



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU OLAN HASTALARDA
SPİNAL HİPEREKSİTABİLİTENİN ELEKTROFİZYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Erol Ünaldı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serhan SEVİM

Mersin - 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresinde destek ve katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Aynur Özge, Prof. Dr. Serhan Sevim, Doç. Dr. Okan Doğu, Doç. Dr. İ. Arda Yılmaz, Doç. Dr. Hakan Kaleağası'na, rotasyonlarım sırasında katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kamuran Konca, Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal Yazıcı, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem Nass Duce, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gökhan Cin ve anabilim dallarında görevli tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam sırasında yardımları nedeniyle tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Serhan Sevim'e, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez çalışmamın laboratuvar aşamısında yardımları için EMG teknisyenleri arkadaşlarım Ümit Çelik, Hatice Aytekin, istatistiksel alanda katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalına teşekkür ederim.

Dr. Erol ÜNALDI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1.Tanım	8
2.2. Prevalans	8
2.3. Genetik.....	9
2.4. Patofizyoloji	10
2.4.1. Kortikal, striatonigral ve talamokortikal yapıların rolü	10
2.4.2. Dopaminin rolü	13
2.4.3. Medulla spinalisin rolü	14
2.4.4. Demirin rolü	16
2.4.5. Kapı-Kontrol Mekanizmasında bozukluk	16
2.5. Klinik Özellikler	17
2.6. HBS Tanı Kriteri	19
2.6.1.Tanı kriteri	19
2.6.2. Uykuda Peryodik hareket bozukluğu	20
2.7. Ayırıcı tanı	21
2.8. Nörofizyolojik Çalışmalar	22
2.8.1. Hoffman Refleksi / H Refleksi.....	22
2.8.2. F yanıtı	25
2.8.3. HBS ve Nörofizyolojik bulgular	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8. SİMGELER, KISALTMALAR VE TABLOLAR DİZİNİ	51
9. GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	52
10.EKLER.....	53

ÖZET

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), dinlenmekle veya uykuyla ortaya çıkan ve bacakları hareket ettirmekle hafifleyen, daha çok bacaklarda istemsiz hareketler ve paresteziyle karakterize nörolojik bir bozukluktur. HBS'nun patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılmış değildir. HBS'dan sorumlu tutulan fizyolojik mekanizma veya anatomik alanlar net olarak bilinmemektedir.⁷⁴ Nörofizyolojik araştırmalar HBS hastalarında spinal kord hipereksitabilitesinin olabileceğini göstermektedir. Bugüne dek yapılan çalışmalarda deneysel kanıtlar, HBS patogenezinde supraspinal seviyelerdeki disinhibisyonun rolüne işaret etmiştir. Bu yüzden çalışmamızda spinal eksitabiliteyi elektrofizyolojik açıdan araştırmayı planladık.

HBS tanısı alan 30 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey Kasım 2011–Haziran 2012 tarihleri arasında bu çalışmaya dahil edildi. HBS grubunda yer alan hastaların tanısı Uluslararası HBS Çalışma Grubu Kriterleri doğrultusunda nöroloji uzmanı tarafından konuldu. Değerlendirmeye katılan tüm hasta ve sağlıklı kişilere günün geç saatlerinde periferik sinir ileti çalışmaları, F-yanıtları, H refleks çalışmaları yapıldı. İstatistiksel analizde hasta ve kontrol gruplarının verileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Hmax/Mmax oranı sağlıklı kontrollerden farklı bulunmadı. H latans değerleri kontrol gruplarıyla benzerdi ($P>0.05$). Tüm bulgular bizim laboratuvar değerlerimiz ile karşılaştırıldığında normal sınırlar içindeydi.

Bizim bulgularımız daha önce hipereksitabiliteyi işaret eden çalışmalardan farklıydı.⁵⁴ Çalışmamızda HBS hastalarında artmış hipereksitabiliteyi gösterecek sonuçlar elde edemedik. Bundan sonraki çalışmalarda hastaların tümünde yakınmaların olduğu dönemler tercih edilebilir. Ayrıca santral sinir sistemi disinhibisyonunu gösterebilecek yeni elektrofizyolojik yöntemler geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler; Huzursuz bacaklar sendromu; elektrofizyoloji; soleus H refleksi; ENMG, hipereksitabilite

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder of legs characterized by spontaneous movements and paresthesia which appear during rest or sleep and is relieved with movements. The pathogenesis of RLS is still unknown. The associated anatomical areas or physiological mechanism is not clear.⁷⁴ Neurophysiological investigations point out to spinal cord hyperexcitability in primary restless legs syndrome. To date, studies assessing RLS pathogenesis showed supraspinal disinhibition. Therefore, in our study we planned to investigate spinal excitability by means of electrophysiology.

30 patients diagnosed as RLS, age and sex matched 30 healthy controls are included between november 2011 and June 2012. RLS patients diagnosed by a neurology specialist on the base of International RLS Study Group Criterias. All patients and subjects underwent peripheral nerve conduction studies, F response, H reflex investigations by used EMNG during late afternoon. Data obtained from patients and control were compared.

The Hmax/Mmax ratio did not differ between patients and healty groups ($P>0.05$). H latans were the same in RLS and controls ($P>0.05$). All values were also within the normal range compared to our laboratory values.

Our findings are different from previous studies that point out to hyperexcitability.⁵⁴ In our study, we were not able to show increased hyperexcitability in RLS patients. In future studies, periods of complaints can be preferred in all patients. In addition, new electrophysiological methods to show disinhibition of central nervous system should be developed.

Key Words: Restless legs syndrome; electrophysiology; soleus H reflex; ENMG; hyperexcitability

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HBS'nun tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, beraberinde dizestezinin bulunduğu, bilhassa bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket ettirme dürtüsü ve motor huzursuzluktur. Klinik belirtiler hastalığın ilk zamanlarında nadiren tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. İstirahatte ortaya çıkan bu duysal ya da motor belirtiler sıklıkla güçlü sirkadiyen özellik gösterir. Belirtilerin şiddeti özellikle gecenin ilk yarısında en yüksek düzeylere ulaşır. Bu durum kişinin uyku düzeni ve sirkadiyen ritmine bağlı olarak değişir. Belirtilerin şiddetli olduğu hastalarda geceleri kötüleşmenin belirgin olmadığı durumlarda tanı için öyküde bu özelliğin en azından hastalığın başlangıcında var olması gerekmektedir.³²

Yapılan araştırmalar, HBS'nun uykuyu⁷, kognitif işlevleri³ ve yaşam kalitesini^{1,71} olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Semptomlar medikal tedavi gerektirecek kadar sık ve rahatsızlık vericidir.⁶⁴

1995'ta UHBSÇG (Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu) tarafından huzursuz bacaklar sendromu tanı kriterleri belirlenmiştir. İki bin iki yılı Mayıs ayındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansı sırasında aralarında UHBSÇG üyeleri ve epidemiyoloji ve ölçek tasarımı otoritelerinin bulunduğu uzmanlar bu kriterleri netleştirmek için tekrar düzenlemiştir.

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Gerek duyulduğunda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir.

HBS'dan sorumlu tutulan fizyolojik mekanizma veya anatomik alanlar net olarak bilinmemektedir.⁷⁵ Fakat HBS'nun beyin sapı seviyesinde ortaya çıkan ve spinal eksitabilitede değişikliklere yol açan supraspinal düzeylerde inhibisyonun kaybı ve dopamin agonistleri (DA) ile yapılan tedaviden sonra eksitabilite artışının düzeldiği öne sürülmektedir.³²

HBS hastalarında yapılan nörofizyolojik çalışmalarda soleus kasından elde edilen H-refleksi eğrileri, geç fasilitasyon yanıtında artış ve geç inhibisyon yanıtında azalmayı göstermiştir. Bu etkiler, postsinaptik santral aktiviteye ve inen spinal yolların işlevlerindeki değişime, periferik etkilenmeler ya da spinal düzeydeki internöral devrelerdeki değişikliklere ya da bu üç olasılığın birlikte bulunmasına bağlı olarak,

inhibisyonun azaldığının göstergeleridir.⁶⁵ HBS giderek ilgi çeken bir alan olmasına rağmen patofizyolojisi hakkında literatürde var olan çalışmalar halen kısıtlıdır.

Biz çalışmamızda HBS olan hastalarda artmış spinal eksitabiliteyi elektrofizyolojik olarak göstermeyi planladık. Çalışmamızdan elde edilecek bilgilerin hastalığın fizyopatogenezinin araştırılması yönünde ileri araştırmalara ve belki de tanıya katkı sağlayabileceğini düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Huzursuz bacaklar sendromu, istirahat sırasında bacaklarda nadiren de kollarda ortaya çıkan, huzursuzluk, çekilme, hareket ettirme ihtiyacı gibi rahatsızlık verici duyumlarla karakterize nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın önemli bir özelliği belirtilerin yatıldığında veya rahat bir şekilde uzanırken ortaya çıkışıdır.³²

HBS olan hastalar uykuya dalmakta ve uykuyu sürdürmekte sıkıntı yaşarlar. Uzun süre uyku kalitesindeki azalma nedeniyle iş ve sosyal yaşamlarının etkilendiğini, ilişkilerinde bozulmalar yaşadıklarını ifade ederler. Bu hastalarda dikkat eksikliği, bellek bozuklukları, depresif duygu durumu, isteksizlik gibi mental ve ruhsal sorunlar sıktır.^{1,3,71}

İsveçli Ekbom 1945 yılında hastalığın günümüzde de kabul edilen tıbbi tanımını yapmış ve huzursuz bacaklar adını kullanmıştır.

2.2. Prevalans

HBS prevanlansı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da HBS ile ilgili yirmiden fazla prevalans çalışması bulunmaktadır.⁷⁶ Prevalansa dair ilk çalışmada İsveç popülasyonunda prevalans %5 olarak saptanmıştır.⁵³ Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda HBS prevalansı %3–15 arasında hesaplanmıştır.

HBS için tüm standart tanı ölçütlerini kullanan toplum tabanlı çalışmalarda, batı sanayi ülkelerinde %5'ten %10'a varan prevalans değerleri bildirilmiştir. Fakat Asya toplumları için daha düşük prevalans değerleri saptanmıştır.⁶⁴ Ülkemizde 2002 yılında Mersin ilinde 3234 denek üzerinde yapılan çalışmada 18 yaş üstü bireylerde HBS prevalans değeri %3,2 olarak saptanmıştır.⁷⁰

Huzursuz bacaklar sendromu prevalansı geçmişte azımsanmıştır. Toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalar toplumun %3–10'unda kardinal semptomların bulunduğunu göstermektedir.²⁰

HBS sık görülen bir hastalıktır. HBS herhangi bir yaşta başlayabilmekte fakat en fazla orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. Sıklıkla kronik ilerleme göstererek ömür boyu sürmektedir.⁷⁵

HBS semptomlarının ortalama başlangıç yaşının 27, ilk semptomların ortaya çıkma yaşının ise hastaların %45'inde 20, %13'ünde ise 10 yaşından önce olduğu

bildirilmiştir. Çocukluk çağında daha az oranda tanı konulması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu gibi hastalıklarla karıştırılmasına ve yanlış tanı almasına bağlanmaktadır.²¹

Pek çok çalışmada kadın baskınlığı gösterilmiştir.^{70,83} Huzursuz bacaklar sendromu prevalansı üzerine yapılan REST çalışmasında ise HBS prevalansı kadınlarda erkeklerin iki katı olarak bildirilmiştir.⁶⁴ Bu toplumlar arasındaki birbirinden oldukça farklı prevalans değerleri hastalığın genetik yönünü desteklemektedir. HBS olgularının yaklaşık %50'si ailevi özellik taşır. Ailesel formlar için 12, 14 ve 9. kromozomlar üzerinde en az üç gen lokusu bulunduğu bildirilmiştir. Çocuklarda görülmesi bu hastalık tablosunun genetik yönünü güçlendirmektedir.⁸⁸

2.3. Genetik

HBS çoğunlukla idiyopatik olarak ortaya çıkmaktadır. İdiyopatik olguların %50–92'sinin ailevi olduğu bildirilmiştir. Ekblom 1945'te bu sendromun ailesel bileşenini tanımlamıştır. O zamandan bu yana hastalığın ailesel formlarıyla ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Erken başlangıcın sadece aile öyküsü pozitif olan bireylerde ortaya çıkması, önemli bir genetik duyarlılığın bu sendromu açıklayabileceğine dair en güçlü kanıttır.²⁰

İdiyopatik HBS hastalarının yaklaşık yarısında otozomal dominant bir geçiş söz konusudur. Kromozom 12q, 14q ve 9p ile ilişki bildirilmesi birden çok genetik zeminde çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşüncesini desteklemektedir.²²

Kanada, İtalya, ABD ve Almanya'daki büyük ailelerde yapılan moleküler genetik çalışmalar en az üç major yatkınlık lokusu tanımlanmıştır. Bu sendroma, örneğin Huntington hastalığında olduğu gibi, tek bir genetik defekt yol açmıyor olabilir, fakat Alzheimer, diğer demanslar veya migren gibi birçok nörolojik hastalıkta olduğu gibi poligenik bir kalıtım söz konusu olabilir.²⁰

Yapılan çalışmalar neticesinde HBS otozomal dominant kalıtım şekline benzer bir geçiş gösterdiği fakat kesin bir kromozom veya lokusun saptanamadığı söylenebilir.

2.4. HBS Patogenez

HBS'nda uykuda spinal aşırı uyarılmışlığın net açıklaması yapılamamıştır. Fakat en azından spinal veya supraspinal seviyede birkaç faktörün bu olaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Uyku esnasında fleksör refleks yanıtta üst merkezlerin etkisiyle uzama (uykuda spinal disinhibisyon) ile ilişkili olarak HBS'na özgü hareketlerinin oluştuğu iddia edilmektedir.¹⁰ Steffens'e göre, merkezde kırmızı çekirdekte (red nucleus) oluşan ritmik uyarılar, spinal aktiviteyle beklenen semptomları oluşturmaktadır.⁷⁴

Bunun yanında fleksör refleksin bir şekilde uyarılmasının veya spinal nosiseptif ileti artışının da uyarıcı mekanizmaya katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

HBS patofizyolojisini araştıran çalışmalarda UPHB (uykuda periyodik hareket bozukluğu) ve HBS uyku ve uyanıklıkta birbirinin devamı olarak değerlendirilmiş ve patogenezlerinin de büyük ölçüde ortak olduğu kabul edilmiştir.

