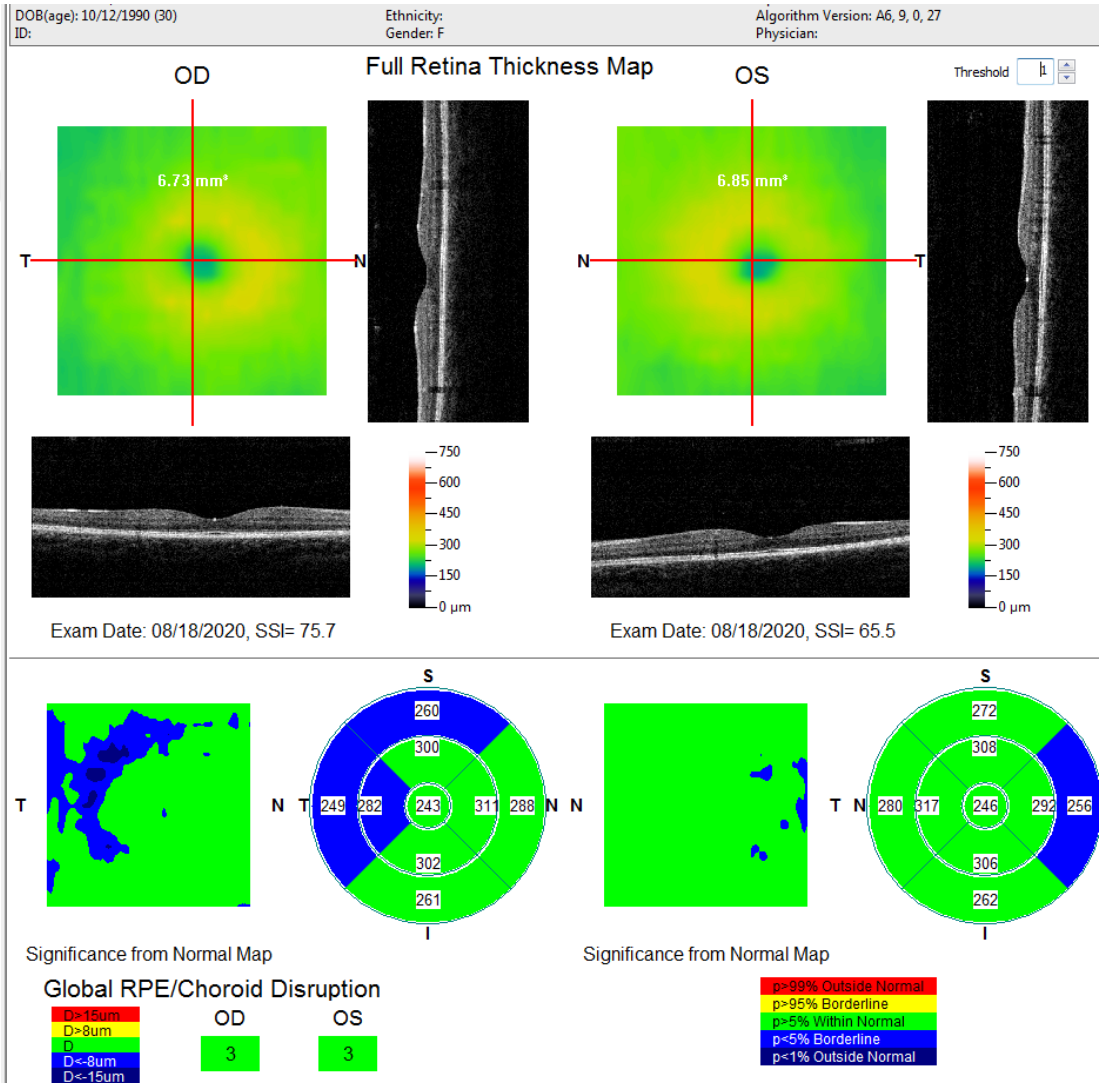
fazla gözün taranmasıyla elde edilmiş olup, FDA tarafından belirlenen onay kriterlerini denetleyen yetkili bağımsız kuruluş olan Institutional Review Board (IRB) tarafından onaylanmıştır. FD-OCT, çok yüksek hızda tarama yapabilen, göz hareketlerinden hızlı, 5 mikron doku derinlik çözünürlüğü sağlayan bir OCT çeşididir. (58) FD-OCT cihazının RNFL ölçümü ve Makula OCT ölçümü örnekleri Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



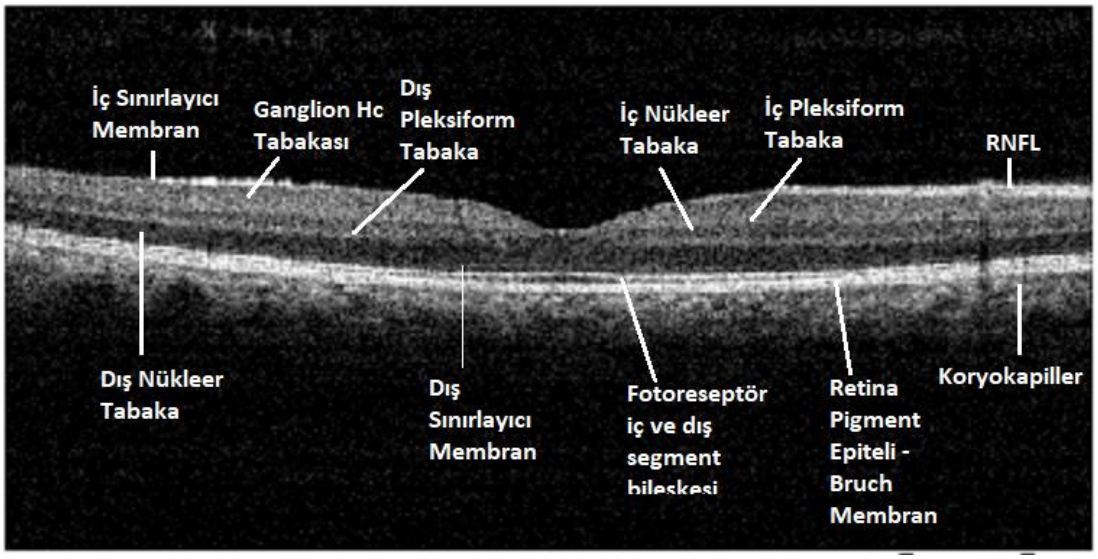
Şekil 2. Her İki Gözde RNFL Analizi ve TSNIT Analizi Raporu

Mikrometre (µm) cinsinden her iki gözdeki kadranlara ait kalınlık ölçümlerin yer aldığı RNFL analizi (Şekil 2) ölçümün yapıldığı kişiden elde edilen veriler kullanılarak yapılır. Bu veriler, cihazın veri tabanındaki verilerle karşılaştırılarak kadranların 360 derecelik TSNIT (temporal-superior-nazal-inferior-temporal) analizi oluşturulur. TSNIT analizinde, standart veri tabanı ölçümlerinin en kalın %5'ini

içeren ölçümler beyaz ile, en kalın %5 ile en ince %5 arasındaki %90'ını içeren "normal" sınırlardaki ölçümler yeşil ile, en ince %5 ile en ince %1 arasındaki "sınır alan" ölçümler sarı ile, %1'den ince olan "normalin dışında" ölçümler ise kırmızıyla kodlanır. Çekimin güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu gösteren parametre olan Signal Strength Index (SSI) (sinyal gücü indeksi), analiz raporunda yer almakta olup, FD-OCT için minimum SSI değerleri RNFL için ≥37, ganglion hücre tabakası için ≥44 olarak önerilmiştir. (59)



Şekil 3. Makula Kalınlığı ve Makular Volüm Ölçümünü Gösteren OCT Analizi



Şekil 4. OCT ile retinanın farklı tabakalarının görüntüsü

Retinal kalınlık ve makula kalınlığı ölçülürken, OCT cihazından elde edilen görüntülerle birçok farklı tabakayı değerlendirmek mümkün olmaktadır. Makular volüm, retina tabakalarına ait ölçümler, koroid etkilenimi gibi verilerin elde edilmesi mümkündür. (59) (Şekil 3 ve 4)

2.2.4 Retina ve Santral Sinir Sistemi İlişkisi

Embriyonik gelişim sırasında retina ve optik sinir diensefalonun uzantısı olarak gelişir ve bu durum retina ve optik sinirin SSS uzantısı olarak kabul edilmesini sağlar. SSS'nin uzantısı olarak görülen retina, anatomik, fonksiyonel, immünolojik ve patolojilere cevap olarak beyin ve spinal korda benzerlikler içermektedir. Bu sebeple retinaya yönelik noninvaziv görüntüleme yöntemleri birçok patolojiyi tanıyabilme fırsatı sağlayabilmektedir. (60)

Retinanın majör katekolamini dopamindir. Dopamin retina tabakaları arasında amakrin ve interpleksiform hücrelerde transmitter olarak görev yapmakla birlikte, olasılıkla tüm hücre tiplerinde bulunmaktadır. Retinada dopamin sentez ve yıkımında rol alan enzimler mevcuttur ve bu yapılanma SSS'dekiyle aynı özelliktedir. (61)

Retinal sinir lifi tabakası, miyelinsiz sinir aksonlarını (ganglion hücreleri, amakrin hücreler gibi.) içerir ve embriyolojik olarak SSS'nin bir uzantısı olması nörodejenerasyonu değerlendirmek için RNFL'yi önemli bir yapı haline getirmektedir. (62)

2.2.5 OCT ve Nörodejeneratif Hastalıklar

OCT ile retinal nöronal kaybın tespiti sonucunda nörodejenerasyon hakkında ipuçları verebileceği düşünülmektedir. Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Nöromiyelitis optika, Amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda yapılan çalışmalarda çeşitli derecelerde retinal dejenerasyonun olduğu tespit edilmiştir. (62–66)

Literatürde, HBS hastalarında OCT ile değerlendirmelerin yapıldığı az sayıda çalışma mevcut olup, RNFL kalınlığının HBS hastalarında farklı kadranlarda incelmiş olduğu tespit edilmiştir. (13,14,67) Yeni tanı HBS hastalarında patofizyolojide rol oynayabilecek mekanizmaların değerlendirilebilmesi ve hastalık seyrinde, tanımlayıcı, tamamlayıcı ve prognostik bilgiler sağlamak açısından retinal sinir lifi tabakasının OCT ile değerlendirilmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Çalışmaya Şubat 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran ve huzursuz bacaklar sendromu tanısı alan yeni hastalar dahil edildi. Prospektif olarak çalışmaya katılan tüm hastalar en son güncellenen IRLSSG 2014 HBS tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktaydı. (15)

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik ilkelere uygun olarak yapılmış olup, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış; hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır (Karar Numarası: 1704, 15.02.2019).

Çalışmaya başlamadan önce hastalar sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve onamları alındı (Ek-1). Belirlenen çalışma kriterlerine uygun olan hastalar değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri tablo 4'de, dışlanma kriterleri tablo 5'te gösterilmiştir. Uygun koşulları sağlayarak çalışmaya katılan 34 hastadan 4'ü çalışmadan kendi isteğiyle çıkarıldı. Çalışmaya 30 hasta ile 30 kontrol gönüllü dahil edildi. Hasta grubuna 6 aylık takip süreci başında ve sonunda iki kez OCT ölçümleri yapılırken, kontrol grubuna bir kez OCT ölçümü yapıldı.

