

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK  
SENDROMU SIKLIĞI VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE OLAN  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Duran YAZICI

SAMSUN - 2011



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAĞ  
SENDROMU SIKLIĞI VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE OLAN  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Duran YAZICI

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd. Doç. Dr. Murat TERZİ

SAMSUN - 2011

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen kliniğimizizin tüm öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanmasında dost ve arkadaşça tutumu, samimiyeti, bilgi ve tecrübesi ile daima yardımcı olan, değerli hocam Yrd. Doç.Dr. Murat TERZİ' ye,

Berber çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan, hemşire ve diğer tüm personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni daima cesaretlendiren, güvenlerini eksik etmeyen anneme, babama ve kardeşime,

Bütün mesleki ve özel yaşantım boyunca daima yanımda olan eşim Vergül'e ve sevgileriyle hayatın her aşamasına daha sıkı tutunma cesareti veren oğullarım Sina Barış ve Rıza Erdem'e teşekkür ederim.

Dr.Duran YAZICI

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II-III
TABLO LİSTESİ.....	IV-V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR .....	VII-VIII
ÖZET .....	IX-X
ABSTRACT.....	XI-XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Etiyoloji, Epidemiyoloji.....	2-3
2.1.3. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi.....	3-5
2.1.4. Klinik Seyir .....	5-6
2.1.5. Klinik Özellikler.....	6-9
2.1.6. Multipl Sklerozda Tanı Yöntemleri.....	9
2.1.7. Multipl Sklerozda Tanı .....	10-13
2.1.8. Multipl Sklerozda Tedavi. ....	13-15
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu.....	16-19
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	20
3.1. Anketler. ....	21
3.1.1. Huzursuz Bacak Sendromu Şiddet Değerlendirme Ölçeği.....	21
3.1.2. Beck Depresyon Ölçeği.....	21
3.1.3. Yorgunluk Şiddet Skalası.....	22

3.1.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.....	22
3.1.5. REM Uykusu Davranış Bozukluğu Stavanger Değerlendirme Ölçeği.....	22
3.2. İstatistik.....	23
4. BULGULAR.....	24-37
5. TARTIŞMA.....	38-44
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46-54
8. EKLER.....	55-63

## **TABLO LİSTESİ**

TABLO 1. Multipl skleroz tanı kriterleri (2005 McDonald gözden geçirilmiş)

TABLO 2. Multipl skleroz tanısında paraklinik bulgular

TABLO 3. Multipl skleroz tanı kriterleri (2010 McDonald gözden geçirilmiş)

TABLO 4. Sekonder huzursuz bacak sendromu nedenleri

TABLO 5. Huzursuz bacak sendromu tanı kriterleri

TABLO 6. MS ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 7. MS-HBS + ve MS-HBS – olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 8. MS-HBS+ ve MS-HBS– olguların klinik bulgularının karşılaştırılması

TABLO 9. Optik nörit bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, RDB, yorgunluk, EDSS ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

TABLO 10. MS-HBS+ ve MS-HBS– olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

TABLO 11. MS-HBS+ ve MS-HBS- olguların Pittsburgh uyku kalitesi indeksi parametrelerinin karşılaştırılması

TABLO 12. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 13. Depresyon bulunan MS hastalarının ve kontrol grubunun HBS, RDB, yorgunluk ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

TABLO 14. Depresyon bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, RDB, yorgunluk, EDSS ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

TABLO 15. RDB bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, EDSS, yorgunluk ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

TABLO 16. Yorgunluk bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, EDSS, RDB ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

TABLO 17. Uyku kalitesi bozukluğu bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, EDSS, yorgunluk ve RDB açısından karşılaştırılması

TABLO 18. MS Hastalarında HBS, depresyon, EDSS, uyku kalitesi bozukluğu, yorgunluk ve RDB ilişkisi

TABLO 19. Kontrol Grubunda HBS, Depresyon, Uyku Kalitesi Bozukluğu, Yorgunluk ve RDB ilişkisi



## **ŞEKİL LİSTESİ**

ŞEKİL 1. Multipl sklerozda histopatolojik olaylar

ŞEKİL 2. MS-HBS+ ve MS-HBS – olguların mesleksel dağılımları

ŞEKİL 3. MS-HBS+ ve MS-HBS – olguların MS klinik formlarının karşılaştırılması

ŞEKİL 4. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların HBS Şiddetlerinin karşılaştırılması

ŞEKİL 5. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların depresyon derecelerinin karşılaştırılması

## KISALTMALAR

ASH	: Antijen sunan hücreler
BİUP	: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EDSS	: Expanded Disability Status Scale (Multipl sklerozda genişletilmiş özürülük durumu ölçeği )
GUP	: Görsel uyarılmış potansiyeller
HBS	: Huzursuz bacak sendromu
HSV	: Herpes simpleks virüs
HTLV-1	: Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1
ICSD	: International Clasification Sleep Disorders
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan beyin bariyeri
KIS	: Klinik izole sendrom
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MLF	: Medial Longitudinal Fasikül
MMP	: Matriks Metalo Proteinazlar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
NO	: Nitrik oksit
O <sub>2</sub>	: Oksijen

OG	: Oligodendrosit
OKB	: Oligoklonal bant
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
PUKİ	: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi
RDB	: REM uykusu davranış bozukluğu
RPMS	: Relapsing progresif multipl skleroz
RRMS	: Relapsing remitting multipl skleroz
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
SUP potansiyeller	: Somatosensoryal uyandırılmış
TNF	: Tümör nekroz faktör
UUBK Klasifikasyonu	: Uluslararası Uyku bozuklukları