2.4.1. Kortikal, striatonigral ve talamokortikal yapıların HBS'ndaki rolü

UPHB'nda gözlenen hareketler, Babinski işaretine benzer şekilde ayak başparmağında dorsifleksiyon ve diğer parmalarda abdüksiyon şeklinde olduğu için patofizyolojide supraspinal merkezlerin spinal merkezler üzerine uykudaki inhibisyonlarının yetersizliği suçlanmıştır.⁷² Fonksiyonel motor değişiklikler kortiko-subkortikal hipereksitabilitenin varlığını doğrulamış ve supraspinal motor ağın inhibisyonun yetersizliğinin medulla spinalisteki jeneratörü etkilediği görüşünü desteklemiştir.⁷⁸

Fakat üst motor nöron lezyonuna neden olan beyin damar hastalığı gibi hastalıklarla HBS veya UPHB arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Bu durum, HBS'nun piramidal yollardan kaynaklanabileceği gibi piramidal olmayan yollarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dorsolateral yolak veya diensefalo-spinal dopaminerjik yolların da fizyopatolojide rol oynayabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür.⁵⁵ Somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) çalışmaları da korteksin bacak hareketleri ya da duysal belirtilerde birincil olarak rol almadığını göstermiştir.⁵²

Talamus spinotalamik duysal uyarımın kortekse geçişinde anahtar rol oynar. Dopaminerjik sistemin striatal-pallidal-talamokortikal yolağında bir bozukluk olması durumunda, motor, assosiyatif ve limbik yapılar etkilenir. Mezostratial dopaminerjik

nöronlar talamokortikal sistemde hem uyanıklıkta hem uykuda önemli bir işlev görmektedirler. Bu alanda olan bir bozukluk Parkinson hastalığı, REM fazı uyku bozuklukları, HBS, UPHB, narkolepsi ve katapleksi ile sonuçlanabilir.

Trenkwalder ve arkadaşları UPHB'nda jeneratörün medulla spinalisin lumbosakral düzeyinde olduğunu ve bu durumun ortaya çıkmasında beyin sapı inhibisyon yetersizliğinin rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.⁸⁰

Wechsler ve arkadaşları ise pons veya daha rostral seviyelerden kaynaklanan hipereksitabiliteye bağlı olarak beyin sapı ve medulla spinalis hipereksitabilitesiyle uyumlu elektrofizyolojik bulgular saptamışlardır.⁸⁶

Fonksiyonel MRG çalışmalarında, hareketler sırasında pons ve kırmızı çekirdeğin aktivasyonu ile birlikte kortikal aktivasyonun olmaması yine subkortikal kaynağa işaret etmiştir.³⁷

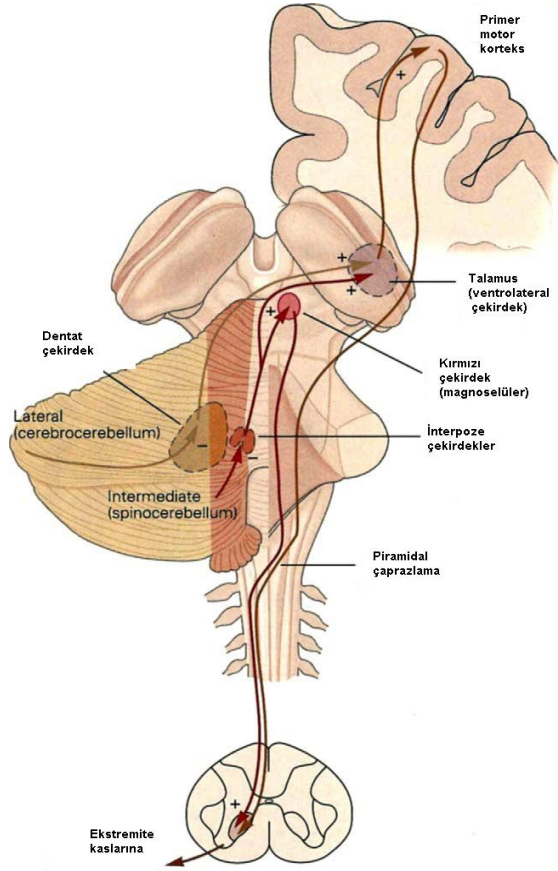
Kırmızı çekirdek (nükleus ruber);

Kırmızı çekirdek, demir metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle HBS' de anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir.⁶

Serebellar bilgiler, kırmızı çekirdeğe iki yoldan ulaşır: Magnosellüler red nükleus (RNm) ve parvosellüler red nükleus (RNp). RNp serebellar dentat nukleustan gelen uyarıları alır, sonrada kontralateral spinal korda geçer. Hareket kontrolünde bu yolun önemli bir rolü vardır⁶⁰ (Şekil 1).

RNm'ye serebellumdan gelen uyarılar, fleksör refleks afferent liflerle (FRA) sinaps yapar. Bedenin iki yarısından gelen nosiseptif afferentlerin bulunduğu bir alandır. Aşırı uyarılar RNm hücrelerinde aşırı boşalımlara yol açabilir ve spinal korda, lokomotor benzeri aktivite olarak yansıyabilir. Bu durumun kastaki yansıması myoklonidir. HBS'nda da myokloniye benzer hareketlerin gözlenmesinde bu mekanizma rol oynuyor olabilir. Deriye uygulanan (sıcak ağrı duyusunu uyuracak kadar sıcak) uyarının etkisiyle, RNm hücrelerinde bu tür deşarjlar oluşturulmuştur.⁷⁴ Rubrospinal yolağın uyarımı istemli kasılmalar meydana getirmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi (fMRI) ile uyarılan red nükleusun, UPHB'na yol açtığı gösterilmiştir.¹⁷

Şekil 1. Kortikal, striatonigral, talamokortikal ve spinal yapıların anatomik bağlantıları.³⁴



Serebeller hemisferin orta ve yan bölümlerindeki nöronlar kontraletral kırmızı çekirdeğe projekte olur. Orta bölüm (spinoserebellar) ekstremiteleden duysal girdileri alır ve dorsolateral inen sistem (rubraspinal ve kortikospinal yolak) aynı taraf ekstremitedeki aktiviteyi kontrol eder. Talamusun ventrolateral nükleusuna ve primer motor kortekse fastigial nükleustan bir miktar projeksiyon vardır. Lateral bölge (serebrocerebellar) pontin nükleustan geçen kortikal girdileri alır.³⁴

İnferior olive;

Özellikle dinlenme sırasında oluşan duysal girdinin geçiş yolunda "filtre" vazifesi gördüğü iddia edilmektedir. Duyusal afferent uyarım sonucu bacaklarda oluşan hoş olmayan duyuların bacak hareketleriyle azalmasında rol alan merkezi ayarlama inferior olivin önemli etkisi bulunduğu inanılmaktadır.

Bazal ganglionlar;

Ekstremiteler hareketlerinin koordinasyonunda ve uygulanmasında en önemli işlevi gören odaktırlar. Substantia nigra pars kompakta beyindeki dopamini tanımlayan nöronların uğrak merkezidir. Bu alandaki nöronlar hareket kontrolünde çok önemli rol oynar.

Yapılan bir çalışmada striatonigral dopaminerjik nöronlar tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesine göre ayrılıp immunohistokimyasal ölçüme tabi tutulmuşlar ve bazal ganglionlarda dopaminerjik nöronal aktivite ve kantite çalışmaları yapılmıştır. Beynin her iki hemisferinde yoğun olarak TH pozitif dopaminerjik nöronların bulunduğu gösterilmiştir.⁵⁶

Fluorodopa verilerek yapılan tek foton bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile postsinaptik striatal D2 reseptör aktivitesinde azalma saptanmıştır.⁴⁹ SPECT ile yapılan beyin kan akımı ölçümlerine göre; nükleus kaudatusta düşük beyin kan akımı (ağrı sırasında) ve anterior singulat girusta yüksek beyin kan akımı (ağrı arttığı zamanlar) elde edilmiştir.⁶⁷ 11C raclopride kullanılarak yapılan pozitron bilgisayarlı tomografi (PET) çalışmalarında, bu hastalarda postsinaptik striatal dopaminerjik disfonksiyon saptanmıştır.⁸¹

Serebellum;

HBS'nun duyuşal semptomlarını, bu duyuşal afferent uyarıların olive'ya ulaşmasında bir geçiş noktasını teşkil etmektedir.

Fonksiyonel MRG çalışmasında, bacaklarda huzursuzluk hissedilmesi sırasında serebellumda bilateral aktivasyon ile birlikte, kontralateral talamusun aktivasyonu gösterilmiştir.¹⁷

2.4.2. Dopaminin rolü

Görüntüleme çalışmaları, klinik göstergeler ve hayvan modellerinden elde edilen verilere göre, HBS ve UPHB patogeneğinde anahtar rolü oynayan sistem dopaminerjik sistemdir.⁷⁹

HBS ve UPHB, L-dopa ve dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilebilir ve dopamin antagonistleri, belirtilerin kötüleşmesine neden olur.¹⁶

Dopamin santral sinir sistemi (SSS)'nde önemli işlevleri olan bir nörotransmitter ve SSS'nde yüksek oranda bulunan bir katekolamindir. SSS'nde en yoğun bulunduğu bölge; nigrostriatal (%80'i) ve mezolimbik bölgeleridir. L-tirozin, TH

enzimi aracılığıyla L-Dopa (2,3 Dihidroksi-fenilalanin)'ya çevrilir. TH'ın kofaktörü demirdir. L-dopa dopa karboksilaz enzim aracılığıyla, dopamine dönüştürülür.

HBS hastaları arasında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) DA ve homovanilik asit oranlarının arttığı saptanmıştır. Yüksek ateş sırasında HBS belirtilerinin kaybolmasının da vücuttaki DA depolarının aktive olmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür.⁴³

Dopaminerjik A-11 nöronlar uyku-uyanıklık mekanizmasının yönetildiği "Talamokortikal" sistemde rol oynar. A-11 nöron aksonları intermediolateral yolağı izleyerek spinal kordun arka boynuzuna ulaşır. A-11 nöronlarının antinosiseptif etkinliği de mevcuttur. A-11 nöronları uyarılan sıçanlarda analjezi oluşturabilmiş, ama A-9 nöronlarda oluşturulamamıştır.³¹

Birçok araştırmacıya göre HBS'ndeki semptomatik sirkadiyen mekanizmadan dopamin disfonksiyonu sorumludur.^{14,35} Bu araştırmacılara göre dopamin sirkadiyen ritmi itibarıyla sabah en yüksek seviyededir. Akşam vakti de en düşük seviyeye inmektedir. Dopamin düzeylerindeki bu değişimlerin, HBS'nun semptomları ile sıkı bir ilişkisi olduğu düşünülmekte, hatta bu mekanizmadan tam anlamıyla dopaminerjik sistem sorumlu tutulmaktadır. Birçok çalışmada, dopaminerjik tedavinin HBS semptomları üzerinde önemli derecede iyileşme sağladığı ortaya konmuştur.^{14,35}

Dopamin reseptör blokerlerinin kullanımıyla HBS hastalarında semptomların şiddetlendiği bildirilmiştir.⁸⁸

Hastalarda bacakları hareket ettirme dürtüsü dopaminerjik sinir boşalmaları ile olmaktadır. Bundan da rubrospinal hücreler sorumlu tutulabilir. Periferik sinire veya sırt omurları üzerine elektrik şoku verildiğinde, rubrospinal hücrelerden uzamış hiperpolarizasyon-depolarizasyon dalgaları ile beraber sivrileşme yanıtı alınması bunun kanıtı olarak gösterilebilir.⁶³

2.4.3. Medulla spinalisin rolü

Medulla spinalis uykuda periyodik bacak hareketlerinin jeneratörü olarak görülmektedir. Afferent somatosensör uyarıların ilk durağı spinal arka boynuzdur. Spinal seviyede HBS etyopatogenezine katkıda bulunan iki yapı bulunmaktadır:

Bunların ilki santral spinal patern jeneratör (SSPJ)'dir. SSPJ santral dopaminerjik nöronlar tarafından düzenlenen, HBS'nun santral etiyolojisinden sorumlu bir merkezdir. Hareket sırasında SSS'ne gönderilen uyarıların spinal seviyedeki denetleme bölgesini teşkil eder.⁴⁸ Steffens'e göre en merkezde kırmızı

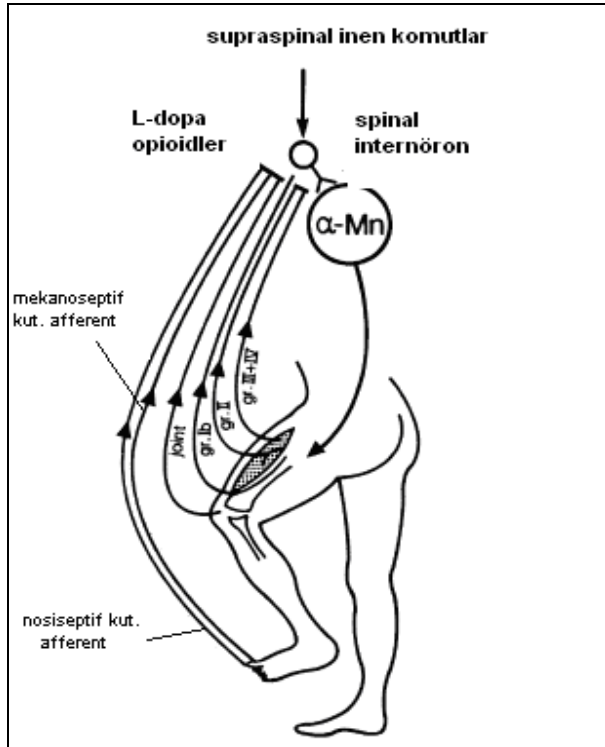
çekirdekte oluşan ritmik boşalmalar, spinal aktiviteyle beklenen semptomları oluşturmaktadır.⁷⁶ Medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda, HBS hastalarında kontrol grubuna göre medulla spinalis eksitabilitesinin anlamlı olarak arttığı, uyku esnasında çoklu geç cevapların ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹⁰ HBS hastalarında yapılan bir çalışmada gece gözlenen periyodik hareketlerin kaynağının L4–S1 ve C6–C7 segmentlerdeki disinhibisyonla ilişkili olduğunu bildirilmiş fakat bu bölgelerdeki eksitabilitenin neden ayrıcalıklı olduğu açıklanamamıştır.⁵⁷

İkinci yapı ise Fleksör Refleks Afferentleri (FRA)'dir. L–Dopa ve opioid verildiğinde FRA yanıtı deprese olabilmekte, aynı zamanda fleksör refleks yanıtta rol oynayan nosiseptif uyarıların geçişlerinde depresyon oluşmaktadır.⁶⁹

FRA nosisepsiyon cevaplarını opioidlerin de baskılaması nedeniyle opioidler de HBS semptomlarını azaltabilmektedir.⁸⁵ Ayrıca medulla spinalis lezyonu ya da spinal anesteziyle periyodik bacak hareketlerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir.²³

Bir hipoteze göre; bu hastalardaki bacak hareketleri, iç uyarana yanıt olarak ortaya çıkan bir spinal fleksör reflektir.