Tablo 4. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta Grubu
1. Huzursuz bacak sendromu tanısını yeni alan ve daha öncesinde HBS tedavisi almamış olan hastalar
2. 18-65 yaş arası hastalar
3. Göz-görme muayenesi ve optik koherens tomografi tetkiklerini kabul eden, bilgilendirilmiş onam formunu dolduran hastalar
Kontrol Grubu
4. Hasta grubuyla aynı (18-65) yaş grubunda, nöroloji polikliniğine başvuran, nörolojik muayenesi yapılan ve nörolojik bir hastalık saptanmayan veya ilaç kullanımı olmayan hastalar
5. Kontrol grubunda sağlıklı gönüllüler

Tablo 5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Çalışmaya katılmak istemeyenler
2. Bilinen nörodejeneratif hastalık (Parkinson sendromları, Huntington hastalığı, Alzheimer ve benzeri demans tabloları, Multipl Skleroz ve NMOSD gibi demyelinizan hastalıklar, Amiyotrofik lateral skleroz, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, ensefalit, menenjit, vaskülit, gibi)
3. Polinöropati öyküsü olan ya da EMG incelemesinde polinöropati bulguları saptanan hastalar
4. Glokom, retinal hastalıklar, daha önce göz cerrahisi geçirmiş olan hastalar, görme keskinliği yeterli olmayan (düzeltmeyle 0,8 üzerine çıkamayan), görmeyi engelleyecek göz defektleri ve opasiteleri olanlar (katarakt vb.), optik nöropatiler
5. Romatolojik hastalıkları olanlar
6. Tiroid hastalığı, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalar
7. Ölçümlere koopere olamayan ya da 6. Ay kontrollerine katılamayan ya da ölçüm arasında sadece biri uygulanan hastalar.

3.2 Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, HBS şikayet süresi, klinik özellikleri, HBS şiddet skalası (Ek-2), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) aynı araştırmacı tarafından kaydedildi. Tüm hastaların öz ve soygeçmiş özellikleri, sistemik hastalık varlıkları kayıt edildi, rutin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

İlk değerlendirme sırasında serum demir parametreleri, tam kan sayımı, vitamin B12, folik asit, serum açlık glukozu ile gereklilik halinde HbA1c, üre, kreatinin, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, 25-hidroksi vitamin D düzeyleri değerlendirildi. (68) Tüm hastalara Natus UltraPro S100 EMG cihazı kullanılarak polinöropati protokolü ile elektrofizyolojik incelemeleri yapıldı.

Tüm katılımcılara oftalmolojik hastalıkları dışlamak amacıyla İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapıldı. Bu amaçla; intraoküler basınç ölçümü, göz ve görme muayenesi, ön segment ve retina değerlendirmeleri kayıt edildi. Oftalmolojik muayene sırasında glokom, ön

segment opasiteleri, retinal hastalıklar, nörodejeneratif süreçler, görme keskinliği yeterli olmayan gözler ve oftalmolojik muayeneye koopere olamayan hastalar muayeneyi yapan göz hekiminin değerlendirmesi sonrasında çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan katılımcıların ilk değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğinde yer alan Optovue marka RTVue FD-OCT cihaz ile makula OCT (EMM5) ve OCT RNFL ölçümleri gerçekleştirildi. Katılımcılara pupil dilatasyonu uygulanmadan bütün gözler için hem ortalama sinir kalınlıkları hem de üst temporal ve nazal, alt temporal ve nazal, nazal üst ve alt ile temporal üst ve alt kadranlara ait sinir lifi kalınlıkları toplam 8 kadranda mikron cinsinden ölçüldü. Santral makular kalınlık benzer şekilde mikrometre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Mevcut veriler cihazın ölçüm kriterlerinde yüklü olan standart veri tabanı ile karşılaştırılarak, yeşil (normal), sarı (sınır-border zon), kırmızı (patolojik) renk kodları ile gösterildi. Çekimdeki uygun kaliteyi gösteren SSI birimi 65 ve üzeri olmayan çekimler tekrarlanarak optimize edildi. Hasta grubun OCT incelemesi tanıdan sonraki 6. Ayda aynı şekilde yenilendi.

COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların kontrolleri aksamamış olup, bu süreçte kontrolleri devam eden az sayıdaki hastanın şikayetleri hakkında gerektiğinde telekonferans ile bilgileri alındı. Bu hastaların 6. Ay muayeneleri ve OCT çekimleri pandemi tedbirleri çerçevesinde uygulandı.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), 18 sorudan ve 7 bileşenden oluşur. (69) PUKİ ile uykunun kalitesi, latansı, süresi, uyku etkinliği alışkanlıkları, uyku ilacı kullanımı, bozukluğu, gündüz işlevleri sorgulandı. Bu sorgulama sonucunda her bileşenden maksimum 3 puanın alındığı ölçekte testin toplam puanı en fazla 21 olabilir. (70) (Ek-3) Çalışmamızda tüm katılımcıların PUKİ formu aynı araştırmacı tarafından doldurulmuştur.

3.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki

grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Başlangıçta ve 6 ay sonra ölçülen değerlerdeki değişim grup içinde incelenirken Wilcoxon Testi, gruplar arasında incelenirken Tekrarlayan ölçümler analizi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya benzer yaş ve cinsiyet özelliklerinde 30 hasta ve 30 kontrol gönüllü olmak üzere toplam 60 kişi katıldı. Hasta grubun yaş ortalaması 38,8 ± 11,3 yıl, kontrol grubunun ise 37,7 ± 8,4 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunun %56,7'si kadın (n=17), %43,3'ü erkek (n=13) idi. (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri

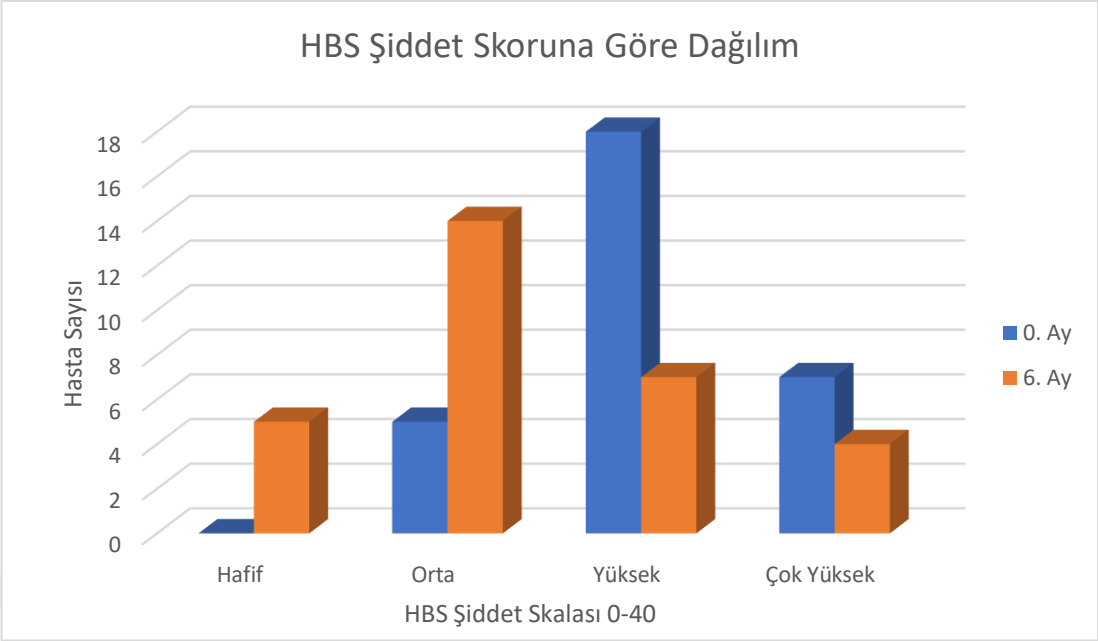
		Hasta Grubu	***Kontrol Grubu***	***p***
Yaş	*Ortalama±ss*	38,8 ± 11,3	37,7 ± 8,4	***0,657***
	Medyan	38	37,5	
Cinsiyet	*Kadın*	17 (%56,7)	17 (%56,7)	***1,000****
	Erkek	13 %43,3	13 (%43,3)	

Mann-Whitney-U Testi *Ki-kare testi

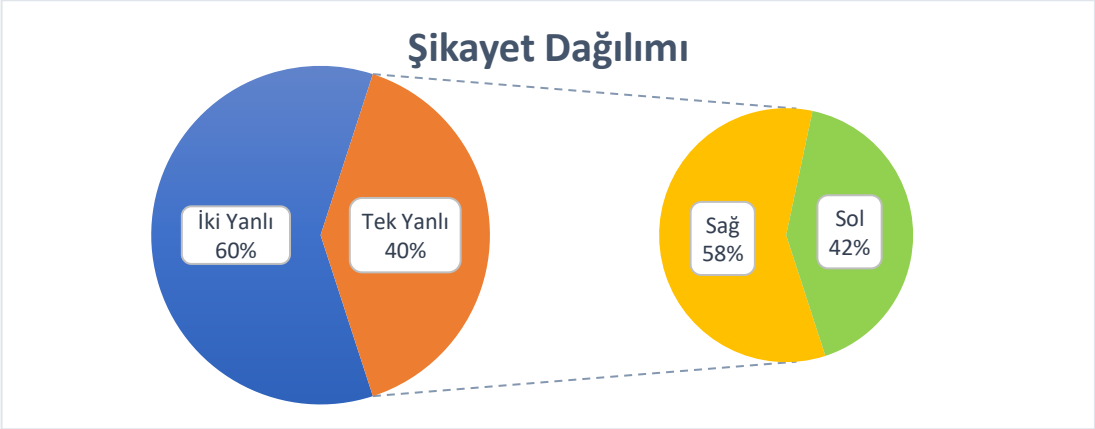
4.2 Klinik Özellikler

Hastaların tanı konulmadan önce ortalama şikayet süresi 8,2±3,6 ay idi. HBS şiddet skalasına bakıldığında ortalama HBS şiddeti hastaların ilk başvurularında 27±6,2 puan olarak saptandı. HBS ciddiyet ölçeğine göre alt gruplar incelendiğinde hastaların %56,7'si (n=17) şiddetli, %26,7'si (n=8) çok şiddetli, %16,7'si (n=5) orta HBS şiddet skalası puanına sahip iken ilk başvuruda hafif şiddette ölçülen hasta mevcut değildi. Hastaların 6 aylık tedaviye yanıtları sonucunda HBS şiddet skalasındaki dağılımları değişmiş olup Şekil 5'te özetlenmiştir *($p<0,005$).*

Şikayetlerin ekstremitelere göre dağılımında %60 (n=18) hastada iki yanlı, %40 (n=12) hastada ise tek yanlı yakınmalar mevcuttu. Tek yanlı yakınmaların %58,3'ü sağ ekstremitede, %41,7'si sol ekstremitede idi. (Şekil 6)



Şekil 5. HBS şiddet skalasına göre hastaların dağılımı



Şekil 6. Şikayetlerin Ekstremitelere Göre Dağılımı

Hastaların soy geçmiş özelliklerinde, ailesinde tanılı HBS öyküsü olanların oranı %26,7 (n=8) iken, soy geçmiş özelliği bulunmayan hasta oranı %73,3 (n=22) idi. Hastaların polinöropati protokolü ile yapılan EMG incelemelerinde polinöropati lehine bulgu saptanmadı.

PUKİ skorlarına bakıldığında hasta grubun PUKİ skoru 7,73±2,64 iken kontrol grubunun 4,9±2,41 bulundu *(p<0,005)*. PUKİ skoru 5 ve üzerinde saptananlar hasta grubunda %86,7 (n=26), kontrol grubunda ise %40 (n=12) idi.

İzlem boyunca hastaların %76,7'si (n=23) pramipeksol, %3,3'ü (n=1) pregabalin tedavisi altında izlenerek kontrole devam edildi. Hastaların %20'si (n=6) herhangi bir sebeple (yan etki, kendi isteğiyle vd.) tedavi almadan izlendi. (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

		Min-Max	***Ort.±ss/ n%***		***Medyan***
Yaş		19-56	38,8 ± 11,3		38
Cinsiyet	Kadın		17	56,7%	
	Erkek		13	43,3%	
Şikayet Süresi		4-19 (ay)	8,17±3,58		7
Aile Öyküsü	(-)		22	73,7%	
	(+)		8	26,3%	
HBS Şiddet Skoru	Genel	15-40 (puan)	27,07±6,2		27
	Hafif		0	0%	
	Orta		5	16,7%	
	Şiddetli		17	56,7%	
	Çok şiddetli		8	26,7%	
Şikayetin Dağılımı	Sağ		7	23,3%	
	Sol		5	16,7%	
	İki Yanlı		18	60%	
PUKİ	Genel	2-12 (puan)	7,73±2,64		8
	İyi (<5)		4	13,3%	
	Kötü (≥5)		26	86,7%	
Tedavi	*(Tanı konulduktan sonra 6 ay uygulanan farmakolojik tedaviler)*				
Pramipeksol	(-)		7	23,3%	
	(+)		23	76,7%	
α2δ Ligandlar (PRE,GP)	(-)		29	96,7%	
	(+)		1	3,3%	
Toplam Tedavi	(-)		6	20%	
	(+)		24	80%	

PRE: Pregabalin, GP: Gabapentin

4.3 Laboratuvar Bulguları

Çalışma grupları arasında, ferritin, demir, Toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), 25-OH Vitamin D3, Vitamin B12, Folik asit, PUKİ skorları karşılaştırılmıştır. Buna göre hastalarda ferritin ($p<0,005$), 25-OH Vitamin D3

(p<0,05), Vitamin B12 (p<0,05) değerleri daha düşük iken TDBK daha yüksektir (p<0,05). (Tablo 8)

Tablo 8. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol			*p*
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ferritin	23,59	±22,39	15,95	53,85	±34,32	44,75	**0,000**
Demir	76,47	±30,74	76,50	92,60	±30,57	84,00	0,098
TDBK	360,93	±75,07	351,50	332,50	±49,76	327,00	**0,041**
25-OH Vitamin D3	18,00	±9,39	15,30	19,49	±4,79	19,15	**0,036**
Vitamin B12	233,23	±76,83	212,50	279,03	±83,82	282,00	**0,029**
Folik asit	8,00	±2,97	7,19	8,12	±2,61	7,87	0,544

Mann Whitney U Testi *Ki-Kare Testi

4.4 OCT Bulguları

4.4.1 İlk Başvuru Sırasında Elde Edilen Bulgular

Hastaların ilk başvurusu sonrası tanısı kesinleştirildikten sonra ve sağlıklı kontrol grubuna yapılan göz ve görme muayenesi sonrasındaki OCT incelemeleri karşılaştırıldı. Her iki gözde üst ve alt kadran ortalamaları, santral makula kalınlıkları mikrometre (µm) cinsinden ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasındaki ortalama değerler Tablo 9'da gösterilmiştir. Saptanan ortalama kalınlık değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının ilk başvuru sırasındaki ortalama OCT değerleri

(0. ay)	Hasta			Kontrol			*p*
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD Üst Kadran Ort. (µm)	106,96	±13,71	106,45	110,54	±13,48	108,01	0,193
OD Alt Kadran Ort. (µm)	109,97	±13,70	109,44	108,61	±9,74	106,34	0,615
OS Üst Kadran Ort. (µm)	109,13	±11,54	109,67	111,81	±11,97	113,27	0,359
OS Alt Kadran Ort. (µm)	109,67	±10,89	109,81	107,34	±10,35	104,98	0,196
OD Santral Makula Ort. (µm)	244,70	±19,16	242,00	249,93	±16,79	249,00	0,267
OS Santral Makula Ort. (µm)	244,13	±17,68	242,00	251,77	±16,52	249,00	0,112

Mann Whitney U Testi OD: Oculus Dexter (Sağ göz) OS: Oculus Sinister (Sol göz)

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların ilk başvuruda her iki gözde 8 kadranda yapılan ölçümleri ortalamaları arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki gözde 8 kadranın ayrı ayrı incelenmesi

(0. ay)	Hasta			Kontrol			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD *(µm)*							
ST	140,60	±16,19	141,00	145,80	±20,06	148,00	0,126
SN	115,37	±24,33	113,50	123,83	±21,65	121,50	0,117
NU	88,63	±22,16	84,50	85,53	±17,75	80,50	0,459
NL	76,57	±15,16	76,00	73,07	±12,35	70,00	0,322
IN	142,23	±32,11	137,50	132,97	±21,19	133,00	0,222
IT	147,70	±19,83	144,50	150,63	±17,70	149,00	0,620
TL	74,50	±8,74	74,00	77,80	±10,15	75,50	0,164
TU	83,27	±8,92	81,50	86,90	±16,65	86,00	0,506
OS *(µm)*							
ST	142,70	±18,72	141,50	145,37	±19,46	142,00	0,712
SN	124,83	±17,92	122,50	129,97	±18,75	131,50	0,290
NU	78,77	±13,21	79,00	81,50	±14,47	79,50	0,620
NL	71,30	±10,63	74,50	71,10	±10,97	71,00	0,554
IN	135,83	±22,49	134,50	132,43	±25,52	129,00	0,325
IT	155,80	±17,31	157,50	150,73	±16,41	151,00	0,304
TL	76,27	±10,44	76,00	77,43	±13,07	76,50	0,836
TU	90,57	±14,18	88,00	89,80	±17,80	86,00	0,506

Mann Whitney U Testi

ST: Superior Temporal, SN: Superior Nazal, NU: Nazal üst, NL:Nazal alt, IN: İnferior nazal, IT: İnferior Temporal, TL:Temporal alt, TU: Temporal Üst

Çalışma grubu içerisinde cinsiyet dağılımına göre OCT değerleri karşılaştırıldığında ortalama RNFL kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Santral makula kalınlıkları arasında ise erkek cinsiyette ortalama santral makular kalınlık kadın cinsiyete göre daha fazla incelmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 11) Benzer şekilde de tüm kadranlar karşılaştırıldığında her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 12)

Tablo 11. Çalışma grubunda cinsiyete göre OCT değerlerinin karşılaştırılması

(0. ay)	Erkek			Kadın			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD Üst Kadran Ort. (µm)	106,96	±10,01	107,40	106,96	±16,29	101,31	0,706
OD Alt Kadran Ort. (µm)	111,37	±17,06	113,02	108,90	±10,92	107,46	0,660
OS Üst Kadran Ort. (µm)	110,19	±12,06	109,92	108,31	±11,44	106,07	0,630
OS Alt Kadran Ort. (µm)	108,44	±12,93	111,00	110,62	±9,34	109,77	0,754
OD Santral Makula Ort. (µm)	248,46	±21,25	244,00	241,82	±17,50	240,00	0,346
OS Santral Makula Ort. (µm)	247,00	±16,48	243,00	241,94	±18,74	240,00	0,516

Mann Whitney U Testi

Tablo 12. Çalışma grubunda cinsiyete göre 8 kadranda OCT değerlerinin karşılaştırılması

(0. ay)	Erkek			Kadın			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD *(µm)*							
ST	141,23	±18,89	145,00	140,12	±14,38	140,00	0,867
SN	117,77	±16,58	116,00	113,53	±29,30	107,00	0,335
NU	87,62	±14,44	84,00	89,41	±27,05	85,00	0,769
NL	76,15	±13,79	79,00	76,88	±16,55	75,00	0,883
IN	142,92	±37,00	141,00	141,71	±29,01	134,00	0,917
IT	149,23	±23,85	148,00	146,53	±16,81	143,00	0,786
TL	77,46	±8,36	77,00	72,24	±8,56	71,00	0,111
TU	81,38	±9,63	79,00	84,71	±8,35	84,00	0,232
OS *(µm)*							
ST	143,15	±18,87	140,00	142,35	±19,18	142,00	0,933
SN	129,00	±18,22	135,00	121,65	±17,55	120,00	0,357
NU	78,69	±13,85	80,00	78,82	±13,14	78,00	0,983
NL	70,23	±10,38	75,00	72,12	±11,06	74,00	0,883
IN	133,08	±27,64	133,00	137,94	±18,24	136,00	0,516
IT	152,54	±18,95	155,00	158,29	±16,07	159,00	0,464
TL	78,15	±10,82	80,00	74,82	±10,22	76,00	0,357
TU	91,85	±15,03	94,00	89,59	±13,88	87,00	0,258

Mann Whitney U Testi

Ölçümlerin sayısal değerleri göz önünde bulundurulduğunda standart veri tabanının yüzde 95'ini içeren normal kalınlık ölçümleri varyatif değerler göstermektedir. Bu durumda TSNIT analizine bakılarak normal, sınır alan ve patolojik değerleri içeren kadranlar saptanabilmektedir. Çalışma grubunda olan 60 kişide toplam 120 gözün her bir kadranının standart veri tabanına göre hangi dilimde olduğunu içeren veriler toplanmış olup Tablo 13'te gösterilmiştir. Bu analize göre hasta grubunda ST, SN, NU, NL, IN, IT, TL kadranlarında sınır alan ve patolojik alanda izlenen ölçümler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi. Öte yandan superior kadranların ortalamalarına bakıldığında ise hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık *($p<0,05$)* izlenmiş olup, hasta grubunda sınır alan ve patolojik alanda izlenen ölçümler daha sık bulundu.

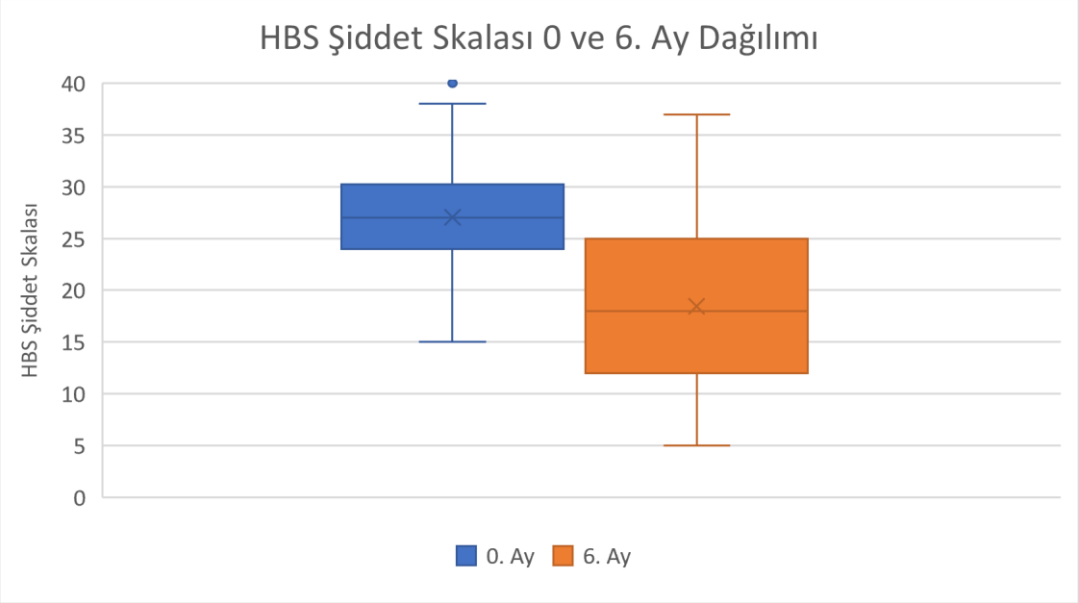
Tablo 13. TSNIT analizine göre RNFL ölçümlerinin karşılaştırılması