Şekil 2. Hareketlerin kontrolünde fleksör refleksin görevi.⁴²



Hareket performansı için inen komutun spinal internöronlar aracılığıyla düzenlendiği düşünülür. Bu internöronlar hareketle aktifleşmiş FRA'den gelen eksitator ve inhibitör multisensör girişleri (mekanosensitif ve noseptif kutanöz ve eklem afferentleri, ikincil kas içciklerinden gelen grup II kas afferentleri, serbest sinir sonlanmalarından gelen grup III ve IV kas afferentleri) alır. Bu genel FRA geri beslemesi monoaminerjik ya da enkefalerjik yollar tarafından (deneysel olarak L-dopa ve opioid) suprese edilebilir. FRA'ye ait olmayan grup Ib afferentler bu şemada gösterilmiş olmasına rağmen FRA ile ortak internöronlar üzerine kısmen veri girişi yapabilirler. Ib yollar L-dopa ve opioid tarafından bloke edilmez.⁴²

Fleksör refleks yanıtın değerlendirildiği HBS ve UPHB hastalarında medulla spinaliste eksitabilitenin arttığı ve supraspinal inhibisyonun azaldığı görüşü vurgulanmıştır.¹⁰

2.4.4. Demirin Rolü

Demir L-DOPA'yı dopamine dönüştüren TH'ın kofaktörüdür. HBS hastalarında BOS'nda ferritin değerleri düşük, transferin değerleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, düşük beyin demir rezervini yansıtmaktadır.²⁴ Serum ferritin seviyesi ile HBS şiddeti arasında ters ilişki mevcuttur.²⁵ Demir serum değerleri ile HBS semptomlarının sirkadiyen ritmi arasında paralellik vardır; serum demir değerleri gece vakti en aza inerken, bu anlarda HBS semptomları alevlenmektedir.⁷⁷ HBS hastalarında fonksiyonel MRG ile putamen ve substansiya nigrada kontrol grubuna göre demir konsantrasyonu düşük bulunmuştur.⁵

2.4.5. Kapı-Kontrol Mekanizmasında Bozukluk

Son dönemde tartışılır hale gelmekle birlikte HBS patogenezinde Kapı-Kontrol Mekanizmasında bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Deriden gelen uyarılar spinal kordda değişik sistemlere iletilirler. Bunlar dorsal kolon, arka boynuz santral transmisyon hücreleri (T hücreleri) ve substantia gelatinoza hücreleridir. Substantia gelatinozadaki kapı hücreleri presinaptik inhibisyona yol açarlar. Bu hücreler kalın ve ince sinir uçlarını inhibe ederler. İnce lifler uyarı olmadan iletebilirler. Kuvvetli uyarılar özellikle kalın lifler üzerine etki eder. Bunlar kapı hücrelerini uyararak T hücrelerine transmisyonu etkiler. İnce liflerin

kapı hücrelerini inhibe ettiği, kapıyı açık tuttuğu ileri sürülmektedir. Uyarı uzadığı zaman kalın lifler adapte olmakta ve ince lifler baskın çıkmaktadır.⁸⁶

Wind-up fenomeni C–lifleri yanıtında artışa bağlı olarak arka boynuzda artmış yanıt olarak tanımlanır. Wind-up C–liflerinden glutamat salınması ve NMDA kanallarının postsinaptik açılmasıyla meydana gelen bir fenomendir.⁸⁰ Somatosensoryel sistem spinal ve serebral birkaç aşamada yerleşiktir. Aktif ayak hareketi sırasında kutanöz refleks yolu kapı–modülasyonu devreye girer. Ağrının hissedilmesi olayında NMDA reseptörlerinin yerleşim yerleri de önemli rol oynar. NMDA reseptör aktivitesi ile spinal kord arka boynuzda eksitatuvar geçişin arttığı gösterilmiştir. HBS hastalarında soğuk algısında kutanöz algı seviyesinde artış olduğu saptanmıştır.³⁶ Bu durum daha önceki nörofizyolojik ve morfometrik çalışmalarda idiyopatik HBS hastalarında erken–ılımlı periferik küçük çaplı sinir tutulumu ve sıcak–soğuk algı seviyesinde artış olduğu varsayımını desteklemektedir. Bu noktada gabapentinin HBS'nda periferik nöropatiye bağlı semptomlara etkili olması dikkat çekici bir sonuçtur.¹³

2.5. Klinik Özellikler

HBS'un tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği, özellikle bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme dürtüsü ve motor huzursuzluktur.³³

Klinik tecrübeler huzursuz bacaklar sendromunun çoğunlukla bir kez başlayınca yaşam boyu tedavi gerektiren progresif bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Klinik gidişteki varyasyonlar, remisyon dönemleriyle birlikte, genç erişkinlerde özellikle yaygındır.²⁰

Araştırmalar HBS'nun uykuyu, kognitif fonksiyonları ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir.^{1,4,71} HBS uzmanlarının görüşlerine göre semptomlar genellikle medikal tedavi gerektirecek kadar sık ve rahatsızlık vericidir.⁶⁴ Sendromun ana özelliği bacakları hareket ettirme dürtüsüdür.²⁰ Sıklıkla beraberinde geniş bir duysal semptomlar aralığı vardır. Bu belirtiler çoğunlukla ekstremitelerin derinlerinde hissedilen çok tatsız hisler eşlik eder, bu hisler tek taraflı ya da bilateral olabilirler, ayak bileği, diz veya tüm alt ekstremitede hissedilebilirler. Hastalık ilerledikçe hastaların yaklaşık yarısında kolların da tutulduğu tanımlanmıştır.²⁰

HBS'nun motor belirtileri üç gruba ayrılabilir: istemli motor hareketler, istemsiz motor hareketler ve uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH)'dir. İstemli motor hareketler genellikle bacaklarda nadiren de kollarda görülür. Hareketler çoğunlukla simetrik fakat bazen asimetrik ve eş zamanlı olmayan hareketler de görülebilir. Motor hareketler genellikle yürümeyi, ayağı germeği, burkmayı, zemine sürtmeyi ve yatakta dönmeyi kapsar. Uykuda istemli motor hareketler miyoklonik ve distonik hareketleri içerir. Miyoklonik hareketler düzensiz olabilir ve grup halinde meydana gelebilir. Distonik hareketler; miyoklonik silkinmelere göre daha devamlı ve uzun sürelidir. UPBH ise HBS hastalarının %80'inde saptanır. UPBH NREM uykusu sırasında çıkan tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerdir. Ortalama 20–40 sn süren ve en az dört ardışık harekettir.⁷⁵

Uykuyu etkilediği için sadece can sıkıcı olmakla, medikal tedavi gerektirecek kadar yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileme arasında değişen geniş bir şiddet aralığına sahiptir.⁶⁴

REST çalışmasında; HBS hastalarında duysal semptom bildirenlerin oranı %88, uykuya ilişkili semptom bildirenlerin oranı %75, günlük aktivitelerde sıkıntı bildirenlerin oranı %55, hareketi etkileyen semptom bildirenlerin oranı %37 ve duyu durum sıkıntılarını bildirenlerin oranı %26 olup HBS semptomları ile bağlantılı ağrı bildirenlerin oranı %59'dur.⁶⁴

Hastalar HBS semptomları ile ilgili olarak doktora başvurduklarında uyku ile alakalı semptomların en önemli özellik olması muhtemeldir; bu nedenle hastaların doktora başvurduklarında HBS da olası bir tanı olarak özellikle dikkatle araştırılmalıdır.⁸⁷ Bozulmuş uyku, uykuya dalma yetersizliği ve yetersiz uyku saati HBS'nun duysal motor anormalliklerinin beklenen sonuçlarıdır. Bu semptomlar özellikle geceleri ve dinlenme sırasında daha kötüdürler. Pek çok HBS hastası olasılıkla HBS ile ilişkili uyku bozukluğundan kaynaklanan gündüz uyuklama ve ilerleyen güne konsantre olmada güçlük gibi performans bağlantılı etkiler bildirmiştir.⁶⁴

Yüksek yüzdeye sahip hafif veya şiddetli HBS'lu hastalar semptomları çekerken uykuya dalmak için 30 dakikadan daha fazla zaman harcadıklarını ve gece üç veya daha fazla kez uykudan uyandıklarını belirtmişlerdir.⁸⁷ Benzer sonuçlar Uluslararası HBS Çalışma Grubu kriterlerince HBS tanısı konulan 133 hasta üzerinde çalışma yapan Montplaisir ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiş ve bu hastaların

%85'inin uykuya dalmada veya uykulu kalmada güçlükten şikayet ettiklerini bulmuşlardır.⁵¹

HBS hastalarınca tanımlanan çoğu şikayetler uyku bozukluğu ile ilişkilendirilebilir. Örneğin ertesi gün enerji ve konsantrasyon eksikliği, HBS ve zayıflamış genel sağlık durumu arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.⁸⁷

Gebelik, psikiyatrik şikayetler, yorgunluk, kafeinli içeceklerin tüketilmesi, uzun süreli sıcak veya soğuk ortama maruz kalınması HBS belirtilerini arttırabilir ya da ortaya çıkışını tetikleyebilir.^{51,58}

Belirtiler her zaman güçlü sirkadiyen özellik göstermektedir. Belirtilerin şiddeti özellikle gecenin ilk yarısında en yüksek seviyelere ulaşır, bununla beraber bu durum kişinin uyku düzeni ve sirkadiyen ritmine bağlı olarak da değişir. Belirtilerin gündüz istirahat sırasında da ortaya çıkabilmesine karşın sirkadiyen ritim bu durumda da belirgindir ve gece istirahat halinde çıkan şikayetlere göre daha hafif olduğu dikkat çekicidir.⁸⁷

2.6. HBS Tanı Kriterleri

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Gerekli durumlarda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir ancak sekonder (semptomatik) HBS'nda olası nedenlerden dolayı anormal olabilir. Eğer nörolojik muayene, ilintili bir periferik nöropati ya da radikülopati düşündürüyorsa, bu hastalıkları ortaya koymak için ENMG ve sinir iletim çalışmalarına başvurulmalıdır.²⁰

HBS tanısı, uluslararası çalışma grubunca konulan kriterlere dayandırılır. Bu kriterler 2003 yılında yayınlanmıştır.⁸

2.6.1. Tanı kriterleri

1. Bacakları hareket ettirme isteğine sıklıkla eşlik eden rahatsızlık ya da nahoş hisler
2. Nahoş hisler ya da hareket ettirme isteğinin yatma ya da oturma gibi hareketsizlik dönemleri sırasında başlaması ya da kötüleşmesi
3. Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün yürüme, bükme, esneme gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen iyileşmesi

4. Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da akşam/gece ortaya çıkması

Tanı için yukarıdaki kriterlerin gerekliliğine karşın şüpheli durumlarda destekleyici kriterleri araştırmakta yarar vardır.⁸

Bunlar;

1. Pozitif aile hikayesi; Otozomal dominant kalıtımla uyumlu aile hikayesi olguların üçte ikisinde vardır.
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt; Hastaların hemen hepsi dopaminerjik tedaviye yanıtı olduğundan destekleyici kriter olarak görülebilir.
3. Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu (UPHB).

Belirtilerin değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilebilmesi için şikayetlerin şiddeti, gün içinde etkilediği süre, sıklık, neden olduğu uyku bozukluğu ve gündüz uykululuk gibi özellikleri 10 soru ile değerlendiren “Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet Skalası” kullanılabilir (Ek –1).⁷⁰

2.6.2. Uykuda Peryodik Hareket Bozukluğu

HBS hastalarında uyku ya da uyanıklıkta istemsiz sıçrayıcı periyodik özellikte hareketler gözlenebilir. Bu hareketler Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği tarafından polisomnografi kayıtlarına dayanılarak UPHB olarak tanımlanmıştır. Uykuda periyodik hareketler (UPH) en az ardışık dört hareketin görüldüğü 0,5–10 saniye süreli ortalama 20 ile 40 saniye aralıklı (alt–üst aralık 4–90 saniye) gelen özellikle bileklerin dorsifleksiyonu ve bazen stereotipik kol–bacak hareketleri ile karakterize polisomnografi bulgusudur.² UPH’e uyku bozukluğu ya da gündüz uykululuk eşlik ediyorsa tanı uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) adını alır.

HBS hastalarının %80’inde UPH görülür.⁵¹ Bu hareketler ayrıca uyku apnesi gibi diğer nörolojik bozukluklarda ya da izole olarak da görülebilirler. HBS hastalarının %15 kadarında otururken ya da uyanırken yatar pozisyonda istemsiz seyirme hareketleri de görülmektedir.⁸⁵ Bu hareketler periyodik olabilir ya da periyodisite göstermeyebilir.⁵² HBS hastalarına eşlik eden UPH paterni, genellikle uykunun NREM fazında olan gecenin ilk yarısında yoğunlaşmıştır. Uyanıklıktaki istirahat sırasında da benzer UPH ataklarının gözlenmesinden yola çıkılarak “Suggested Immobilisation Test” (SIT) adı verilen destekleyici bir test yöntemi de geliştirilmiştir.⁵⁰ Bu yöntem ile hastalar ideal olarak şikayetlerin en belirgin olduğu saatlerde 45 derece açı ile yatırılır ve mümkün olduğunca bacaklarını hareket ettirmemeleri

söylenir. İki yanlı anterior tibial kaslardan 60 dakika süre ile yüzeysel ENMG kaydı alınarak bacak hareketleri sayılır, 40 ve üzerindeki değerler patolojik olarak değerlendirilir. Uyanıklıktaki periyodik hareketler kantitatif olarak bu testle ortaya konabilir. İmmobilizasyon testi HBS'nun tanınması ve tedavinin monitörizasyonu açısından kullanılabilir.