0.Ay		Ölçüm Aralığı	Hasta		Kontrol		p Hasta-Kontrol
			n	%	n	%	
ST	Normal	>%5-95	52	(86,67)	58	(96,67)	0,089
	Sınır	%1-5	7	(11,67)	1	(1,67)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	1	(1,67)	
SN	Normal	>%5-95	49	(81,67)	57	(95,00)	0,067
	Sınır	%1-5	9	(15,00)	2	(3,33)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	1	(1,67)	
NU	Normal	>%5-95	53	(88,33)	57	(95,00)	0,342
	Sınır	%1-5	6	(10,00)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	0	(,00)	
NL	Normal	>%5-95	49	(81,67)	57	(95,00)	0,068
	Sınır	%1-5	10	(16,67)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	0	(,00)	
IN	Normal	>%5-95	55	(91,67)	59	(98,33)	0,094
	Sınır	%1-5	5	(8,33)	1	(1,67)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	0	(,00)	
IT	Normal	>%5-95	54	(90,00)	59	(98,33)	0,134
	Sınır	%1-5	4	(6,67)	1	(1,67)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	0	(,00)	
TU	Normal	>%5-95	58	(96,67)	56	(93,33)	0,539
	Sınır	%1-5	2	(3,33)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	1	(1,67)	
TL	Normal	>%5-95	58	(96,67)	60	(100,00)	0,154
	Sınır	%1-5	2	(3,33)	0	(,00)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	0	(,00)	
Ort.Üst	Normal	>%5-95	53	(88,33)	60	(100,00)	**0,024**
	Sınır	%1-5	5	(8,33)	0	(,00)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	0	(,00)	
Ort.Alt	Normal	>%5-95	58	(96,67)	60	(100,00)	0,362
	Sınır	%1-5	1	(1,67)	0	(,00)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	0	(,00)	

Ki-Kare Testi

4.4.2 6 Aylık Takip Sonucunda Elde Edilen Bulgular

HBS tanısı konarak 6 ay takip edilen hastaların %80'i (n=24) birinci basamak farmakolojik tedavileri kullanmakta olup, %20'si ise (n=6) herhangi bir sebeple (yan etki, uyum göstermeme, kendi isteğiyle kullanmamak gibi) farmakolojik tedavi almadı. Tüm hastalar non-farmakolojik tedavi yaklaşımları olan uyku hijyeni, egzersiz önerileriyle desteklendi. Farmakolojik tedavi alan hastalarda augmentasyon bulguları görülmedi. HBS şiddet skalasına göre hasta grubun ilk başvuruda ortalama 27,07±6,20 olan hastalık şiddeti 6. Ayda 18,47±8,5 saptandı *(p<0,005)*. (Şekil 7)



Şekil 7. HBS şiddet skalasına göre 0. ve 6. Ayda şikayetlerin dağılım aralığı

Hasta grubunun 6. Ay OCT kontrollerine bakıldığında elde edilen ortalama RNFL değerleri ve santral makula kalınlığı arasında 6. Ay HBS hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 14)

Tablo 14. 6. Ay OCT ortalama değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Hasta (6. ay)			Kontrol			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD Üst Kadran Ort. (µm)	106,62	±12,40	105,99	110,54	±13,48	108,01	0,268
OD Alt Kadran Ort. (µm)	108,94	±11,43	109,89	108,61	±9,74	106,34	0,706
OS Üst Kadran Ort. (µm)	107,25	±11,43	107,95	111,81	±11,97	113,27	0,107
OS Alt Kadran Ort. (µm)	107,80	±12,57	106,89	107,34	±10,35	104,98	0,923
OD Santral Makula Ort. (µm)	244,23	±16,67	244,00	249,93	±16,79	249,00	0,252
OS Santral Makula Ort. (µm)	245,03	±17,45	243,00	251,77	±16,52	249,00	0,178

Mann Whitney U Testi

Tüm kadranların analizinde hastaların 6.ayda ölçülen değerleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 15)

Tablo 15. 6. Ayda 8 kadranda ölçülen değerler ile kontrol grubu karşılaştırması

	Hasta (6. ay)			Kontrol			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD *(µm)*							
ST	138,57	±22,70	137,00	145,80	±20,06	148,00	0,149
SN	118,93	±23,89	117,50	123,83	±21,65	121,50	0,403
NU	86,30	±22,70	80,50	85,53	±17,75	80,50	0,906
NL	78,20	±20,36	75,00	73,07	±12,35	70,00	0,464
IN	134,97	±21,97	136,50	132,97	±21,19	133,00	0,559
IT	145,73	±22,09	145,00	150,63	±17,70	149,00	0,451
TL	75,77	±9,93	75,00	77,80	±10,15	75,50	0,450
TU	81,47	±9,06	82,00	86,90	±16,65	86,00	0,234
OS *(µm)*							
ST	140,37	±18,75	140,00	145,37	±19,46	142,00	0,359
SN	122,57	±17,78	124,00	129,97	±18,75	131,50	0,129
NU	75,57	±11,94	76,00	81,50	±14,47	79,50	0,139
NL	67,83	±12,07	66,00	71,10	±10,97	71,00	0,219
IN	128,43	±21,95	130,00	132,43	±25,52	129,00	0,784
IT	156,43	±19,71	155,50	150,73	±16,41	151,00	0,325
TL	78,57	±14,28	78,50	77,43	±13,07	76,50	0,994
TU	90,83	±15,23	88,00	89,80	±17,80	86,00	0,646

Mann Whitney U Testi

Hastalarda ölçülen değerlerdeki 6 aylık değişim incelendiğinde sol göze ait IN, NL, NU, ortalama üst ve alt kadran değerlerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. (Tablo 16)

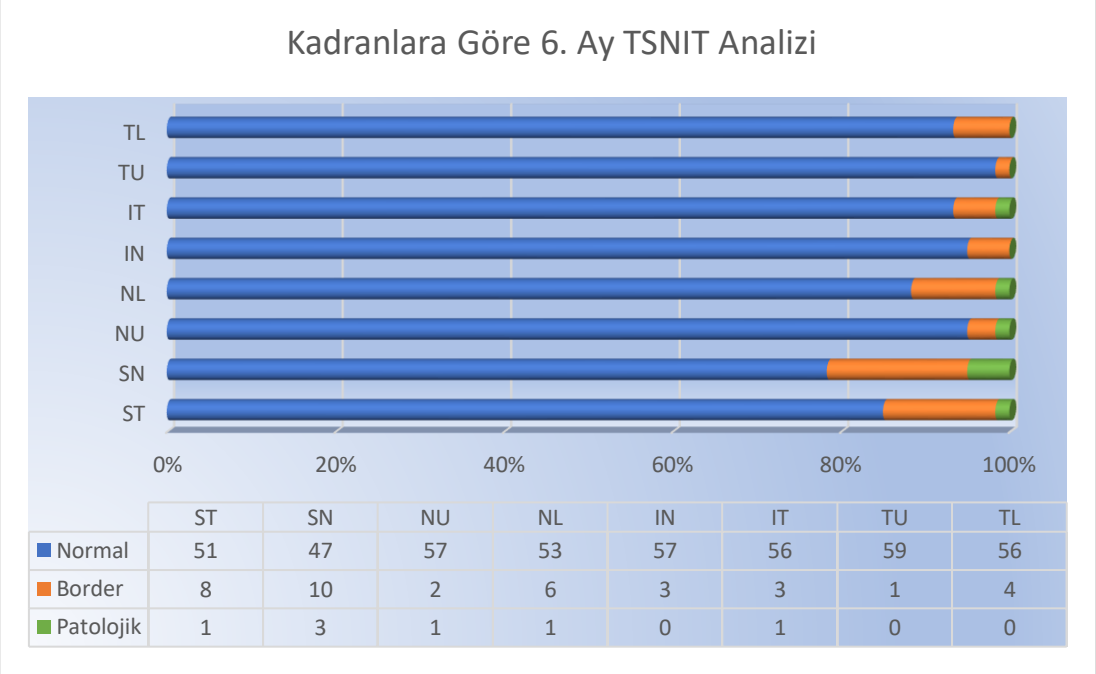
Tablo 16. Hastalar arasında 0 ve 6. Ay OCT değerlerinin karşılaştırılması

	0. Ay			6. ay			p
	Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD *(µm)*							
ST	140,60	±16,19	141,00	138,57	±22,70	137,00	0,621
SN	115,37	±24,33	113,50	118,93	±23,89	117,50	0,880
NU	88,63	±22,16	84,50	86,30	±22,70	80,50	0,095
NL	76,57	±15,16	76,00	78,20	±20,36	75,00	0,846
IN	142,23	±32,11	137,50	134,97	±21,97	136,50	0,105
IT	147,70	±19,83	144,50	145,73	±22,09	145,00	0,566
TL	74,50	±8,74	74,00	75,77	±9,93	75,00	0,736
TU	83,27	±8,92	81,50	81,47	±9,06	82,00	0,183
Ort. Superior	106,96	±13,71	106,45	106,62	±12,40	105,99	0,861
Ort. Inferior	109,97	±13,70	109,44	108,94	±11,43	109,89	0,262

OS (µm)							
ST	142,70	±18,72	141,50	140,37	±18,75	140,00	0,333
SN	124,83	±17,92	122,50	122,57	±17,78	124,00	0,314
NU	78,77	±13,21	79,00	75,57	±11,94	76,00	**0,029**
NL	71,30	±10,63	74,50	67,83	±12,07	66,00	**0,012**
IN	135,83	±22,49	134,50	128,43	±21,95	130,00	**0,012**
IT	155,80	±17,31	157,50	156,43	±19,71	155,50	0,882
TL	76,27	±10,44	76,00	78,57	±14,28	78,50	0,274
TU	90,57	±14,18	88,00	90,83	±15,23	88,00	0,703
Ort. Superior	109,13	±11,54	109,67	107,25	±11,43	107,95	**0,030**
Ort. Inferior	109,67	±10,89	109,81	107,80	±12,57	106,89	**0,028**
Santral Makular Kalınlık (µm)							
OD MAKULA	244,70	±19,16	242,00	244,23	±16,67	244,00	0,914
OS MAKULA	244,13	±17,68	242,00	245,03	±17,45	243,00	0,279

Wilcoxon Testi

6. Ay kadranlara göre TSNIT dağılımları Şekil 8'de özetlenmiştir.



	ST	SN	NU	NL	IN	IT	TU	TL
Normal	51	47	57	53	57	56	59	56
Border	8	10	2	6	3	3	1	4
Patolojik	1	3	1	1	0	1	0	0

Şekil 8. TSNIT analizine göre 6. Ay ölçümlerinin dağılımı

TSNIT analizine göre değerlendirildiğinde hasta grubunun 0. ve 6. Ay değerleri karşılaştırıldı. Kadranlar arasında normal, sınır alan ile patolojik değerlerin karşılaştırılmasında takip sürecinde anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 17)

Tablo 17. TSNIT analizine göre ölçülen değerlerin karşılaştırılması

		Ölçüm Aralığı	0. Ay		6. Ay		p
			n	%	n	%	
ST	Normal	>%5-95	52	(86,67)	51	(85,00)	0,963
	Sınır	%1-5	7	(11,67)	8	(13,33)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	1	(1,67)	
SN	Normal	>%5-95	49	(81,67)	47	(78,33)	0,863
	Sınır	%1-5	9	(15,00)	10	(16,67)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	3	(5,00)	
NU	Normal	>%5-95	53	(88,33)	57	(95,00)	0,342
	Sınır	%1-5	6	(10,00)	2	(3,33)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	1	(1,67)	
NL	Normal	>%5-95	49	(81,67)	53	(88,33)	0,561
	Sınır	%1-5	10	(16,67)	6	(10,00)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	1	(1,67)	
IN	Normal	>%5-95	55	(91,67)	57	(95,00)	0,464
	Sınır	%1-5	5	(8,33)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	0	(,00)	
IT	Normal	>%5-95	54	(90,00)	56	(93,33)	0,774
	Sınır	%1-5	4	(6,67)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	1	(1,67)	
TU	Normal	>%5-95	58	(96,67)	59	(98,33)	0,559
	Sınır	%1-5	2	(3,33)	1	(1,67)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	0	(,00)	
TL	Normal	>%5-95	58	(96,67)	56	(93,33)	0,402
	Sınır	%1-5	2	(3,33)	4	(6,67)	
	Patolojik	<%1	0	(,00)	0	(,00)	
Ort.Üst	Normal	>%5-95	53	(88,33)	53	(88,33)	0,809
	Sınır	%1-5	5	(8,33)	6	(10,00)	
	Patolojik	<%1	2	(3,33)	1	(1,67)	
Ort.Alt	Normal	>%5-95	58	(96,67)	56	(93,33)	0,596
	Sınır	%1-5	1	(1,67)	3	(5,00)	
	Patolojik	<%1	1	(1,67)	1	(1,67)	

Ki-Kare Testi

4.4.3 Klinik Korelasyon ve Tedavi Yanıtları

Çalışma grubunda yaş, klinik özellikler, laboratuvar bulgularının RNFL ölçümleriyle korelasyonu incelendiğinde çalışma grubunun yaş aralığında yaş ile RNFL değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

HBS şiddet skalasının OCT değerleriyle korelasyonunda tüm kadranlarda ve üst ile alt ortalama kalınlıklarda ters yönlü korelasyon saptandı. Bunlar arasında sağ gözde ST, SN, NU, NL, IT, ortalama üst ve alt kadranlarda, sol gözde de ST, SN, NU, NL, IT, IN, ortalama üst ve alt kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon izlendi *(p<0,005).* Makular kalınlıklarda ise HBS şiddetiyle anlamlı korelasyon yoktu. HBS şiddet skalasının 6. Ay kontrollerinde yeniden kayıtlanması ile OCT korelasyonları incelendiğinde ise hiçbir kadranda anlamlı korelasyon saptanmadı *(p>0,05).*

Hastaların şikayet sürelerinin OCT ile ilişkisi incelendiğinde şikayet süresiyle RNFL ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (*p>0,05).*

Benzer şekilde, PUKİ skoru ile OCT ilişkisi incelendiğinde RNFL ölçümleriyle PUKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı *(p>0,05).*

Demir ve TDBK düzeyleri ile OCT sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmazken serum ferritin düzeyi ile ortalama üst ve alt kadranların ölçümleriyle her iki gözde de aynı yönlü korelasyon saptandı *(p<0,05).* Buna ek olarak, ferritin düzeyleri ile bulunan aynı yönlü korelasyon her iki gözde SN ve NL kadranlarında da istatistiksel olarak anlamlıydı *(p<0,05).*

Karşılaştırılan diğer parametrelerden 25-OH Vitamin D, Vitamin B12 ve folik asit değerleriyle yapılan Pearson korelasyon analizinde; 25-OH Vitamin D ve vitamin B12 düzeylerinin OCT değerleriyle anlamlı korelasyonunun olmadığı saptandı. Folik asit düzeylerinde ise her iki gözde TL kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon vardı *(p<0,05).*

Klinik ve laboratuvar bulgularının OCT korelasyonları Tablo 18'de özetlenmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18. Klinik ve Laboratuvar bulgularının OCT ile korelasyonu

			Yaş	Ferritin	Demir	TDBK	Vit D	Vit B12	Folik asit	PUKİ	HBS ŞİDDETİ
OD	ST	r	0,333	0,211	-0,003	-0,198	0,037	-0,084	-0,316	-0,179	-0,582**
		p	0,073	0,262	0,986	0,295	0,848	0,659	0,089	0,345	**0,001**
	SN	r	0,326	0,385*	0,045	-0,185	0,031	0,001	-0,128	-0,339	-0,477**
		p	0,079	**0,036**	0,813	0,329	0,869	0,994	0,500	0,067	**0,008**
	NU	r	0,145	0,279	0,157	-0,192	0,104	-0,061	-0,233	-0,015	-0,511**
		p	0,445	0,135	0,406	0,308	0,583	0,749	0,215	0,938	**0,004**
	NL	r	0,176	0,377*	0,282	-0,164	0,023	-0,001	-0,007	-0,086	-0,483**
		p	0,352	**0,040**	0,132	0,385	0,906	0,997	0,970	0,653	**0,007**
	IN	r	-0,086	0,244	0,206	-0,032	0,023	-0,045	0,035	0,081	-0,230
		p	0,650	0,195	0,276	0,865	0,905	0,815	0,853	0,671	0,221
	IT	r	-0,179	0,237	-0,055	-0,178	-0,253	0,217	-0,161	-0,129	-0,365*
		p	0,344	0,207	0,774	0,347	0,177	0,250	0,394	0,498	**0,047**
	TL	r	-0,133	0,171	-0,054	0,009	-0,202	0,033	-0,419*	-0,121	-0,321
		p	0,484	0,366	0,775	0,963	0,283	0,862	**0,021**	0,524	0,084
	TU	r	-0,001	0,205	0,170	0,002	-0,336	-0,123	-0,092	-0,035	-0,200
		p	0,998	0,278	0,369	0,992	0,069	0,516	0,628	0,855	0,289
	Ort. Üst	r	0,340	0,371*	0,099	-0,220	0,273	-0,061	-0,265	-0,245	-0,604**
		p	0,066	**0,043**	0,603	0,242	0,144	0,749	0,157	0,191	**0,000**
	Ort. Alt	r	0,011	0,379*	0,118	-0,073	0,035	0,038	-0,111	-0,066	-0,530**
		p	0,953	**0,039**	0,536	0,702	0,855	0,841	0,559	0,728	**0,003**
OS	ST	r	0,053	0,187	0,011	-0,138	0,025	0,170	-0,275	0,074	-0,426*
		p	0,780	0,322	0,952	0,468	0,896	0,370	0,142	0,697	**0,019**
	SN	r	-0,053	0,488**	0,052	-0,061	0,022	-0,109	-0,166	-0,124	-0,536**
		p	0,781	**0,006**	0,787	0,750	0,909	0,566	0,380	0,512	**0,002**
	NU	r	-0,023	0,325	0,161	-0,145	-0,158	-0,250	-0,104	-0,265	-0,553**
		p	0,903	0,080	0,395	0,443	0,404	0,182	0,584	0,156	**0,002**
	NL	r	0,113	0,400*	-0,014	-0,237	-0,325	-0,282	0,109	-0,122	-0,544**
		p	0,552	**0,029**	0,940	0,207	0,080	0,131	0,567	0,521	**0,002**
	IN	r	0,069	0,179	0,182	-0,122	-0,128	-0,308	-0,088	-0,091	-0,391*
		p	0,718	0,345	0,335	0,520	0,500	0,098	0,643	0,631	**0,032**
	IT	r	0,121	0,275	-0,140	-0,149	0,079	0,049	-0,309	-0,233	-0,371*
		p	0,523	0,141	0,462	0,431	0,678	0,797	0,096	0,214	**0,044**
	TL	r	0,117	0,149	0,042	-0,097	0,166	0,316	-0,423*	-0,253	-0,137
		p	0,540	0,433	0,826	0,611	0,380	0,089	**0,020**	0,177	0,471
	TU	r	0,332	0,017	0,013	0,010	0,069	0,051	-0,339	-0,286	-0,273
		p	0,074	0,927	0,945	0,959	0,719	0,790	0,067	0,126	0,144
	Ort. Üst	r	0,171	0,393*	0,074	-0,164	0,040	-0,062	-0,281	-0,159	-0,600**
		p	0,367	**0,032**	0,697	0,387	0,833	0,746	0,133	0,401	**0,000**
	Ort. Alt	r	0,176	0,394*	0,089	-0,245	-0,026	-0,173	-0,254	-0,176	-0,498**
		p	0,352	**0,031**	0,642	0,191	0,891	0,361	0,175	0,352	**0,005**
OD-MAKULA		r	-0,095	0,140	0,072	0,065	0,014	0,214	0,054	0,320	0,090
		p	0,618	0,461	0,707	0,734	0,943	0,257	0,777	0,085	0,635
OS-MAKULA		r	-0,065	0,139	0,101	0,170	-0,056	0,198	0,204	0,335	0,040
		p	0,731	0,464	0,595	0,370	0,768	0,295	0,280	0,070	0,835

Spearman Korelasyon Testi *p<0,05 **p<0,005

Farmakolojik tedavi alanlarda sağ göz ST değerinde artış olurken tedavi olmayanlarda azalma mevcuttu. Sağ göz IN, sol göz SN, ST ve Ortalama üst değerleri farmakolojik tedavi olmayanlara göre daha az düşmüştü. İstisnai olarak tedavi alanlarda sağ göz NL değeri farmakolojik tedavi alanlarda azalırken, almayanlarda artmaktaydı. (Tablo 19)

Tablo 19. Birinci basamak farmakolojik tedavi alan ve almayan hastalardaki değişim

Tedaviye Göre			Yok			Var			p
			Ort	±s.s.	Medyan	Ort	±s.s.	Medyan	
OD	ST	0.Ay	133,00	±17,94	132,00	142,50	±15,54	143,50	**0,002**
		6. Ay	114,00	±24,31	114,50	144,71	±18,02	138,50	
	SN	0.Ay	108,83	±38,59	97,50	117,00	±20,22	116,50	0,316
		6. Ay	122,00	±41,69	114,00	118,17	±18,40	118,50	
	NU	0.Ay	93,83	±38,89	81,50	87,33	±16,77	85,00	0,510
		6. Ay	97,17	±43,37	83,00	83,58	±14,21	80,50	
	NL	0.Ay	71,33	±14,36	67,50	77,88	±15,37	77,50	**0,046**
		6. Ay	86,50	±37,77	67,50	76,13	±13,79	76,00	
	IN	0.Ay	168,83	±35,39	163,00	135,58	±28,24	127,50	**0,033**
		6. Ay	146,67	±12,32	142,00	132,04	±23,05	132,00	
	IT	0.Ay	148,17	±27,93	145,00	147,58	±18,06	144,50	0,268
		6. Ay	138,50	±30,40	145,50	147,54	±19,93	145,00	
	TL	0.Ay	72,00	±12,08	65,50	75,13	±7,90	74,00	0,602
		6. Ay	74,83	±10,38	75,00	76,00	±10,03	75,00	
	TU	0.Ay	78,17	±5,04	79,00	84,54	±9,30	82,50	0,848
		6. Ay	75,83	±9,66	74,00	82,88	±8,54	82,50	
	Ort. Üst	0.Ay	103,53	±22,32	97,66	107,82	±11,17	109,66	0,863
		6. Ay	102,54	±18,17	105,16	107,65	±10,81	105,99	
	Ort. Alt	0.Ay	115,20	±18,55	108,17	108,67	±12,37	111,51	0,705
		6. Ay	113,26	±12,03	113,37	107,86	±11,28	109,48	
OS	ST	0.Ay	140,17	±19,42	144,50	143,33	±18,92	140,50	**0,029**
		6. Ay	129,00	±15,61	127,50	143,21	±18,66	141,00	
	SN	0.Ay	122,50	±25,21	129,50	125,42	±16,27	122,50	**0,045**
		6. Ay	111,67	±21,57	110,00	125,29	±16,09	127,50	
	NU	0.Ay	76,50	±13,17	79,00	79,33	±13,44	77,00	0,200
		6. Ay	69,83	±15,99	74,00	77,00	±10,65	76,50	
	NL	0.Ay	70,67	±11,76	73,50	71,46	±10,60	74,50	0,501
		6. Ay	69,50	±18,10	70,50	67,42	±10,57	64,00	
	IN	0.Ay	144,33	±23,36	147,00	133,71	±22,26	133,50	0,220
		6. Ay	129,83	±18,41	130,00	128,08	±23,09	130,00	
	IT	0.Ay	148,50	±12,05	150,50	157,62	±18,13	159,50	0,130
		6. Ay	155,17	±19,20	151,50	156,75	±20,22	155,50	
	TL	0.Ay	71,50	±11,02	70,00	77,46	±10,18	76,50	0,081
		6. Ay	81,83	±24,72	74,00	77,75	±10,99	79,00	
	TU	0.Ay	89,33	±8,82	87,00	90,87	±15,37	88,50	0,622
		6. Ay	88,00	±13,78	87,00	91,54	±15,77	90,00	
	Ort. Üst	0.Ay	107,10	±9,59	108,96	109,64	±12,11	109,67	**0,008**
		6. Ay	99,71	±6,47	99,72	109,14	±11,70	109,10	
	Ort. Alt	0.Ay	108,73	±12,29	109,47	109,91	±10,79	109,98	0,337
		6. Ay	109,00	±15,59	108,58	107,50	±12,08	106,89	
Santral Makula	OD	0.Ay	250,33	±14,85	251,00	243,29	±20,11	238,00	0,956
		6. Ay	250,00	±12,63	255,50	242,79	±17,46	242,50	
	OS	0.Ay	249,67	±12,52	254,50	242,75	±18,71	240,00	0,150
		6. Ay	243,00	±26,32	258,00	245,54	±15,23	242,50	