Belirtiler sirkadiyen özellik göstermektedir. Belirtilerin şiddeti özellikle gecenin ilk yarısında en yüksek seviyelere ulaşır. Belirtilerin gündüz istirahat sırasında da ortaya çıkabilmesine karşın sirkadiyen ritim belirgindir ve gece istirahat halinde çıkan şikayetlere göre daha hafif olduğu dikkat çekicidir. Sadece uzun yolculuklar gibi uzun süreli istirahat ve hareketsizlik dönemlerinde belirtilerin ortaya çıktığı hastalarda sirkadiyen ritim fark edilir olmasa da bu olgular da öğleden sonra ya da akşam şikayetlerinin daha sıklıkla ortaya çıktığını ifade ederler.⁸

HBS ve UPHB hastalarında yapılan bir çalışmada, sirkadiyen ritim ile istirahatin belirtiler üzerine etkisinin birbirinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada da HBS belirtilerinin gece yarısından hemen sonra zirve noktasına ulaştığı ve sabah 10:00–11:00 saatleri arasında en düşük seviyelere indiği gözlenmiştir.³⁸

Sirkadiyen ritmin bir göstergesi olan melatonin sekresyonundaki değişiklikler, bu sendromun bulunduğu hastalarda duysal ve motor semptomlardaki artıştan önce gelen tek değişimdir ve bu durum melatoninin akşam ve geceleri santral dopamin sekresyonu üzerinde inhibitör bir etki göstererek semptomların kötüleşmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²⁰

Günümüzde uyku sırasındaki UPHB'nun sadece HBS'nun ağrısız hafif bir formu mu olduğu, yoksa farklı bir bozukluğu mu temsil ettiği hala net olarak bilinmemektedir.

2.7. Ayırıcı Tanı

HBS ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır. HBS'nu taklit eden bazı hastalıklar mevcuttur. Bunlardan biri akatizidir. Dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ajanların neden olduğu bir motor huzursuzluktur. Bu bozuklukta hastalar özellikle bacaklarını hareket ettirmek yerine içten gelen bir huzursuzluk hissi nedeniyle hareket etme zorunluluğu duyar.²⁰ Akatizideki motor rahatsızlık; vücut sallanma hareketleri, bir yöne ilerleme, ayakta sabit durma yeteneğinin olmaması, ritmik/aritmik ve simetrik/asimetrik istemli ekstremiteler hareketleri şeklinde olup motor rahatsızlık en

çok gündüzleri olur. Muayenede ekstrapiramidal belirtiler saptanır ve antikolinerjikler ile yapılan tedaviye iyi cevap verir.⁷⁵

Çocuklardaki huzursuz bacaklar sendromu dikkat eksikliği hiperaktivite sendromundan ayırt edilmelidir. Bacaktaki rahatsızlıktan ötürü hareket etme ihtiyacı bulunması huzursuz bacaklar sendromunu dikkat eksikliği hiperaktivite sendromundan ayırır. Bununla birlikte durum daha karmaşıktır, çünkü huzursuz bacaklar sendromu olan olgularda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu normal olgulardan daha sık görülmektedir.²⁰ HBS semptomlarının şiddetle etkilediği çocuklarda büyüme ağrısı olarak yanlış tanı konulabildiğini biliyoruz.⁶²

Her ne kadar huzursuz bacaklar sendromu periferik nöropati veya radikülopatiyle tetiklenebiliyor olsa da, bu hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Saf periferik nöropati ve radikülopatide hastalar bacak rahatsızlığını gidermek için hareket etme zorunluluğu duymazlar ve semptomlar istirahatte veya geceleri kötüleşmez. Periferik nöropati veya radikülopati şüphesi varsa bu hastalıkları kanıtlamak için elektronöromiyografi yapılmalıdır.²⁰

Huzursuz bacaklar sendromu pozisyonel rahatsızlıktan ayırt edilmelidir. Eğer tek hareket ihtiyacı basıncı azaltmak için yapılan kısa bir pozisyon değişikliği ise (örn. artritli bir kalçadan ötürü) bu rahatsızlık huzursuz bacaklar sendromu değildir.²⁰

2.8. Nörofizyolojik Çalışmalar

Bir periferik mikst sinirin distal uyarımını izleyen periyotta M-yanıtından daha geç latanslı yanıtlar meydana gelebilir. Bunlara ENMG terminolojisinde 'Geç Yanıtlar' adı verilir. Bunlar genellikle alfa motor akson üzerinden dönen dalgalardır veya monosinaptik reflekslerdir.

2.8.1. Hoffman Refleksi / H Refleksi

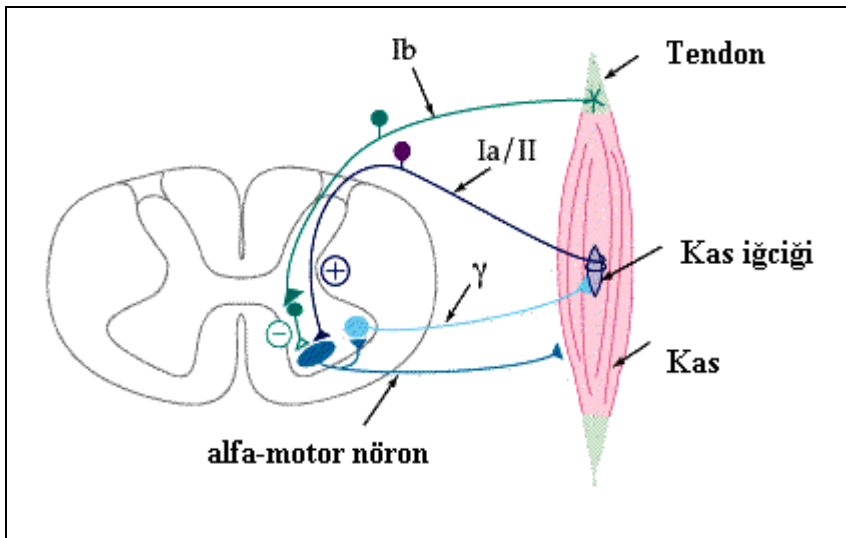
H refleksi tüm geç yanıtlar içinde gerçek monosinaptik gerilme refleksini temsil eder. Periferik sinir içinden geçen grup 1A afferentlerinin uyarımı ve bu afferent dalganın alfa motor nöron ile monosinaptik bağlantı yapması sonucu ortaya çıkar. Uyarımdan uyarıma şekil olarak aynıdır, fakat genliği değişkendir. Bununla beraber geç yanıtlar içinde en büyük genlikli olanıdır.^{19,46}

N.tibialis posteriorun popliteal fossadan düşük akım şiddetinde elektriksel uyarımı ile triseps surae kas üçlüsünden ve özellikle soleus kasından elde edilir. Stimulus şiddeti merdivensel biçimde arttırıldığında, önce 30 msn civarında motor

latans ile ortaya çıkan geç yanıt görülür. Uyarım şiddeti arttırıldıkça geç yanıtın genliği gittikçe ufalır. Buna karşın M yanıtı genliği gittikçe artar. Maksimal ya da supramaksimal uyarım şiddetine erişildiğinde geç yanıt tamamen kaybolur. Erken M yanıtı genliği de artık maksimal büyüklüğe erişmiş olarak sabit kalır. Burada düşük eşikli uyarımlarla önce ortaya çıkan ve uzun latanslı olan, supramaksimal elektrik şoklarla kaybolan kas potansiyeli H refleksidir. H refleksi düşük uyarım şiddetinde ortaya çıkma, latansının uzun, yüzeysel kayıtlamada di-trifazik şekilli olma ve yüksek şiddetteki elektrik şoklarda kaybolma özelliği taşır.^{19,46} Soleus H yanıtı latansı, erişkin bireylerde 26–34 msn arasında değişir ve 50 yaşından yaşlı bireylerde genellikle 30 msn ve yukarıdır. H refleksinin şekli difazik ve trifaziktir. Optimal uyarım süresi geniştir. 0.5–1 msn süreli dik açılı uyarım popliteal fossa'dan yüzeysel elektrodlarla verilmelidir.^{19,46} Ekstansör / agonist kas olarak soleus gerilmesi 1A afferent sinir liflerinden daha fazla implusun omuriliğe segmental akışını sağlar. Soleusun ekstansör motor nöronları monosinaptik olarak daha çok sayıda aktive olurlar ve soleus kasına refleks yolla gelen motor sinyaller daha yoğun hale gelir. H refleksi alfa motor nöron havuzunun eksitabilite derecesi hakkında bize bilgi verir^{19,46} (Şekil 3).

Antagonist fleksör kaslardan gelen grup 2 afferentleri ile golgi tendon organından gelen grup 1B afferentleri özellikle antagonist kasın gerilme veya kasılması ile aktive olur ve omurilikte ekstansör kasda bir inhibisyona yol açar. Bu şekilde H refleksi genliği ufalır supresyona uğrar.⁴⁶

Şekil 3. Refleks arkı.³⁹



Diğer elektrofizyolojik yöntemlerle S1 kök tutuluşunun gösterilemediği hallerde; soleus H refleksi, iki yanlı karşılaştırma ile bir yandaki sakral tutuluşu gösterebilir. Bu durumda H refleksi alınmaz ya da karşı tarafa göre 2 ms'nin üzerinde gecikme olur.^{28,29}

H refleksi ve diğer geç yanıtlar Guillian–Barre sendromu gibi akut polinöropati ile giden olgularda en erken anormallik gösteren elektrofizyolojik bulgulardır.

Spinal motor nöron havuzunun eksitabilitesini arttıran durumlarda H refleksleri ve diğer gerilme refleksi çalışmaları önem kazanır.^{28,29}

Bunların başında maksimal H/M oranı gelir. Soleus kasından supramaksimal şoklarla elde edilen M yanıtının genel olarak, kasın tüm motor sinir liflerinin senkron uyarımı sonucu ortaya çıktığı kabul edilir. Diğer bir deyişle M yanıtı o kasın segmental spinal düzeydeki tüm alfa motor nöronlarının aynı anda boşalımı sonucu meydana gelebilecek kas aktivasyonuna eş değerlidir. Elde edilen en büyük H yanıtı ise, aynı motor nöron havuzunun monosinaptik refleksi eksitabilitesinin bir ölçümü olarak kabul edilir. Bundan dolayı maksimal H yanıtı genliği, maksimal M yanıtı genliğine oranı, motor nöron havuzunun refleksi yol ile uyartılabilme derecesini verir. Maksimal M yanıtı stabil olduğu için maksimal H/M oranı güvenle kullanılabilir. Normal bireylerde bu oran 0.15–0.50 civarındadır. Ancak 0.04–0.75 arasında değişebilir.^{28,29}

Diğer bir H refleksi çalışması ise çift stimulus–eksitabilite eğrisidir. Tibial sinirin üzerine değişen zaman aralıkları ile hemen hemen aynı şiddette iki elektrik uyarısı verilirse, birinci uyarıdaki H refleksi boyu değişmez, fakat ikinci uyarının yarattığı H yanıtının boyu, birinci ile ikinci şok arasındaki zaman aralığına bağlı olarak değişir. H yanıtlarının genliklerindeki değişimler grafik halinde çizilir. Bu yöntem ve elde edilen eğri spinal motor nöronların eksitabilitesini gösterme bakımından önemlidir. Çift uyarı verilerek elde edilen H refleksi değişimleri şöyle açıklanabilir: Aralıklı verilen çift uyarım, motor nöron havuzunun eksitabilitesi üzerine birbirine zıt iki etki meydana getirir. Birincisi motor nöronların refraktör periyoda girmeleri ya da Reshaw inhibisyonudur. Diğeri ise geri kalan motor nöronların birinci uyarı ile subliminal ateşlenme dönemine girmeleri ve ikinci uyarı geldiğinde daha eksitabl hale gelip ateşlenmeleridir.²⁸

Spinal motor nöron havuzunun eksitabilitesini arttıran durumunun değerlendirildiği bir diğer H refleksi çalışması 'Yenilenme Eğrisi'dir. Stimulus şiddetinin adım adım artırılması ile elde edilen H ve M yanıtlarının genlikleri bir grafik

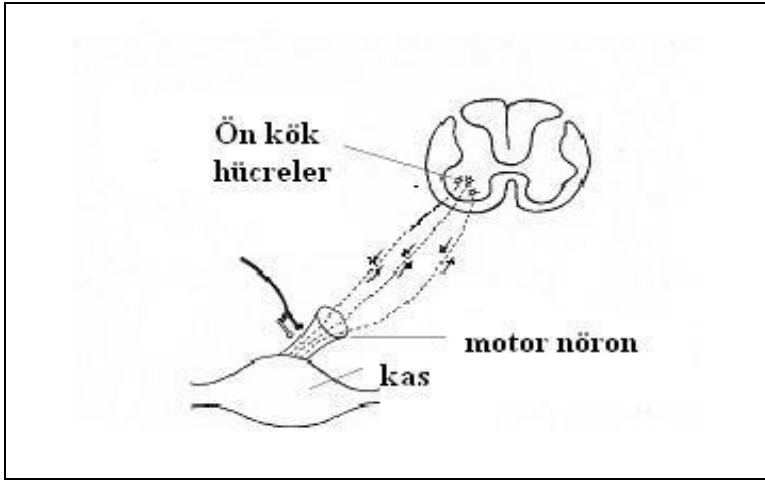
halinde gösterilebilir. Yatay çizgide stimulus ve dikey çizgide H ve M yanıt genlik değişimleri değişik eğriler çizilmesine yol açar.²⁸

2.8.2. F yanıtı

Motor sinirin supramaksimal uyarımı ile meydana gelen geç yanıtta F dalgası ismi verilir. Verilen uyarı bölgesinden antidromik yönde ilerleyen uyarılar kendi motor hücrelerini yeniden aktive eder (Şekil-4).

Periferde motor aksonların uyarılması, bir yandan ortodromik olarak kasta M-yanıtını oluşturur, F yanıtı ise antidromik olarak motor nörona dönerek, motor nöronları tekrar ateşleyen, reküran motor deşarjlardan oluşur. Refleks değildir. Motor aksonların antidromik yoldan tekrar kendini ateşlemesi anlamına gelir.²⁸

Şekil 4. Motor sinir, repetitif yayılım, F dalgası.



Diğer geç yanıtlara ve erken M yanıtına göre şekil, latans ve hacmi uyarımdan uyarıma değişir.

F dalgası, uyarımdan uyarıma aynı dalga olarak belirmez. Birbirinden farklı yanıtlar şeklinde karşımıza çıkar. Bu durum uyarımdan uyarıma farklı motor aksonlarda antidromik eksitasyon olduğunu ve buna göre de andan ana farklı motor nöronların antidromik olarak ateşlendiğini gösterir.

Motor aksonlardaki antidromik eksitasyon, omirilik ön boynuzuna geri giderken, muhtemelen çok daha fazla sayıda motor nöronun aktive olmasına yol açabilecek iken, normal koşullarda, motor nöronların sadece küçük bir yüzdesi ortodromik aksiyon potansiyeli, ya da ortodromik fizyolojik eksitasyon doğurmaktadır. Muhtemelen burada Renshaw hücresi inhibisyonu yer almaktadır. Renshaw

hücreleri, spinal ara nöronlardır. Motor nöronların aksonları medulla spinalisi terk etmeden önce geriye dönen bir kollateral dal verirler ve bu akson kollaterali Renshaw hücresi ile sinaps yapar ve Renshaw hücresini eksite eder. Renshaw hücresi'de kendi kısa aksonu ile dönerek, alfa motor nöron ile sinaptik bağlantı kurar. Motor nöron aksonlarının geriye dönen kollateraline rekürren kollateral ve Renshaw hücrelerinin alfa motor nöronlar üzerindeki inhibitör etkisine Renshaw inhibisyon ya da rekürren inhibisyon denir.

Renshaw hücreleri supraspinal motor emirlerin uygulanmasında da kompleks etkileşimlere girer. Fakat sonuç itibarıyla alfa motor nöronların ateşlenme frekans ve şiddetini kontrol eder.

F yanıtını meydana getirecek alfa motor nöronlar iki türlü olabilir. Bunlardan çoğunluğu geniş alfa motor nöronlardır, en hızlı ileten ve güçlü kas seyirmesi yapan motor nöronlardır. Ancak daha az sayıda olmak üzere, daha küçük, daha yavaş ileten motor nöronlar eksite edilebilir.²⁶

Antidromik iletimle tüm motor nöronlar uyarılmadığı için F yanıtı, M yanıtına göre daha küçük genlikli ve uyarım ters yönde daha uzun mesafe katettiği için daha uzun latanslıdır. F dalgası elde etmek için yüzeysel elektrotlardan aktif olan kasın karın bölgesine ve referans elektrod kasın tendonuna yerleştirilir. Filtreler 10 kHz–100 Hz arasında ve amplifikatör duyarlılığı 100–200 mikrovolt olacak şekilde ayarlanır. F yanıtı genliği, minimum ve ortalama latansı, persistansı ve eksitabilitesi ölçülebilir²⁶ (Tablo–1).

Tablo–1. F dalgası için yapılan ve önerilen değişik ölçümler

1. F dalgası latansı Minumum Maksimum Ortalama latans
2. F dalgası genliği F/M genlik (Mean F genlik)/(Maksimal M genlik)x100 M/F genlik
3. F dalgası iletim zamanı ve hızı F dalgası iletim zamanı F dalgası iletim hızı F dalgası oranı
4. F– Persinstans F–Sebatkarlığı
5. F– Kronodispersiyon (F–zamansal dağılışı)
6. F– Taşidispersiyon

F dalgasının genliği ve süresi o yanıt için, antidromik olarak eksite edilen motor akson sayısı ve iletimleri ile bağlantılıdır. Dolayısı ile o sinirin omirilikteki motor nöron havuzunun eksitabilite düzeyi ile de ilgilidir.

Motor nöron havuzunun eksitabilite düzeyi ve değişimlerine bağlı olarak F yanıtı genlik ve persinstansı değişir. Bu da F dalgası genliklerinin genellikle çok değişken olmasına neden olur. Genlik üzerinden olan en önemli formulasyonlardan biri F/M genlik oranıdır.

F kronodispersiyon minimum ve maksimum F latansları arasındaki farka denir. Hızlı ve yavaş ileten motor aksonları incelemeyi sağlar. Kesin bir yargıya varabilmek için en az 60 adet F dalgasının elde edilmesi gerektiği belirtilir. Bu da yöntemin rutindeki kullanımını kısıtlar.

İstatiksel olarak anlamlı F yanıtın iletim hızlarının dağılımını gösteren yöntem F taşıdispersiyondur. Bu yöntem bilgisayar teknolojisi gerektirir ve F yanıtının iletim hızı ölçümündeki temel hataları devre dıőı bırakmaz.

Her ne kadar H refleksi ile motor nöron havuzunun eksitabilitesini incelemek mümkünsede F yanıtı da motor nöron havuzunun ekstabilite siklusunu inceleyebilir. Ayrıca F yanıtının eksitabilitesinin medulla spinalis yaralanması ya da miyelit gibi durumların akut döneminde azaldığı, kronik dönemlerinde arttığı bilinmektedir. Kronik tetani ve Stiff–Man sendromunda da F yanıt genliği artış gösterir. Spinal eksitabilite havuzunda artış olduğunda F–persistansı ve F/M oranıda artar.^{26,27}

2.8.3. HBS ve nörofizyolojik bulgular

Hastalarda soleusun H–refleks geri dönme eğrileri (eőli tibial yanıt stimülasyonundan sonra stimuluslar arasındaki aralık süresince H/M–yanıtı) geç fasilitasyonun arttığını ve geç inhibisyonun deprese olduğunu göstermiştir. Her ikisi de postsinaptik santral aktiviteden ve muhtemelen inen spinal yolların fonksiyonunun değişmesinden, periferik etki veya spinal düzeyde internöral devrenin kendisindeki değişikliklerden veya bu üç olasılığın birleőiminden ötürü inhibisyonun azaldığını göstermektedir. Bir başka nörofizyolojik çalışmada, fleksör refleksin uyku sırasında daha belirgin olmak üzere eőliđinin düşmesi ve uzaysal yayılımının yükselmesi, hastalarda spinal kord eksitabilitesinin büyük ölçüde arttığını göstermiştir. Tüm

hastalarda ve eşiği artmış olan bazı kontrollerde, uyku sırasında süresi uzun olan ve gecikme aralığı 250–800 ms arasında değişen çoklu geç yanıtlar kaydedilmiştir.²⁰

HBS'daki polisaptik refleks hipereksitabilitesi Bara–Jimenez ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır.⁴¹ Fleksör reflekslerin düşük eşik ve yüksek spinal kord spasyal yayılım değerine sahip olduğunu göstererek UPHB ve HBS hastaların daha yüksek bir spinal kord eksitabilitesine sahip olduklarını saptamışlardır. Bu çalışmada medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda, HBS hastalarında kontrol grubuna göre medulla spinalis eksitabilitesinin anlamlı olarak arttığı, uyku esnasında çoklu geç cevapların ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹⁰

Briellmann ve arkadaşları UPHB hastalarında ENMG'de blink refleksin latansının normal olmasına rağmen hiperekstabil olduğunu göstermiştir.¹⁵ Aynı yöntem ve parametrenin kullanıldığı bir başka çalışmada tüm değerler normal sınırlar içinde bulunmuştur.⁹

Bir çalışmada semptomatik hastaların %72'sinde ve idiyopatik huzursuz bacaklar sendromu bulunan hastaların %55'inde ısı algılamasının bozulduğu bulunmuştur.⁶⁷ Araştırmacılar aynı zamanda semptomatik hastalarda özellikli olarak test edilen periferik C lifi bozulmasının muhtemelen küçük lif nöropatisinden ileri geldiğini, oysaki idiyopatik huzursuz bacaklar sendromunda normal C lifi fonksiyonunun santral somatosensoriyel işlemde bozukluk olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, 22 hastadan sekizinde nöropati saptanmıştır.²⁰

Huzursuz bacaklar sendromu hastalarında aynı zamanda önemli statik hiperaljezi de vardır, fakat muhtemelen nöropatide olduğu gibi yüksek eşikli bir A–delta lifi mekanoreseptör girdisine karşı santral duyarlılaşmanın aracılık ettiği dinamik mekanik hiperaljezi ya da allodini yoktur. İğne batmasına karşı olan bu statik hiperaljezi, sadece uzun süreli, bireye göre uyarlanmış dopaminerjik tedaviyle geri dönmektedir.²⁰

Periferik somatosensoriyel girdi, bu sendrom için mutlaka gerekli olan bir koşul değildir: Bunun kanıtı bilateral diz üstü amputasyon geçiren bir hastanın bacaklarının bulunmayan kısımlarında hissettiği huzursuz bacaklar sendromu semptomlarının dopamin agonisti tedavisine iyi yanıt vermesidir.²⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2011–Haziran 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, poliklinikte görevli nörolog veya nöroloji uzmanlığı öğrencisi hekim tarafından yapılan muayenesi ile HBS tanısı alan 30 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu biriminden onay alındı (Karar Sayısı: 2012/126). Toplam 60 hasta ile görüşme yapıldı, çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu okutularak onayları alındı.

HBS hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme ve dışlanmasında şu kriterler dikkate alınmıştır.

I. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

A. Hasta grubu için (Grup 1):

1. Uluslararası HBS Çalışma Grubu kriterlerine göre HBS tanısı almış olması
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
3. 18 yaşından büyük olması
4. Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyebilecek başka bir hastalığının olmaması

B. Kontrol grubu için (Grup 2):

1. Yaş ve cinsiyet açısından Grup 1 ile uyumlu olması
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
3. 18 yaşından büyük olması
4. Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyebilecek bir hastalığının olmaması

II. Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı bireyler
2. İkinci motor nöron hasarı olan hastalar (travmatik sinir hasarı, radikülopati, polinöropati vs.)
3. Şahsen olur veremeyecek gönüllüler
4. Emziren ve gebe kadınlar

Çalışmaya alınan hastalar yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği ile değerlendirildi. Bu ölçeğe çalışmaya alınan bireylerin demografik bilgileri kaydedildi. Demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi bilgileri kaydedildi. Sigara ve alkol kullanımı, kullanıyor ise kullanım miktarı ve süresi, komorbid hastalık,

beyin–omuriliğe ve diğere organlara ait hastalıklar ve ilaç kullanım öyküsü sorgulandı.⁷⁰

Hastalara HBS şiddet ölçeğinde UHBSÇG tarafından belirlenen ağırlık derecesi skalasının Türkçe formu uygulandı.⁷⁰

Bu skala HBS semptomlarının şiddeti, bacakları hareket ettirme isteği, uyku üzerine etkisi, gün içi yorgunluk, uykululuk hali, ağırlık derecesi, haftanın kaç günü şikayetlerin olduğu, aile, iş, ev yaşamı üzerine etkileri ve ruhsal durum üzerine etkilerini içeren 10 adet soruyu içermekteydi (Bkz. Ek –1).⁷⁰

Bu şiddet skalasına göre 0–10 puan alanlar hafif, 10–20 arasında puan alanlar orta, 20–30 arasında puan alanlar ağır, 30–40 puan arasında puan alanlar ise çok ağır olarak değerlendirildi.

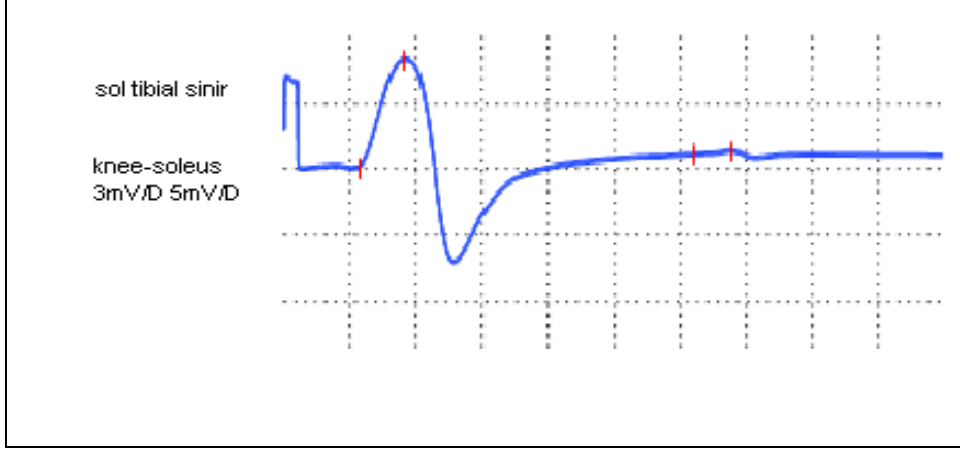
Görüşme ölçeği tamamlandıktan sonra tüm bireylere elektronöromiyografik inceleme yapıldı. Periferik iletiyi değerlendirmek amacıyla ilgili sinirin motor ve duysal ileti çalışmaları, H refleksi ve F yanıtları değerlendirilerek hem polinöropati olan hastalar dışlandı, hem de periferik ve spinal eksitabilite incelendi. Bu incelemelerde (Medelec Synergy 1999) ENMG cihazı kullanıldı. İncelemeler normal oda ısısında ve sessiz bir ortamda ve öğleden sonra yapıldı.