Tekrarlayan Ölçümler Analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni tanı almış HBS hastalarında her iki gözde prospektif olarak retinal sinir lifi tabakasının 8 yönlü kalınlığı ile santral makular kalınlık ilk başvuruda ve takiplerin 6. Ayında tekrarlanan OCT ölçümleriyle değerlendirilmiş, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Buna göre yeni tanı almış HBS hastalarının tanı ve 6. Ay kontrol aşamalarındaki 8 kadrana ait RNFL ve santral makular kalınlık değerleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Öte yandan, TSNIT analizine göre sınır alan ve patolojik alana dahil olarak normalden sapma gösteren RNFL kalınlık değerleri incelendiğinde, istatistiksel olarak hasta grupta ortalama üst kadran değerlerinin kontrol grubuna göre incelme yönünde daha sıklıkla normalden sapma gösterdikleri saptanmıştır.

Normal RNFL morfolojisi, Alasil ve ark.'larının toplum bazlı çalışmalarında açıklanmıştır. Buna göre normal dağılım kalından inceye sırasıyla alt, üst, nazal ve temporal kadranlardır. Cinsiyetler arasında da fark bulunmadığı ortaya konmuştur. (71) Çalışmamızda da benzer şekilde ölçülen RNFL tabakalarındaki dağılım literatürle uyumluydu. Diğer bir deyişle HBS oküler morfolojik dağılımı değiştirmemiştir. Aynı şekilde çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde cinsiyetler arasında OCT ölçümlerinde farklılık saptanmamıştır.

HBS, patofizyolojisinde dopaminerjik disfonksiyonun, SSS'de demir metabolizması bozukluğunun suçlandığı bir hastalıktır. (3) Koo ve ark.'ları çalışmalarında, retinal katmanlar içerisinde bulunan D1, D2 reseptörlerinin metabolizmasında demirin oynadığı taşıyıcı rolle bu iki sürecin birbirleriyle bağlantılarını kurmaktadır. (34) Cervenka ve ark.'larının D2 reseptörüne yönelik yaptığı ilaç tedavisi almamış 16 HBS hastası ile yaptıkları PET çalışmasında bazal ganglialar seviyesinde hipoaktif dopaminerjik nörotransmisyon saptanması, aynı şekilde Michaud ve ark.'larının SPECT ile de benzer sonuçlar elde ettiği çalışmalar dopaminerjik aktivitenin D2 reseptörleri üzerinden patofizyolojide önemli rolü olduğunu desteklemiştir. (38,39) Benzer mekanizmanın diensefalona projeksiyonlar gönderen retinal sinir lifi organizasyonundaki hücrelerde de olması nedeniyle çalışmamızda non-invaziv, kolay ulaşılabilen, dokularda yüksek çözünürlüklü

görüntüler alınmasını sağlayan ve hızlı sonuç veren OCT ile (59) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Galetta ve ark.'larının yaptığı çalışma SSS'de başka hiçbir yerde olmayan şekilde, myelinsiz aksonlara sahip olan RNFL tabakasının bu özelliğinin nörodejenerasyonu, nöroproteksiyonu ve hatta nöral rejenerasyonu değerlendirmede önemli bir yapı olduğunu vurgulamaktadır. (72) Bu özellikleriyle RNFL kalınlığı birçok nörodejeneratif hastalıkta farklı amaçlarla değerlendirilmiştir.

Parisi ve ark.'larının Alzheimer hastalığında in vivo OCT ile yaptığı çalışmada tüm kadranlarda incelme olduğu tespit edilmiştir. (63) Nörodejenerasyonun yaş ve ileri dönem hastalıkta belirgin olduğunu gösteren bu öncül çalışma sonrasında farklı klinikleri ve farklı evreleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. (73)

Hafif bilişsel bozukluk ve AH'yi içeren Kesler ve ark.'larının yaptığı çalışmada 24 hafif kognitif bozukluk hastası ve 30 AH hastası incelenmiş, her iki grupta kontrol grubuna göre global incelmiş RNFL değerleri bulunmuştur. Buna ek olarak da erken dönem AH'de üst kadran ortalamalarının diğer bölgelere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (74) Benzer bir çalışmada Kwon ve ark.'ları 30 hafif kognitif bozukluk ve 30 AH hastasını dahil ederek AH'de üst kadran ortalamalarının yine belirgin incelmiş olduğu saptanmıştır. (75) Özetle hastalığa özel nörodejenerasyon sahaları bulunabilmekte ve bunlar OCT ile saptanabilmektedir. Bu özelliğin nörodejeneratif hastalıklarda bir prediktör olabileceği öngörülmüş ancak daha geniş popülasyonlarda çalışılmaya ihtiyaç duyulmuştur. (64)

OCT, optik nörit gibi direk optik sinir hasarına neden olan nörodejeneratif hastalıklardan MS, NMOSD gibi hastalıklarda direkt olarak atrofi ve nöronal kaybı göstermesi, intraretinal patolojileri ortaya koyması, tedavi yanıtlarının, makular yan etkilerin değerlendirilebilmesiyle bu hastalıkların izleminde yaygın olarak kullanılmaktadır. (62,65,66,76,77)

Çalışmamızda, HBS hastalarının 6. Ay kontrolleri yapılarak hastalık progresyonunda RNFL'ye ait mikro yapının değişiminin izlenmesi amaçlanmıştır. Buna göre yapılan izlemde hasta grubunun 0-6. Ay RNFL ölçümlerinde sol göze ait

ortalama üst ve alt kadranlarda, spesifik lokalizasyon olarak ise sol NU, NL, IN kadranlarında anlamlı incelme saptanmıştır. Yine hasta grupta 0-6. ay TSNIT analizlerinde kadranlara ait normalden sapma oranları istatistiksel olarak farklı değildi. Bu bulgular HBS olgularında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte retinal lif kalınlıkların bazı kadranlarda değişiklikler, sapmalar olduğunu işaret etmektedir. Bu durumun hasta sayısının arttırıldığı, daha uzun süreli takibin yapılabileceği çalışmalarda değerlendirilmesi değerli olabilir.

Tan ve ark.'larının çalışmalarına göre HBS ile PH arasında genetik, patofizyolojik ve levodopa tedavisine yanıtlık gibi benzerlikler her iki hastalığın ilişkili olabileceğini göstermektedir. Dopaminerjik disfonksiyonun belirgin olduğu PH, progresif bir nörodejenerasyon sürecine sahiptir. (78) Chrysou ve ark.'larının 36 çalışmayı inceleyen meta analizinde PH'de tüm kadranlarda RNFL incelmesi saptanmıştır. (12) RNFL'yi en çok etkileyen kliniklerden vizüel kaybı olan hastaları ayrı tutarak, Moschos ve ark.'ları vizüel semptomları ve görme kaybı olmayan PH hastalarında OCT incelemesiyle temporal ve inferior kadranlarda incelme saptamıştır ki bu da PH özelinde subklinik dönemde de RNFL incelmesinin saptanabileceğini göstermiştir. (79)

HBS'de Kısabay ve ark.'larının yaptığı çalışmada dopaminerjik tedavi altında 0., 3. ve 6. Ay VEP kontrolleri yapılarak erken dönemde retinal fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır. Buna göre sağlıklı kontrollere göre P100 latansı uzaması saptanan hasta grubunun dopaminerjik tedavi altında 3 ve 6. Ay kontrollerinde latansların normale dönme eğiliminde olduğu ancak normal sınırlara ulaşamadığı saptanmıştır. Bu demyelinizasyon-remyelinizasyon süreci HBS'de akılda bulunması gereken nörodejenerasyonun komponentlerinden birini oluşturmaktadır. Bununla birlikte tedavinin de koruyucu olabileceği öngörülebilir. (80)

Çalışmamızda da farmakolojik tedavinin uygulandığı grubun 6. Ay kontrollerine bakıldığında sağ gözde ST, IN kadranda, sol gözde de ST ve SN kadranda ve ortalama üst kadranlarda RNFL kalınlıklarının istatistiksel olarak anlamlı derecede korunduğu saptanmıştır *($p<0,05$).* Diğer kadranlarda istisnai olarak yalnızca sağ NL'de istatistiksel azalma mevcuttur. Santral makula kalınlıklarında ise anlamlı değişim izlenmemiştir. Başlangıçta TSNIT analizine göre kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında ortalama üst kadranların hasta grubunda ince saptandığı göz önüne alındığında tedavinin RNFL kalınlığına morfolojiyi koruma yönünde etki ettiği belirtilebilir.

Retinal fonksiyonları ve morfolojik yapıyı değerlendirerek klinik ile korelasyon kurmak da mümkün gözükmektedir ancak daha çok kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Altıntaş ve ark.'larının çalışmasında PH'de UPDRS skorlarıyla RNFL kalınlığı arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır. (81) HBS'de yapılan çalışmalarda ise benzer metodolojiyle yapılan çalışmalardan Köşkderelioğlu ve ark.'ları 36 hastada yaptıkları çalışmada hastalık şiddetiyle RNFL arasında korelasyon saptanmadığını belirtmiş, buna karşın Özlece ve ark.'larının 33 hastada yaptığı çalışmada hastalık şiddetiyle yalnızca inferior kadran RNFL arasında negatif korelasyon bulunduğunu göstermiştir. (14,67)

Bizim çalışmamızda hastaların ilk tanıda yapılan ölçümlerinde HBS şiddet skalası ile RNFL değerleri arasında her iki gözde üst ve nazal kadranların tamamında, ortalama üst ve ortalama alt kadranlarda, sağ IN hariç alt kadranlarda negatif korelasyon saptanmıştır. Her iki gözde temporal ve sağ IN kadranları ile HBS şiddeti arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Santral makula kalınlıklarında istatistiksel değişim izlenmedi. Alınan tedaviler sonrası 6. ay kontrollerinde yeniden değerlendirilen HBS şiddeti skorlarıyla RNFL değerlerinin korelasyonu incelendiğinde bu kez hiçbir kadranda anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aradaki bu farkın temel sebebi tedavilere verilen klinik yanıtlarla hücresel yanıtların aynı oranda olmamasıyla ilişkilendirilebilir. Köşkderelioğlu ve Özlece'nin çalışmalarında uzun dönemde tedavi altındaki hastaların değerlendirilmesi bu ilişkinin bulunmamasıyla ilgili olabilir. Yeni tanı HBS'de hastalık şiddetiyle OCT sonuçlarının korelasyonunu değerlendiren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu açıdan da değerli olabilir.