Elektronöromiyografi (ENMG) yöntemi:

ENMG incelemesinde; üst ekstremitelerde median ve ulnar sinir motor ve duysal iletileri incelendi. Median ve ulnar sinir motor ileti çalışmaları sinirler bilek ve dirsek düzeyinden uyarılarak sırasıyla abductor pollicis brevis ve abductor digiti minimi kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi. Bilek–dirsek segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Median ve ulnar duysal sinir iletim çalışmaları antidromik yöntemle yapıldı. Median ve ulnar sinir bilek segmentinde ikinci ve beşinci parmağa yerleştirilen yüzük elektrodunun 10 cm proksimalinden bilek segmentinde supramaksimal şiddetle uyarılarak yanıtlar kaydedildi. Distal latans ölçüldü ve ileti hızı hesaplandı. Alt ekstremitelerde tibial ve common peroneal motor sinirler ile sural duysal sinir incelendi. Tibial ve peroneal motor sinir ileti çalışmaları sinirler bilek ve diz seviyesinden uyarılarak sırasıyla abductor hallucis ve extensor digitorum brevis kaslarından BKAP kaydedildi. Bilek–diz segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Sural sinir duysal iletim çalışması antidromik yöntemle yapıldı. Lateral malleolusun arkasına yerleştirilen yüzeysel kayıt elektrot yerinden 10 cm proksimalinden supramaksimal şiddetle uyarılarak yanıtlar kaydedildi. Distal latans ölçüldü ve ileti

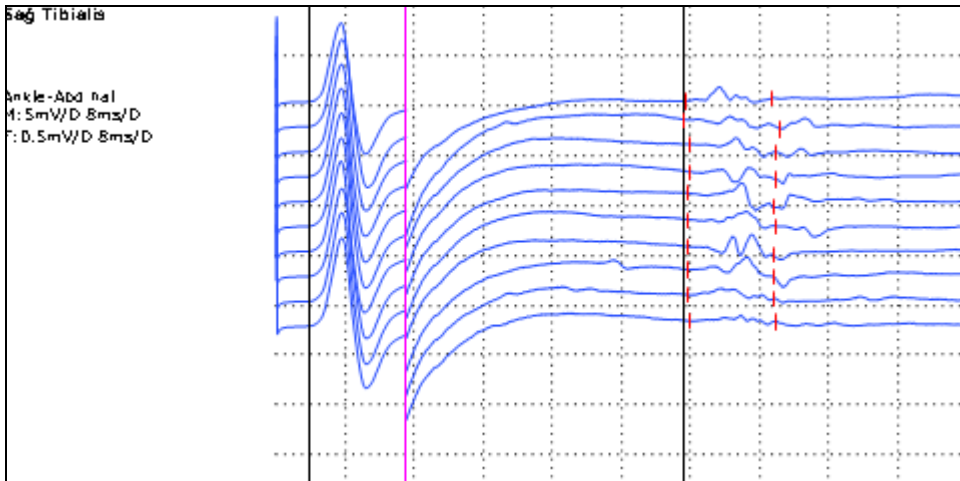
hızı hesaplandı. Tibialis posterior'un popliteal fossadan düşük akım şiddetinde uyarılması ile soleus kasından H refleksi elde edildi (Şekil 5).

Şekil 5. Bir sağlıklı kontrole ait gündüz elde edilen H refleksi yanıtı görülmekte (37 yaş, kadın).



F dalgası elde etmek için yüzeysel elektrotlardan aktif olan kasın karın bölgesine ve referans elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Filtreler 10 kHz–100 Hz arasında ve amplifikatör duyarlılığı 100–200 mikrovolt olacak şekilde ayarlandı. F yanıtı minimum ve ortalama latansı, persistansı ölçüldü (Şekil 6).

Şekil 6. Bir sağlıklı kontrole ait gündüz elde edilen tibial sinir F yanıtları görülmekte (46 yaşında, kadın).



İstatistiksel Analiz:

Latans, süre ve genlik, depolandıkları EMG cihazından kursorle işaretlenerek hesaplandı. Alan değerleri ise; EMG'nin kursorü ile ekranda yanıtın genişliği taranıp, mikrovolt milisaniye (μV ms) türünden elde edildi. Tüm değerler ortalama \pm SD şeklinde sunuldu. Elde edilen tüm parametreler hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı karşılaştırıldı ve eş yapma t testi (independent t test) ile test edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Pearson ki-kare testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama \pm standart sapma, frekans ve yüzde kullanıldı. Analizler SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

HBS grubundaki hastaların yaş ortalaması $46,9\pm 9,4$ (dağılım; 22–65 yaş), boy ortalaması $164,3\pm 7,7$ cm (dağılım; 150–180 cm) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $44,3\pm 7,6$ (dağılım; 30–58 yaş), boy ortalaması $164,5\pm 7,5$ cm (dağılım; 153–185cm) idi.

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, boy, ağırlık dağılımları ve ortalamaları açısından istatistiksel olarak incelendi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. HBS hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik bilgileri.

HBS grubu		Kontrol grubu	
Ortalama yaş (\pm SD, yıl)		46,9 \pm 9,4	44,3 \pm 7,6
Yaş aralığı (yıl)		23-66	23-70
Cinsiyet	Kadın (n,%)	24 (%80)	23 (%76,7)
	Erkek (n,%)	6 (%20)	7 (%23,3)
Başlangıç yaşı(ortalama \pm SD, yıl)		43 \pm 11,6	-
Ağırlık (kg)		73,3 \pm 8,6	66,3 \pm 11
Boy (cm)		164,3 \pm 7,7	164,5 \pm 7,7

Hastalardan 16'sı ev hanımı (%53,3), 11'si emekli (%36,7), biri devlet memuru (%3,3), biri öğrenci (%3,3) ve biri de serbest meslek grubundaydı (%3,3).

Kontrol grubundaki bireylerin 18'i ev hanımı (%60), 8'i devlet memuru (%26,7), 3'ü emekli (%10) ve biri de serbest meslek grubundaydı (%3,3).

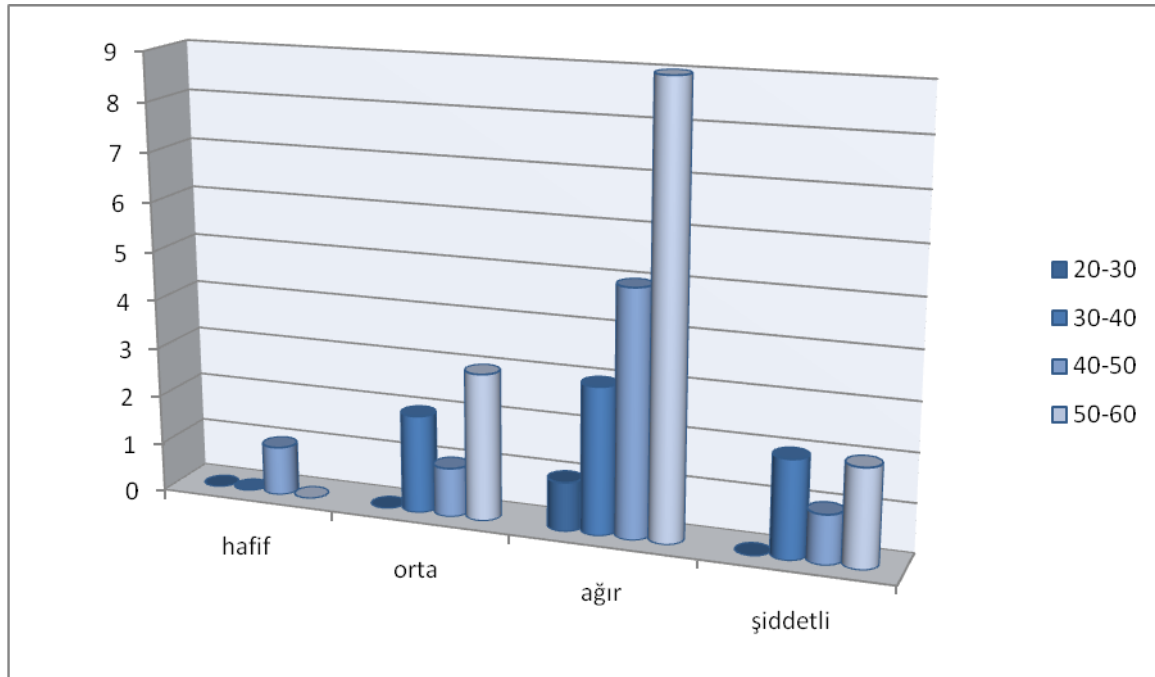
HBS grubundaki 12 hastada (%40) üst ekstremitelerde de yakınmalar mevcuttu. Hastaların HBS şiddet skoru ortalama değeri $24,4\pm 6,8$ olarak hesaplandı. HBS hastalarının şikayetlerin sıklığı haftada ortalama $4,6\pm 1,9$ gündü. HBS hastalarının yedisinde (%23,3) ve kontrol grubu bireylerin dördünde (%13,3) beyin ve omiriliğe ilgili darbe veya bu bölgelerle ilgili başka hastalık geçirme gibi bir öykü mevcuttu. HBS ve kontrol grubundaki bireylerin toplam uyku süreleri arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($P>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. HBS hastalarının ve kontrol grubu bireylerin klinik özellikleri

	HBS	Kontrol
Üst ekstremitte belirtileri (%)	%40	---
Frekans (/hafta)	4.6 ±1,9	---
HBS şiddet skoru	24,4±6,8	---
Beyin ve omirilikte darbe ya da hastalık	%23,3	%13,3
Uyku süresi	6.63±2	7,3±1

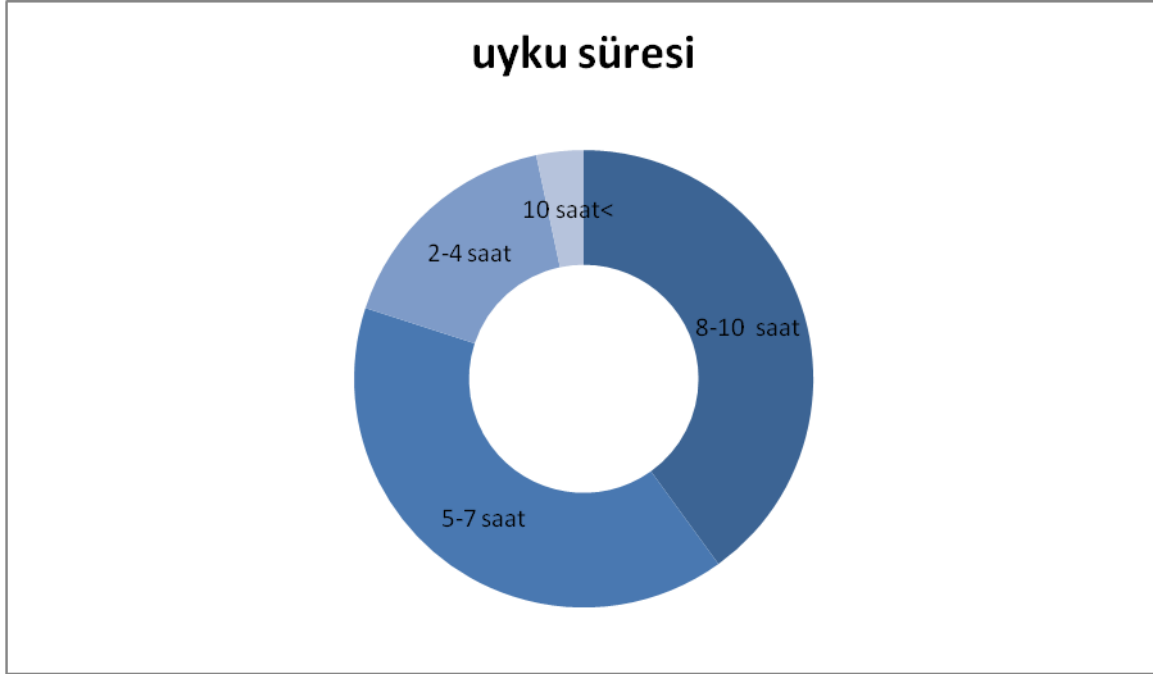
Huzursuz bacaklar sendromu şiddet derecelendirme skalası ile temel özelliklerin subjektif ölçümleri, hastalığın şiddeti, sıklığı bağlantılı uyku problemleri, semptomların hastaların ruhsal durumu ve günlük işlevleri üzerindeki etkilerini araştıran sorularla yapılan değerlendirilmede almış oldukları skorlar kaydedildi ve HBS şiddet skalası ortalaması 24,4±6,8 (dağılımı; 8–36) olarak hesaplandı.

Grafik.1 HBS şiddetinin yaş gruplarına göre dağılımı.



HBS hastalarının %46,7'sinin uyku süresi 8–10 saat, %36,7'si 5–7 saat, %13,3 2–4 saat ve %3,3 10 saat olarak belirlendi (Grafik 2).

Grafik 2. HBS hastaların gece ve gündüz toplam uyku sürelerinin oranı



HBS grubundaki 10 hasta herhangi bir ilaç kullanmazken, 8 hasta antidepressan ilaç, 2 hasta antipsikotik, 3 hasta antihipertansif ve 7 hasta da diğer grup ilaçlar kullanmaktaydı.

Sigara kullanımı miktarları her iki grupta benzer olarak saptandı.

Hasta ve kontrol grupları içerisindeki duysal sinir iletim sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. HBS ve kontrol gruplarında duysal sinir iletim çalışması

	Grup	Ortalama(ms)	S.D	P^*
Median duysal sinir ileti hızı	HBS	57,8	5,6	>0.05
	Kontrol	63,6	5,5	>0.05
Median duysal sinir genliği	HBS	31,5	9,0	>0.05
	Kontrol	28,7	10,6	>0.05
Ulnar duysal sinir ileti hızı	HBS	61	6,4	>0.05
	Kontrol	63	4,9	>0.05
Ulnar duysal sinir genliği	HBS	30,7	10,4	>0.05
	Kontrol	31,9	10,3	>0.05
Sural duysal sinir ileti hızı	HBS	47,2	5,6	>0.05
	Kontrol	49,6	4,9	>0.05
Sural duysal sinir genliği	HBS	11,5	4,5	>0.05
	Kontrol	9,5	4,0	>0.05

Hasta ve kontrol grupları içerisindeki motor sinir iletim sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. HBS ve kontrol gruplarında motor sinir iletim çalışması

	Grup	Ortalama(ms)	S.D	P*
Median motor sinir ileti hızı	HBS	56,1	3,9	>0.05
	Kontrol	57,6	3,8	>0.05
Median motor sinir genliği	HBS	8,8	1,7	>0.05
	Kontrol	8,2	2,4	>0.05
Ulnar motor sinir ileti hızı	HBS	58,8	5,6	>0.05
	Kontrol	61,0	4,1	>0.05
Ulnar motor sinir genliği	HBS	9,6	2,1	>0.05
	Kontrol	9,2	2,4	>0.05
Tibial motor sinir ileti hızı	HBS	43,9	3,2	>0.05
	Kontrol	43,7	3,2	>0.05
Tibial motor sinir genliği	HBS	7,8	2,6	>0.05
	Kontrol	8,5	2,6	>0.05
Peroneal motor sinir ileti hızı	HBS	47,3	4,8	>0.05
	Kontrol	49,1	4,3	>0.05
Peroneal motor sinir genliği	HBS	4,2	2,5	>0.05
	Kontrol	3,6	1,2	>0.05

F dalgası ortalama latans ve F yanıt persistans değerleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. HBS ve kontrol gruplarında F yanıt çalışması

	Grup	Ortalama	S.D	P*
Ortalama tibial sinir F yanıt latansı (ms)	HBS	47,6	3,7	>0.05
	Kontrol	46,1	1,8	>0.05
Ortalama median sinir F yanıt latansı (ms)	HBS	24,9	2,4	>0.05
	Kontrol	24,5	2,0	>0.05
Tibial sinir F yanıt persistansı (%)	HBS	89,8	10,7	>0.05
	Kontrol	87,1	9,5	>0.05
Median sinir F yanıt persistansı (%)	HBS	85,2	11,3	>0.05
	Kontrol	82,4	12,2	>0.05

Hasta ve kontrol grupları içerisindeki H refleksi latansı ve H/M yanıt oranı bakımından arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($P>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. HBS ve kontrol gruplarında H refleksi çalışması

	Grup	Ortalama	S.D	P*
H refleksi latansı	HBS	28,9	1,6	>0.05
	Kontrol	29,6	1,5	>0.05
H/M yanıt oranı	HBS	1,24	0,9	>0.05
	Kontrol	0,88	0,9	>0.05

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada HBS'nun patofizyolojisinde periferik, spinal mekanizmalar ve subkortikal–kortikal beyin yapılarında patojenik faktörler incelenmiştir. Fakat bu araştırmalardan en dikkat çekici olanlar ve en çok kabul gören medulla spinaliste eksitabilite değişikliğini gösteren çalışmalar olmuştur. Spinal hipereksitabilite ya da disinhibisyonu destekleyen elektrofizyolojik çalışmalar yanında çoğu çalışma için aynı yöntemlerle yapılmış ve negatif sonuçlu çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yüzden biz de çalışmamızda HBS'nun fizyopatogenezinde rolü olduğu öne sürülen spinal eksitabilitenin H refleksi ölçülerek ve F yanıtı elektrofizyolojik olarak göstermeyi planlandık.

Çalışmamızda HBS grubu 30 ve sağlıklı gönüllü 30 toplam 60 birey spinal ekstitabiteyi değerlendirmek amacı ile elektrofizyolojik olarak inceledik. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, boy, ağırlık açısından farklılık olmamasına özen gösterdik.

Genel bir değerlendirme yapacak olursak; çalışmamızın bazı güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Bu çalışmanın zayıf yönlerinden biri çalışma grubunun küçük olmasıdır. Diğer bir zayıf yön katılımcılara gündüz saatlerinde ENMG uygulamış olmamızdır. Oysaki HBS hastalarında dopaminin sirkadiyen ritminden dolayı şikayetlerde kötüleşmelerin daha çok gece olduğu bilinir. Ancak çalışma grubu hastalarının HBS şiddet ölçeği ortalamasının $24,4\pm 6,8$ ve bu hastaların büyük kısmının gündüz şikayetlerinin olması bu çalışmamızdaki gözlemimiz açısından önemliydi. Samantha Kerr ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada spinal eksitabilitenin dopaminin sirkadiyen değişikliği ile olan ilişkisini incelemişlerdir.⁶⁶ On HBS hastasında ENMG'de spinal reflekslerden H refleksi ve pateller refleksi gece ve gündüz saatlerinde ayrı ayrı incelemişlerdir. Bu çalışmadaki hastaların HBS şiddet ölçeği ortalaması $20,9\pm 4,33$ olarak kaydedilmiş. Bu hastaların gece ve gündüz ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında H refleks ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, pateller refleks ölçümleri açısından anlamlı bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise İsmailoğulları ve arkadaşları hastaların semptomatik ve asemptomatik dönemde kayıtlanan H/M oranları arasında anlamlı fark saptamamıştır.⁴⁰ Literatürde geç refleks yanıtların sağlıklı bireylerde sirkadiyen etkilenmeleri de araştırılmıştır. Bu araştırmalardan biri olan Lagerquist O. ve arkadaşların sağlıklı bireylerde yapmış olduğu çalışmada, soleus H refleksi genliğinin

gece ölçümlerinde artmış olduğunu saptamışlardır.⁴⁴ Görüldüğü gibi spinal eksitabilitenin sirkadiyen ritim ile ilişkili olarak elektrofizyolojik açıdan değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Yine de elektrofizyolojik açıdan incelemelerimiz HBS semptomların kötüleştiği akşam saatlerinde yapılsaydı sonuçlarımız daha kesin ve net olabilirdi.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri ise kontrollü bir çalışma olması ve karşılaştırma ölçütü olarak elektronöromyografide elde edilen motor ve duysal ileti değerlerine sahip olmasıdır.

UPHB ve HBS'nun her ikisinin dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermesi ortak bir patofizyolojik mekanizmalarının olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber UPHB ve HBS'nun etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. HBS'nun spinal seviyedeki inhibisyonun 'down regülasyonuna' sebep olan inen inhibitör yolların disfonksiyonundan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Birçok çalışmada bu yolların inhibitör yetersizliği patofizyolojiden sorumlu tutulmuştur. Ancak HBS patofizyolojinde en çok kabul gören medulla spinaliste artmış eksitabilite varlığıdır. Birçok çalışmada spinal eksitabilitenin varlığı gösterilmiştir.⁶⁵ Bu çalışmalarda kullanılan teknikler birbirinden farklılık gösterse de incelenen ve değerlendirilen ortak nokta spinal motor nöron havuzudur. Biz de çalışmamızda bu motor nöron havuzundaki eksitabilite değişimini inceledik. Medulla spinalis hasarı olan hastalarda UPHB ve HBS'nun görülmesi bunların direkt olarak omurilikten kaynaklandığını düşündürmektedir. Spinal kord anestezisi geçiren veya bir spinal kord lezyonundan dolayı paraparezili durumda olan hastalarda HBS ve UPHB sıklıkla artmış bulunur.⁶¹ Lee ve arkadaşları torakal spinal bölgede lezyonu olan 3 hastada Uykuda periyodik bacak hareketleri gözlemlemişler ve ortaya çıkan bu durumun torakal spinal lezyonun kısmen lumbosakral jeneratörü inhibe etmesinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir.⁴⁵ Bu araştırmacılar HBS ve UPHB kaynağının inen spinal yolların disinhibisyonunun bir sonucu olabileceğini ileri sürmektedirler. Bizim çalışmamızda ise HBS hastaların %23,3'ünde beyin ya da omurilikte darbe, hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Provini ve arkadaşları⁶¹ L4–S1 ve daha az oranda da C6–C7 spinal seviyesindeki iskelet kaslarının aktivasyonunun (veya inhibisyonunun ortadan kalkmasının) UPH oluşmasında rol aldığı öne sürmüşlerdir. Spinal kordun tamamında özellikle lumbosakral ve servikal segmentlerde anormal bir hipereksitabilite olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uyku süresince spinal kordun eksitabilite değişkenliği insanlarda ve hayvanlarda önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{30,47}

H refleksinin kullanıldığı bazı çalışmalarda, HBS hastalarında spinal eksitabilite artışı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmaların kullandığı H refleksi parametreleri bizim kullandığımız parametrelerden farklıydı.^{48,65} Elektrofizyolojik olarak spinal eksitabilitenin değerlendirilmesi için kullanılan H refleksi çalışma teknikleri birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmalarda aralıklı olarak verilen çift uyarı ile elde edilen H refleksi değişimleri değerlendirilmiştir. Bu yöntem spinal motor nöronların eksitabilitesini göstermek bakımından diğer H refleksi yöntemlerine göre çok daha değerlidir. Ancak bu yöntemin dezavantajı çok zaman alıcı olmasıdır. Ayrıca çok dikkatli çalışmayı gerektirir ve hata payı fazladır. Biz çalışmamızda spinal motor nöron havuzunun eksitabilitesini değerlendirmek için maksimal H/M oranını kullanmayı tercih ettik. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir anlamda fark saptamadık.

HBS'ndeki polisinyaptik refleks hipereksitabilitesi ilk kez Bara–Jimenez ve arkadaşları⁴⁵ tarafından ortaya atılmıştır. Fleksör reflekslerin düşük eşik ve yüksek spinal kord spasyal yayılım değerine sahip olduğunu göstererek UPHB ve HBS hastaların daha yüksek bir spinal kord eksitabilitesine sahip olduklarını öne sürmüşlerdir. Bu veriler UPHB ve HBS hastalarında inen spinal yollar boyunca internöral sirkülasyondaki değişikliklerin neden olduğu azalmış olan inhibisyonun varlığını desteklemektedir. Bu hastalardaki artmış spinal kord eksitabilitesi spinal internöronların modülatör ve inhibe edici fonksiyonlardaki bozukluğuna bağlanabilir.

Bazı sunulan çalışmalarda konvansiyonel elektrofizyolojik teknikler kullanılarak (F dalgası ve H refleksi) HBS hastalarının klinik tanılarının doğrulanabildiği gösterilmek istenmiştir. Rijsman ve arkadaşlarının⁶⁵ yaptığı çalışmada 9 UPHB hastası ve 11 kontrol grubu bireyde H refleksleri çalışılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında motor nöron havuzunun aynı seviyedeki eksitasyonu açısından H refleksi değişimleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. İsmailoğulları ve arkadaşlarının⁴⁰ yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dokuz primer HBS hastasında duruma bağlı H refleksi değişiklikleri çalışılmıştır. HBS hastalarındaki şikayetlerin sirkadiyen ritmini göz önünde tutarak hastaları sabah ve akşam saatlerinde ENMG uygulayarak değerlendirmiş, hastaların semptomatik ve asemptomatik dönemde kayıtlanan H/M oranları arasında anlamlı fark saptanmamışlardır. Biz çalışmamızda tüm bireylere öğleden sonraki saatlerde ENMG uyguladık. Çalışmamızın sonuçlarında her iki grup açısından H/M oranları farklı

değildi ($p>0.05$). H/M oranları laboratuvar değerleri içinde normal sınırlardaydı, gruplar arasında da farklılık bulunmamaktaydı.

Briellmann ve arkadaşları 19 UPHB olan hastalar ile 18 kontrol grubu bireyde ENMG'de göz kırpmaya refleksi incelemişler. Göz kırpmaya refleksinin latansının normal sınırlarda olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aşırı duyarlı olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Aynı metod ve parametrenin kullanıldığı bir başka çalışmada gruplar arasında göz kırpmaya refleksinin latans değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır, fakat bu çalışmada göz kırpmaya refleks ekzitabilitesi incelenmemiştir.⁹ Biz çalışmamızda göz kırpmaya refleksini spinal ekzitabiliteyi değerlendirmek için kullanmadık.

Ali Akyol ve arkadaşları demir eksikliği olan ve olmayan HBS'lu hastalarda elektrofizyolojik değişiklikleri H refleksi, F yanıtı, motor ve duysal sinir ileti değerleri, sessiz peryot ve göz kırpmaya refleksi kullanarak incelemişler ve klinik tanının elektrofizyolojik çalışmalar ile doğrulanabileceğini göstermek istemişlerdir. İncelenen tüm parametrelerin analizleri sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer sonuçlar Ondo ve arkadaşları⁵⁴ ile Polidefkis⁵⁹ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda görüldü. Bizim çalışmamızın sonuçları bu yapılan çalışmaların sonuçlarından farklı değildi. Biz de benzer sonuçlarla karşılaştık. H refleksi, F yanıtı, motor ve duysal ileti değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Santral sinir sisteminde supraspinal düzeydeki yapıların da HBS'nun patofizyolojisinde rolü olabilir. Biz çalışmamızda supraspinal düzeydeki ekzitabilite değişikliğini incelemedik. Bu düzeydeki azalmış santral inhibisyon ve/veya artmış ekzitabilitenin HBS sürecinde duysal motor bozukluklara katkı sağladığı düşünülmektedir. Birçok araştırmacı UPHB ve HBS'nun etyolojisinde büyük olasılıkla beyin sapı yapılarının rol aldığını öne sürmüştür. UPHB ve HBS'daki inen inhibitör yolak disfonksiyonunda primer jeneratörün formasyonu retikülaris olduğunu belirtilmektedir. Bucher ve arkadaşları¹⁸ fonksiyonel MR kullanarak HBS'nun semptomları boyunca beyin sapı ve kırmızı çekirdekte artmış aktivasyon olduğunu ortaya koymuşlardır.¹² Bu nörofizyolojik değişiklik inen spinal yolak boyunca rensaw hücreleri ve medulla spinalisteki 1b internöronları gibi farklı internöron gruplarında geniş disfonksiyonlara neden olabilir.

Bizim çalışmamızda HBS hastalarında artmış hiperekzitabiliteyi gösterecek sonuçlar yoktu. HBS hastalarında motor nöron ekzitabilitesinde herhangi bir

bozukluğu göstermek için bugün için kullanılan parametrelerin yeterli olmadığını düşünöyoruz. İlerde HBS hastaların tanısında elektrofizyolojik sensitivitesi daha yüksek parametreler incelenebilir. Dahası H refleksi ve F dalgası parametrelerin spinal kordun yapısal ve fonksiyonel organizasyonu anlamada bize yardımcı olacağı için spinal kordaki kompleks ağlardaki etkileşimler üzerinde odaklanmanın daha yararlı olacağını düşünmekteyiz. Birçok araştırmada daha fazla değişken ve spesifik spinal yol bu bulguları açıklamak için gerekmektedir.