Demir parametreleri HBS etyopatogenezinde sıklıkla araştırılmış ve dopaminerjik aktiviteyle ilişkisi ortaya konmuştur. (34) Literatürde OCT ile hematolojik hastalıklarda demir parametrelerinin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. (82,83) Acır ve ark.'larının yaptığı araştırmada demir eksikliği

anemisinde serum ferritin düzeylerinin RNFL nazal alt kadranlarda aynı yönlü korelasyon saptanmıştır. (83) Çalışmamızda da benzer şekilde serum ferritin düzeyleriyle her iki gözde NL ve ek olarak da SN kadranlarıyla her iki gözün ortalama üst ve ortalama alt kadranları arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı yönlü korelasyon saptanmıştır *($p<0,05$).* Bu değerlerin her iki gözde de simetrik alanlarda olması serum ferritin düzeylerinin RNFL organizasyonuna etkisinin olduğuna dair önemli veriler sunmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda HBS'nin OCT ile değerlendirildiği çalışmalarla karşılaştırıldığında elde edilen veriler literatürle uyumludur.

HBS'de OCT ile yapılan çalışmalar literatürde halen az sayıdadır. HBS tanısı bulunan hastalarla yapılan kesitsel çalışmalar (13,14,67,84) haricinde yeni tanı almış, komorbiditesi olmayan, ilaç naif hastalarla yapılmış takip çalışması da literatürde mevcut değildir. Bu nedenle, çalışmamız HBS tanısını yeni almış hastalarda yapılan OCT incelemesiyle sağlıklı popülasyon arasında karşılaştırma yapılması, hastalığın progresyonundaki değişimlerin ve lokalizasyonların saptanması, hastalık şiddetinin OCT parametreleri ile korelasyonu, tedavi yanıtlarını değerlendirmede OCT'nin etkili olup olmadığı gibi verilerin eklenerek bu alandaki bilgilerin artmasına katkı sunmaktadır.

Özellikle yeni tanı almış HBS hastalarının değerlendirilmesi, tekrarlayan çekimlerle takiplerinin yapılarak hastalığın başlangıcından itibaren natürü ve prognozu hakkında bilgi edinilebilecek ipuçlarını göstermesi çalışmamızın üstün yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta grubunun rölatif olarak küçük bir popülasyonu içermesi ve 6 aylık sürenin nörodejenerasyonu henüz erken evrelerini değerlendirebilecek olması sayılabilir. Bu duruma sebep olarak kliniğimize başvuruda yeni tanı hastaların sayısı ve dışlanma kriterlerinin geniş tutulması gösterilebilir. Bu nedenle daha geniş hasta grubunda prospektif, tekrarlayan ölçümlerin olduğu daha geniş zamanlı çalışmalar elde edilen bilgilerin daha net ortaya konmasını sağlayabilir. Yine ilk tanıda HBS şiddet skalasına göre hafif şiddette semptomları olan hasta saptanmaması nedeniyle klinik dağılımda daha homojen gruplar seçilebilir.

OCT’nin kolay ulaşılabilir olması ve hızlı şekilde sonuçlar vermesi ile klinikte pratik yaklaşımlarla tanı, izlem ve tedavide kullanılabilecek bir tetkik olduğu akılda tutulmalıdır.

Günümüzde gelişen teknolojilerin ışığında yapılan tetkiklerin de kaliteleri artmakta, ulaşılmaları daha kolay olmaktadır. Bu avantajdan da yararlanarak bu çalışmada elde ettiğimiz bilgilerin HBS hastalığını daha fazla anlamaya yönelik yapılacak daha ileri çalışmalara iyi bir dayanak olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grubu arasında hastaların ilk başvurularında yapılan incelemelerde ortalama OCT parametreleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir *(p>0,05).*

2. Hasta ve kontrol grubu arasında hastaların ilk başvurularında OCT ile TSNIT incelemesinde ortalama üst kadran değerleri kontrol grubuna göre normalden daha sık sapma göstermiştir *(p<0,05).*

3. Hasta grubunun takiplerinin 6. Ayında tekrarlanan OCT ölçümleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama OCT parametreleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir *(p>0,05).*

4. Hasta grubunun takiplerinin 6. Ayında tekrarlanan OCT ölçümlerinin TSNIT analizinde ortalama üst kadran değerleri kontrol grubuna göre daha sık normalden sapma göstermiştir *(p<0,05).*

5. Hasta grubunun 6 aylık izlemi sonrasında tekrarlanan OCT incelemesinde sol göze ait RNFL parametrelerinden NL, NU, IN, ortalama üst ve ortalama alt kadran değerlerinde anlamlı incelme saptanmıştır *(p<0,05).*

6. HBS şiddeti ile ilk başvurudaki OCT ölçüm parametreleri incelendiğinde sağ göze ait ST, NU, Ortalama üst, ortalama alt (p<0,005), SN, NL, IT (p<0,05) kadranlarıyla sol göze ait SN, NU, NL, ortalama üst, ortalama alt (p<0,005), ST, IN, IT (p<0,05) kadranları kalınlıklarının HBS şiddetiyle istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Her iki gözde temporal kadranlar ve sağ göz IN kadran ve santral makular kalınlıklar için ters yönlü korelasyon istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır.

7. HBS şiddetinin tedavi altında takibin 6. Ayındaki OCT parametreleriyle istatistiksel anlamlı korelasyonu yoktur. *(p>0,05)*

8. Şikayet süresiyle OCT parametreleri arasında anlamlı ilişki yoktur *(p>0,05).*

9. Birinci basamak farmakolojik tedavi alan hastaların almayanlara göre 6. Ay OCT parametreleri incelendiğinde sağ ST, IN, sol ST, SN, ortalama üst kadranlarda RNFL kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde korunduğu saptanmıştır *(p<0,05).* Diğer kadranlarda RNFL kalınlıkları tedavi almayanlara göre daha sıklıkla korunmuştur ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstisnai olarak sağ SN ve NL kadranlarında ise tedavi almayan grupta RNFL korunumu lehinedir ve sağ NL'de istatistiksel olarak anlamlıdır *(p<0,05).* İzlem ve tedavi süresi uzatılarak bu istatistik hakkında daha net veriler elde edilebilir.

10. PUKİ skalası ile OCT arasında takip süresi boyunca anlamlı korelasyon saptanmamıştır *(p>0,05).*

11. HBS hastalarının ferritin düzeylerinin OCT ile korelasyonunda her iki gözde SN ve NL kadranlarında aynı yönlü korelasyon saptanmıştır *(p<0,05).* Demir, TDBK parametrelerinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu özel dağılımın patofizyolojide rolü olabileceği düşünülmekte olup ileri araştırmalarda değerlendirilmesi açısından önemli bir veri olabilir.

12. Çalışma grubunda ölçülen OCT parametreleri cinsiyete göre farklılık göstermemektedir *(p>0,05).*

KAYNAKLAR

1. Klingelhoefer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. Clin Med (Lond). 2016 Aug;16(4):379-82.

2. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. J Intern Med. 2009 Nov;266(5):419-31.

3. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: Clinical features, diagnosis and a practical approach to management. Pract Neurol. 2017;17(6):444–52.

4. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. Sleep Med Rev. 2012 Aug;16(4):283-95.

5. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Genetics of restless legs syndrome: An update. Sleep Med Rev. 2018 Jun;39:108-121.

6. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol. 2014 Aug;27(4):493-501.

7. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. Crit Care Clin. 2015 Jul;31(3):459-72.

8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.

9. Katkar RA, Tadinada SA, Amaechi BT, Fried D. Optical Coherence Tomography. Dent Clin North Am. 2018 Jul;62(3):421-434.

10. Bandini F, Pierantozzi M, Bodis-Wollner I. Parkinson's disease changes the balance of onset and offset visual responses: an evoked potential study. Clin Neurophysiol. 2001 Jun;112(6):976-83.

11. Sener HO, Akbostanci MC, Yücesan C, Dora B, Selçuki D. Visual evoked potentials in Parkinson's disease-correlation with clinical involvement. Clin Neurol Neurosurg. 2001 Oct;103(3):147-50.

12. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jul;64:40-49.

13. Kocasarac C, Yigit Y, Trotti LM, Basaran S. Ocular morphological changes in patients with restless legs syndrome analyzed by optical coherence tomography. Sleep Med. 2019 May;57:1-5.

14. Kose Ozlece H, Solmaz V, Özal SA, Çelik Y. Do you have restless leg syndrome? I understood from your eyes. Sleep Breath. 2019 Jun;23(2):551-557.

15. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med. 2014;15(8):860-873.

16. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurol Sci. 2007 Jan;28 Suppl 1:S37-46.

17. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Feb;75(2):226-30.

18. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü UT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. Sleep Med. 2010 Jan;11(1):82-6.

19. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. Dev Med Child Neurol. 2011 Jan;53(1):40-7.

20. Erer S, Karli N, Zarifoglu M, Ozcakir A, Yildiz D. The prevalence and clinical features of restless legs syndrome: a door to door population study in Orhangazi, Bursa in Turkey. Neurol India. 2009 Nov-Dec;57(6):729-33.

21. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. Arch Intern Med. 2004;164(2):196–202.

22. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. Sleep Med. 2005;6(4):307–12.

23. Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, Gyring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults. Sleep Med. 2007;8(7–8):768–72.

24. Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. Sleep Med Rev. 2009 Apr;13(2):149-56.

25. Park YM, Lee HJ, Kang SG, Choi HS, Choi JE, Cho JH, Kim L. Prevalence of idiopathic and secondary restless legs syndrome in Korean Women. Gen Hosp Psychiatry. 2010 Mar-Apr;32(2):164-8.

26. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: The REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. Sleep Med. 2004;5(3):237–46.

27. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Mollica G, Granieri E. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. Sleep Med. 2004 May;5(3):305-8.

28. Phillips B, Young T, Finn L et al. Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. Arch Int Med. 2000;160:2137–41.

29. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. BMJ. 1988 Oct 29;297(6656):1101-2.

30. Winkelmann J, Czamara D, Schormair B, et al. Genome-wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1 PLoS

Genet. 2011 Aug;7(8).

31. Schormair B, Zhao C, Bell S, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. Lancet Neurol. 2017;16(11):898-907.

32. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Jun 27;19(8):54.

33. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. J Nutr. 2003 May;133(5 Suppl 1):1468S-72S.

34. Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1634-1641.

35. Godau J, Klose U, Santo A Di, Schweitzer K, Berg D. Multiregional Brain Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome. 2008;23(8):1184–7.

36. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. Sleep Med Clin. 2015 Sep;10(3):207-14, xi.

37. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, Allen R. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). Sleep Med. 2014 Nov;15(11):1288-301.

38. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. J Neurol. 2002 Feb;249(2):164-70.

39. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. Brain. 2006;129(Pt 8):2017-2028.

40. Weinstock LB, Walters AS, Paueksakon P. Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. Sleep Med Rev. 2012 Aug;16(4):341-54.

41. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. Ann Neurol. 2004 Mar;55(3):372-80.

42. Yeh P, Ondo WG, Picchietti DL, Poceta JS, Allen RP, Davies CR, et al. Depth and Distribution of Symptoms in Restless Legs Syndrome / Willis-Ekbom Disease. J Clin Sleep Med. 2016;12(12):1669–80.

43. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003 Mar;4(2):101-19.

44. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003;4(2):121-132.

45. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. Postgrad Med J. 2013 Jul;89(1053):402-10.

46. Chokroverty S. Differential Diagnoses of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: Mimics and Comorbidities. Sleep Med Clin. 2015 Sep;10(3):249-62, xii.

47. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):994-1005.

48. Zucconi M, Galbiati A, Rinaldi F, Casoni F, Ferini-Strambi L. An update on the treatment of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease: prospects and challenges. Expert Rev Neurother. 2018 Sep;18(9):705-713.

49. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Med. 2018;41:27-44.

50. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, Winkelman JW, Trenkwalder C, Sampaio C. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017)§. Mov Disord. 2018 Jul;33(7):1077-1091.

51. Comella CL. Treatment of restless legs syndrome. Neurotherapeutics. 2014 Jan;11(1):177-87.

52. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2013;14(7):675-684.

53. Mackie SE, Winkelman JW. Therapeutic Utility of Opioids for Restless Legs Syndrome. Drugs. 2017 Aug;77(12):1337-1344.

54. Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, Ferini Strambi L, Zucconi M. Treatment Options in Intractable Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED). Curr Treat Options Neurol. 2016 Feb;18(2):7.

55. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W. Practice guideline summary : Treatment of restless legs syndrome in adults Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016;1–10.

56. Mumcuoglu T, Durukan H. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. Türk Oftalmoloji Dergisi 2008;(38):168–75.

57. Theelen T, Teussink MM. Inspection of the Human Retina by Optical Coherence Tomography. Methods Mol Biol. 2018;1715:351-358.

58. Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M, Rizzo S, Donati S, Parravano M, Virgili G. Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy Studies. Ophthalmology. 2016 May;123(5):939-49.

59. Zhang X, Iverson SM, Tan O, Huang D. Effect of Signal Intensity on Measurement of

Ganglion Cell Complex and Retinal Nerve Fiber Layer Scans in Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. Transl Vis Sci Technol. 2015;4(5):7.

60. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(1):44-53.

61. Nguyen-Legros J, Versaux-Botteri C, Vernier P. Dopamine receptor localization in the mammalian retina. Mol Neurobiol. 1999;19(3):181–204.

62. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: A window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(12):664–75.

63. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. Clin Neurophysiol. 2001 Oct;112(10):1860-7.

64. Jones-Odeh E, Hammond CJ. How strong is the relationship between glaucoma, the retinal nerve fibre layer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis? Eye (Lond). 2015 Oct;29(10):1270-84.

65. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. PLoS One. 2013;8(6).

66. Gordon-Lipkin E, Calabresi PA. Optical coherence tomography: A quantitative tool to measure neurodegeneration and facilitate testing of novel treatments for tissue protection in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2017 Mar 15;304:93-96.

67. Koskderelioglu A, Kusbeci T, Kusbeci OY, Gedizlioglu M. Optic nerve head, retinal nerve fiber layer and macular thickness analysis in restless legs syndrome. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Oct;31:110-115.

68. Klingelhoefer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). Clin Med (Lond). 2014 Oct;14(5):520-4.

69. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016 Feb;25:52-73.

70. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213.

71. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, Boer JF De, et al. Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age , Sex , and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. J Glaucoma. 2013;22(7):532–41.

72. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. Neurotherapeutics. 2011 Jan;8(1):117-32.

73. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U. The relationship

between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. Neurol Sci. 2015 Jul;36(7):1141-6.

74. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Clin Neurol Neurosurg. 2011 Sep;113(7):523-6.

75. Kwon JY, Yang JH, Han JS, Kim DG. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. Korean J Ophthalmol. 2017 Dec;31(6):548-556.

76. Behbehani R, Adnan H, Al-Hassan AA, Al-Salahat A, Alroughani R. Predictors of retinal atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study using spectral domain optical coherence tomography with segmentation analysis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Apr;21:56-62.

77. Oertel FC, Zimmermann H, Paul F, Brandt AU. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. EPMA J. 2017 Dec 22;9(1):21-33.

78. Peeraully T, Tan EK. Linking restless legs syndrome with Parkinson's disease: clinical, imaging and genetic evidence. Transl Neurodegener. 2012 Feb 27;1(1):6.

79. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. Eur J Ophthalmol. 2011;21(1):24–9.

80. Kısabay A, Sarı US, Korkmaz T, Dinçhorasan G, Yılmaz H, Selçuki D. Evaluation of neurodegeneration through visual evoked potentials in restless legs syndrome. Acta Neurol Belg. 2016 Dec;116(4):605-613.

81. Altintaş Ö, Işeri P, Özkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson’s disease. Doc Ophthalmol. 2008;116(2):137–46.

82. Merchant RH, Punde H, Thacker N, Bhatt D. Ophthalmic Evaluation in Beta-Thalassemia. Indian J Pediatr. 2017 Jul;84(7):509-514.

83. Acir NO, Dadaci Z, Cetiner F, Yildiz M, Alptekin H, Borazan M. Evaluation of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer measurements in patients with iron deficiency anemia with optical coherence tomography. Cutan Ocul Toxicol. 2016;35(2):131-6.

84. Tak AZA, Çelİk M, Kalenderoğlu A, Sağlam S, Altun Y, Gedİk E. Evaluation of Optical Coherence Tomography Results and Cognitive Functions in Patients with Restless Legs Syndrome. Noro Psikiyatr Ars. 2018 Jul 12;56(4):243-247.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ahmet Batuhan DEMİRAL

Doğum yeri ve tarihi: Üsküdar – 22.08.1991

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: 2019 yılında tamamlandı.

İletişim adresi ve telefonu: e-posta: a.batudemiral@gmail.com

GSM: 537-607 17 86

Adres: Acıbadem Mah. İsmail Hakkıbey Sok. No: 64 D:5 Kadıköy/İSTANBUL

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi: Uzmanlık Eğitimi (2016-2020)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Türkçe Tıp (2009-2015)

İstanbul Haydarpaşa Anadolu Lisesi (2005-2009)

İstanbul Esenyalı Turgut Reis İlköğretim Okulu (1999-2005)

Kocaeli İzmit Ulugazi İlköğretim Okulu (1997-1999)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Asistan Doktor (02.08.2016)

Doktor (01.07.2015)

IV- Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı Bitlis İl Sağlık Müdürlüğü Bitlis Devlet Hastanesi (Kasım 2015-Ocak 2016)

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ağustos 2016-Halen)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

EKLER

EK-1 Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Huzursuz bacak sendromu (HBS), istirahat esnasında ortaya çıkan ya da kötüleşen, hareketle geçici olarak düzelen, özellikle bacaklarda hoşa gitmeyen uyuşma, huzursuzluk, parestezilerle ortaya çıkan bir hareket bozukluğu tablosudur. Beyinde motor hareketlerin düzenlenmesinde etkili dopam in olarak bilinen maddedeki değişikliklerin bu hastalıkta rol oynadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte dopamin retinal sinir lifi katmanları arasında da yer almaktadır. Retinal sinir lifleri, Optik koherens tomografi (OCT) tetkiği ile hastaya invaziv işlem yapılmadan değerlendirilebilir. Belli aralıklarla retinal sinir lifi kalınlığı değerlendirilmesinin hastalığın oluşumu ve seyrinin daha net anlaşılması ile tedavisinde önemli olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle biz de bu çalışmada HBS tanısı alan hasta larda OCT tetkiği ile retinal sinir lifi kalınlığının belli aralıklarla değerlendirilip elde edilen sonuçların karşılaştırılmasıyla hastalığın seyrinde önemli verilerin elde edilmesi amaçlanmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya 18 ile 65 yaş aralığında, nöroloji polikliniğinde HBS tanısı konulan ancak ilaç tedavisi kullanmayan, okuma yazma bilen en az ilkokul mezunu çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilecektir.

Çalışmamızda gönüllüler hiçbir mazeret göstermeden çalışmaya katılmak istemeyebilir veya sonradan çalışmadan gerekçe göstermeksizin çekilebilir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Çalışmamıza HBS tanılı 30 hasta dahil edilecektir. Kontrol grubu olarak nöroloji polikliniğine başka bir sebeple başvuran hastalar arasından gönüllü olaca k 30 hasta alınacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

HBS hastalarında OCT değerlendirilmesinin verileriyle hastalığın patogenezinin, seyrinin ortaya daha net konulabilmesi açısından önemli bilgilerin elde edilmesi.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı maddi açıdan destekleyen kurum yoktur.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri

gösteren iki sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunm aktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir ko pyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİRHEKİM		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		**İMZASI**
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek-2 HBS Şiddet Skalası Formu

IRLSSG HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU ŞİDDET SKALASI:
Geçen hafta…
1) Bacaklar veya kollardaki huzursuzluğunuz ne orandaydı? ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
2) Huzursuz bacak semptomları nedeniyle etrafta dolaşma ihtiyacınız ne orandaydı? ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
3) Etrafta dolaşmayla kollar veya bacaklardaki huzursuzluğunuzda ne kadar rahatlama oldu? ( )Hiç rahatlama yok (4) ( ) Hafif rahatlama (3) ( ) Orta düzeyde rahatlama (2) ( ) Tam veya tama yakın rahatlama (1) ( ) Huzursuz bacak semptomunun olmaması (0)
4) Huzursuz bacak semptomlarına bağlı olarak uyku kalitesinin etkilenmesi ne düzeydeydi? ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
5) HBS semptomlarına bağlı olarak gün içindeki uykusuzluk ve yorgunluğunuz ne orandaydı? ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
6) Genel olarak huzursuz bacaklar sendromu oranınız sizce ne kadar? ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
7) HBS semptomları hangi sıklıkta ortaya çıkıyor? ( ) Çok sık (Haftada 6-7 gün) (4) ( ) Sık (Haftada 4-5 gün) (3) ( ) Bazen (Haftada 2-3 gün) (2) ( ) Nadiren (Haftada 1 gün) (1) ( ) Hiçbir zaman (0)
8) HBS semptomları olduğunda ortalama olarak sizce ne şiddetteydi? ( ) Çok ciddi (24 saat içinde 8 saat veya daha uzun süre) (4) ( ) Ciddi(3-8 saat)(3) ( ) Orta düzeyde (1-3 saat) (2) ( ) Hafif(24 saat içinde 1 saatten daha kısa süre) (1)
9) HBS semptomlarının günlük aktiviteler üzerine etkisi sizce ne oranda?(Örnek olarak ev, aile yaşantısı, sosyal yaşam, okul veya iş) ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0)
10) HBS semptomları duygu durumunuzu ne oranda etkileniyor? (sinirli, deprese, üzgün, tedirgin veya alıngan) ( )Çok ciddi (4) ( ) Ciddi (3) ( ) Orta (2) ( ) Hafif (1) ( ) Yok (0) Sınıflama: 1-10 Hafif; 11-20 Orta; 21-30 Ciddi; 31-40 Çok ciddi

Ek-3 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

1. Geçen hafta geceleri genellikle ne zaman yattınız?

.....genel yatış saati

2. Geçen hafta geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?

.....dakika

3. Geçen hafta sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

.....genel kalkış saati

4. Geçen hafta geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

.....saat (bir gecedeki uyku süresi)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz.

5. Geçen hafta aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(A) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(B) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(C) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(D) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(E) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(F) Aşırı derecede üşüdünüz

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(G) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(H) Kötü rüyalar gördünüz

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(I) Ağrı duydunuz

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

(J) Diğer nedenler lütfen belirtiniz …….

Geçen hafta diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

6. Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

a) Çok iyi **b)** Oldukça iyi **c)** Oldukça kötü **d)** Çok kötü

7. Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

8. Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

a) Geçen hafta boyunca hiç **b)** Haftada 1'den az **c)** Haftada 1 veya 2 kez **d)** Haftada 3 veya fazla

9. Geçen hafta bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

a) Hiç problem oluşturmadı **b)** Yalnızca çok az bir problem oluşturdu **c)** Bir dereceye kadar problem oluşturdu **d)** Çok büyük bir problem oluşturdu