Hücre bazında hipotezimizi kanıtlamak için ileri mikrostimölasyon ve kayıt teknikleri ile bununla beraber H refleksi, F dalgaları stimölasyon ve kayıt tekniklerinin kullanılabileceğini düşünöyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. HBS'lu hastalarda elektrofizyolojik olarak H refleksi ve F yanıtı, motor ve duysal sinir ileti değerleri sağlıklı kontrole karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemektedir
2. Bu veriler kullanılarak yapılacak çalışmalarda hastaların semptomlarının belirgin olduğu gece saatleri tercih edilebilir.
3. HBS ayırıcı tanısının yapılmasında ve sekonder HBS olgularının saptanmasında gerek duyulduğunda laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Fakat bu yardımcı yöntemler hastalığın tanısını doğrulamak için bugün için yetersizdir.
4. Bu anlamda santral sinir sistemi inhibisyonun baskılandığını ve spinal hipereksitabiliteyi gösterebilecek yeni ve daha duyarlı elektrofizyolojik yöntemler geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004; 26: 925–35.
2. American Sleep Disorders Association Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16: 48–59.
3. Allen RP, Abetz L, Washburn T, Earley CJ. The impact of restless legs syndrome (RLS) on sleep and cognitive function. *Eur J Neurol.* 2002; 9(suppl 2): 50.16.
4. Allen RP, Abetz L, Washburn T, Earley CJ. The impact of restless legs syndrome (RLS) on sleep and cognitive function. *Eur J Neurol.* 2002; 9(suppl 2): 50.14
5. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al: MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2001; 56: 263–65.
6. Allen RP, Early CJ: Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 8: 128–47.
7. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med.* 2001; 2: 239–42.
8. Allen RP, Picchiatti 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. *Sleep Med* 2003; 4: 101–19.
9. Akyol Ali, Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2003; 106: 23–27.
10. Bara Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54: 1609–16.
11. Barbara Phillips, T.young, L. Finn, Epidemiology of Restless Legs Symptoms in Adults. *Archives of Internal Medicine;* 2000, vol 160, july 24, 2137–41.
12. Barrile G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 139–65.
13. Borreguero DG, Larrosa O, et al: Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Neurology* 2002. 59: 1573–79.

14. Borreguero DG, Larrosa O, Llave Y: Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002. 3: 17–21.
15. Briellmann RS, Rösler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996; 11: 710–14.
16. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 38: 1845–48.
17. Bucher SF, Seelos KC, Oertel W, et al: Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997. 41: 639–45.
18. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 145–50.
19. Burke, D et al: monosynaptic ve olygosynaptic contributions human ankle jerk and H reflex 1984. 2: 435–48.
20. Claudia Trenkalder, Walter Paulus, Arthur S Walters. Restless Legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4: 465–75.
21. Cotter PE, O'Keeffe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2: 465–75.
22. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266–70.
23. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994; 17: 733–38.
24. Earley CJ, Connors JR, Allen RP: RLS patients have abnormal reduced CSF ferritin compared to normal controls. *Neurology* 1999. 52(Suppl. 2): A111–12.
25. Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al: Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000. 54: 1698–1700.
26. Eisen, A – fisher M: The F- wave. *EEG clin Neurophysiol* 1999. Suppl 52, 255–7, reflexes in man *J. Physiol (londonj)*, 1983; 339, 535 –32.
27. Ertekin C. Beyin ve sinirlerin manyetik (MS) ve elektrik (ES) uyarımı ve motor 'evoked' potansiyeller. Ertekin C (ed). *Santral ve periferik EMG*. İzmir; 2006. 633–708.
28. Ertekin C. Et al: Refleksoloji ve geç yanıtlar. *Santral ve Periferik, EMG* 2006. 790–93.

29. Fisher MA: H reflexs and F waves: physiology and clinical İndications Muscle and Nevre.
30. Gassel MM, Marchiafava PL, Pompeiano O. Tonic and phasic inhibition of spinal reflexes during sleep, desynchronized sleep in unrestrained cats. Arch Ital Biol 1964; 102: 471–99.
31. Gao X, Zhang YQ, Zhang LM, et al: Effects of intraplantar injection of carrageenan on central dopamine release. Brain Res Bull 2001. 54: 391–94.
32. Benbir G, Kaynak D, Kaynak H, Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, Türk Nöroloji Dergisi 2004, cilt: 10, sayı 2, 117–23
33. Benbir G, Kaynak D, Kaynak H, Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, Türk Nöroloji Dergisi 2004, cilt: 10, sayı 2, 117–12.
34. Ghez and Thach, For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article. Reproduced with permission. 2000.
35. Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, et al: Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurement: covariability with dopamine and cortisol in fasting human. J Clin Endocrinol Metab 1999. 84: 3579–585.
36. Happe S, Zeitlhofer J: Abnormal cutaneous thermal thresholds in patients with restless legs syndrome. J Neurol 2003. 250: 362–65.
37. Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 186–96.
38. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. Sleep 1999; 22: 901–12.
39. [Http://neuromuscular.wustl.edu/mother/reflex.html](http://neuromuscular.wustl.edu/mother/reflex.html); 2008.
40. İsmailoğulları S, Basbuğ R, Isık M, Korkmaz SB, Aksu M. Huzursuz bacaklar sendromunda duruma bağlı H refleks değisiklikleri. Türk nöroloji dergisi 42. Ulusal nöroloji kongresi bildiri kitapçığı 2006. S–49. Cilt 12, sayı 5, ek 4; 70–71.
41. İber C, Ancoli-Israel, Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
42. Jankowska E, Lundberg A. Interneurons in the spinal cord. TINS 1981; 4: 230–3.

43. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 294–301.
44. Lagerquist O, Zehr EP, Baldwin ERL, Klakowicz PM, Collins DF. Diurnal changes in the amplitude of the Hoffmann reflex in the human soleus but not the flexor carpi radialis muscle. *Exp. Brain Res.* 2006; 170: 1–6.
45. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996;11: 719–22.
46. Magladery, Jm- Mc, Jr. DB: electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. Part 1; identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers. *Bull. John Hopkins Hospital*, 1950. 86, 265–90.
47. Martinelli P, Coccagna G. Rilievi neurofisiologici sulla sindrome delle gambe senza riposo. *Riv Neurol* 1976; 46: 552–60.
48. McCrea DA: Spinal circuitry of sensorimotor control of locomotion. *J Physiol*, 2001 533: 41–50.
49. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, et al: Spect imaging of pre-and postsynaptic dopaminergic functions in patients with restless legs syndrome, 2000. *Sleep* 23 (Suppl. 2): A129.
50. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13: 324–29.
51. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new Standard criteria. *Mov Disord* 1997;12: 61–5.
52. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988; 11: 340–48.
53. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547–54.
54. Ondo W, Jankovic J, Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47: 1435–41.
55. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421–24.

56. Palfi S, Leventhal L, Chu Y, et al: Lentivirally delivered glial cell line-derived neurotrophic factor increases the number of striatal dopaminergic neurons in primate models of nigrostriatal degeneration. *J Neurosci* 2002. 22: 4942–54.
57. Plazzi G, Vetrugno R, Meletti S, Provini F. Motor pattern of periodic limb movements in sleep in idiopathic RLS patients. *Sleep Med* 2002; 3: S31–34.
58. Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993; 16: 572–77.
59. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Early CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1115–21.
60. Pong M, Horn KM, Gibson AR: Spinal projections of the cat parvocellular red nucleus. *J Neurophysiol* 2002. 87: 453–68.
61. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E. Motor pattern of periodic limb movements during sleep, *Neurology* 2001; 57: 300–4.
62. Rajaram SS, Walters AS, England SJ, Mehta D, Nizam F. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27: 767–73.
63. Rathelot JA, Padel Y: Ascending spinal influences on rubrospinal cells in the cat. *Exp Brain Res*, 1997. 116: 326–40.
64. Richard P. Allen, Arthur S. Walters, J. Montplaisir. Restless Legs syndrome Prevalence and Impact. REST General Population Study. *Archives of Internal Medicine*. 2005; vol165, 1286–92.
65. Rijsman RM, Stam CJ, Weerd de AW. Abnormal H reflexes periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of disorder. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116; 204–10.
66. Samantha Kerr, Alison Bentley, David Anderson and Warrick Mckinon reflex testing reveals circadian variation of spinal excitability in restless legs syndrome patients sleep and biological rhythms 2011; 9: 157–164.
67. San Pedro EC, Muntz JM, Muntz JD, et al: Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyms. *J Rheumatol*, 1998. 25: 2270–75.
68. Schattschneider J, Bode A, Wasner G, Binder A, Deuschl G, Baron R. Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004; 251: 977–82.

69. Schomburg ED, Steffens H: Comparative analysis of L-DOPA actions on nociceptive and non-nociceptive spinal reflex pathways in the cat. *Neurosci Res* 1998. 31: 307–16.
70. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1562–69.
71. Sevim S, Doğu O, Kaleagasi H, Aral M, Metin M, Çamdeviren H Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004.
72. Smith RC. Confirmation of Babinski– like response in periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1271–73.
73. Solano R, Mazario J, Orellana J, et al: Male Wistar rats show uniform wind-up responses in carrageenan– induced inflammation but not in the normal situation *lab Anim*, 2003. 37: 207–214.
74. Steffens H, Rathelot JA, Padel Y. Effects of noxious skin heating on spontaneous cell activity in the magnocellular red nucleus of the cat. *Exp Brain Res* 2000. 131: 215–24.
75. Sudhansu Chokroverty. Restless Legs syndrome. *Sleep Disorders. Neurology In Clinical Practice The Neurological Disorders. Third Edition. Chapter 72; 1799–1801.*
76. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord.* 2001 May; 16(3): 577–9.
77. Tarquini B: Iron metabolism: clinical chronobiological aspects. *Chronobiologica*, 1978. 5: 315–36.
78. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless leg syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1060–63.
79. Trenkwalder C, Paulus W: Why do restless legs occur at rest?-pathophysiology of neuronal structures in HBS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiology*, 2004. 115: 1975–88.
80. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve* 1996; 19: 155–62.
81. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ: Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome-18F-dopa and HC-raclopride PET studies. *Neurology*, 1999. 52: 932–37.
82. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001; 46: 17–19.

83. Walters AS, Le Brocq C, Dhar A et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for Restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121–32.
84. Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. Ed. Guilleminault C. *Clinical Neurophysiology of sleep disorders*. Elsevier, 2005, Stanford, USA, 273–80.
85. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al: Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord*, 2001. 16: 1105–09.
86. Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986; 19: 168–173.
87. W. Hening, A. Walters, R.P. Allen. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome in a primary care population: the REST primary care study. *Sleep Medicine* 5, 2004. 237–46.
88. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, et al: Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med* 2001. 2: 57–61.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBS	Huzursuz Bacaklar Sendromu
UPHB	Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu
UPBH	Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri
UHBSÇG	Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
MÜTF	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
ENMG	Elektronöromiyografi
PNP	Polinöropati
FRA	Fleksör Refleks Afferent
SPECT	Tek Foton Bilgisayarlı Tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
SEP	Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel
TH	Tirozin hidroksilaz
DA	Dopamin
RN	Red nukleus

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1	F dalgası için yapılan ve önerilen değişik ölçümler 26
Tablo-2	HBS hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik bilgileri 33
Tablo-3	HBS hastalarının klinik özellikleri 34
Tablo-4	HBS ve kontrol gruplarda duysal sinir iletim çalışması 35
Tablo-5	HBS ve kontrol gruplarda motor sinir iletim çalışması..... 36
Tablo-6	HBS ve kontrol gruplarında F yanıt çalışması..... 36
Tablo-7	HBS ve kontrol gruplarında H refleks çalışması..... 37

GRAFİK

Grafik 1. HBS şiddetinin yaş gruplarına göre dağılımı	34
Grafik 2. HBS hastaların gece ve gündüz toplam	35
uyku sürelerinin oranı	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kortikal, striatonigral, talamokortikal ve.....	12
spinal yapıların anatomik bağlantıları	
Şekil 2. Hareketlerin kontrolünde fleksör refleksin görevi	15
Şekil 3. Refleks arkı	23
Şekil 4. Motor sinir, repetitif yayılım, F dalgası	25
Şekil 5. Bir sağlıklı kontrole ait gündüz elde edilen	31
H refleks yanıtı	
Şekil 6. Bir sağlıklı kontrole ait gündüz elde edilen F yanıtları	31

EKLER

Ek– 1: HBS Ağırılık Derecesi Skalasının Türkçe versiyonu ⁷⁰

(1) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz için 4 üzerinden kaç puan verirsiniz?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(2) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü bacaklarınızı ve/veya kollarınızı hareket ettirme isteğiniz ne derecededir?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(3) Bacaklarınızı ve/veya kollarınızı hareket ettirdikten sonra ne kadar rahatlarsınız?

- (4) Rahatlama yok
- (3) Hafif rahatlama
- (2) Orta derecede rahatlama
- (1) Tam ya da tama yakın rahatlama
- (0) HBS semptomu yok

(4) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü uykunuz ne derecede bozuluyor?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(5) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü ortaya çıkan yorgunluk ve uykusuzluğunuz ne derecededir?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(6) Tüm yönleriyle düşündüğünüzde bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizin ağırlık derecesi nedir?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli

- (0) Yok
- (7) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz haftada kaç gün olur?
- (4) Çok şiddetli (haftada 6-7 gün)
- (3) Şiddetli (haftada 4-5 gün)
- (2) Orta (haftada 2-3 gün)
- (1) İlimli (haftada 1 gün ya da daha az)
- (0) Yok
- (8) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz ortalama olarak günün kaç saatinde vardır?
- (4) Çok şiddetli (günde 8 saat ya da daha fazla)
- (3) Şiddetli (günde 3-8 saat)
- (2) Orta (günde 1-3 saat)
- (1) İlimli (günde 1 saatten az)
- (0) Yok
- (9) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz aile, ev, iş veya sosyal yaşamınızı ne derecede etkiliyor?
- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok
- (10) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz ruhsal durumunuzu ne derecede etkiliyor? (örneğin bu yüzden ne derecede sinirli, üzgün, huzursuz veya saldırgan oluyorsunuz?)
- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok
- Uluslararası HBS Çalışma Grubu Değerlendirme Skalası Huzursuz Bacaklar Sendromunun şiddetini belirlemek için geçerli ve güvenilir bir ölçektir.