## ÖZET

**Giriş ve Amaç :** Multipl skleroz (MS) genç yaş grubunda özürüllüğe neden olabilen hastalıklardan biridir. Bu çalışmada MS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen huzursuz bacak sendromu (HBS), uyku kalitesi bozukluğu, depresyon, yorgunluk ve REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) sıklığının, ayrıca bu parametrelerin birbirleriyle ve hastaların klinik özellikleriyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Mayıs 2010 ve nisan 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmaya McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 177 hasta ile 163 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubuna HBS, depresyon, uyku kalitesi bozukluğu, yorgunluk ve RDB'nin varlığını araştırmak üzere 5 farklı anket uygulandı. MS hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi, MS klinik seyri, toplam atak sayısı, Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorları, güncel nörolojik muayene bulguları, beyin ve spinal MRG bulguları, BOS oligoklonal bant ve BOS Ig G index değerleri, görsel uyandırılmış potansiyel (GUP) bulguları ve MS tedavisinde kullanılan ilaçlar hasta anamnezi ve MS poliklinik kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların son 6 aya ait tam kan sayımı, demir, ferritin, serbest T3, serbest T4, TSH, kreatinin, vitamin B12 ve folik asit değerleri hastanemiz otomasyon sistemi ve MS polikliniği hasta kayıtlarından elde edildi. Hasta ve kontrol grubuna yorgunluk şiddet skalası, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ), Beck depresyon ölçeği ve uluslararası HBS tanı kriterlerini dolduranlara uluslararası HBS şiddet değerlendirme ölçeği ve uluslararası uyku bozuklukları klasifikasyonu (UUBK) RDB minimal kriterlerini karşılayanlara RDB Stavanger uyku skalası anket çalışmaları yapıldı. Tüm anketler aynı kişi tarafından yüz yüze görüşülerek uygulandı. Yorgunluk şiddet skalasında 27 puan ve üzeri, PUKİ'de 5 puan ve üzeri, Beck depresyon ölçeğinde 9 puan ve üzeri anormal kabul edildi.

**Bulgular:** MS hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). MS hastalarının 59'unda (%33,3) kontrol grubunun ise 21'inde (%12,9) HBS saptandı. MS ve kontrol grubu arasındaki HBS varlığı ve HBS puan ortalamaları açısından farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda yorgunluk daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). MS ve kontrol grubu arasında RDB'nin varlığı, RDB şiddet puan ortalaması, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

pozitifliği ve PUKİ puan ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda Beck depresyon ölçeğine göre anlamlı depresyon bulunan olguların sayısı daha fazlaydı ( $p= 0,003$ ). HBS bulunan ve bulunmayan MS hastaları karşılaştırıldığında yorgunluk, depresyon, uyku kalitesi bozukluğu ve RDB bulunan hastaların oranları ve puan ortalamaları MS-HBS + grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). EDSS ortalamaları ve ortalama atak sayısı MS-HBS + olgularda daha yüksekti. Hastalık süreleri ve MS klinik formları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Klinik tabloda optik nörit, tetraparezi, parestezi ve tremor varlığı MS-HBS + hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer klinik bulgular açısından iki grup arasında fark yoktu. Her iki grup arasında beyin MRG ve spinal MRG'de lezyon varlığı ve sayısı, GUP anormalliği, BOS oligoklonal bant varlığı, kullanılan immumodulator tedavi ve serum biyokimyasal laboratuvar bulguları açısından fark yoktu. Beck depresyon puan ortalamaları ve yorgunluk puan ortalamaları kontrol HBS + olgularla karşılaştırıldığında MS-HBS + olgularda anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte iki grup arasında yorgunluk, RDB, uyku kalitesi bozukluğu depresyon sıklığı ve HBS şiddeti açısından anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuçlar:** MS hastalarında HBS sık görüldü. HBS, MS hastalarında görülebilen piramidal, serebellar, optik ve duysal etkilenmeyle ilişkiliydi. Yüksek atak sıklığı, yüksek EDSS ve yorgunluk HBS ile ilişkiliydi. Yorgunluk ve depresyon MS hastalarında önceki çalışmalarda olduğu gibi sık görüldü. MS hastalarında uyku kalitesi kontrol grubundan farklı değildi. Bununla birlikte HBS bulunan MS hastalarında bulunmayanlara göre uyku kalitesi daha kötüydü.

**Anahtar kelimeler :** Multipl skleroz, huzursuz bacak sendromu, uyku kalitesi, yorgunluk, depresyon

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Multiple sclerosis (MS) is one of the diseases that can cause disability in juvenile age group. In the present study, it was aimed to investigate the frequency of restless leg syndrome (RLS), sleep quality disorder, depression, fatigue and REM sleep behaviour disorder (RBD) that effect the quality of life negatively in MS patients, and was aimed to investigate the relation of these parameters with each other and patients' clinical features.

**Patients and Method:** Hundred and seventy-seven patients who was definitely diagnosed by MS according to McDonald criteria and 163 healthy volunteers were included in the study. The study performed between May 2010 and April 2011. Five different questionnaires were filled in the patient and control group to investigate the presence of RLS, depression, sleep quality disorder, fatigue and RBD. Patients' age, gender, education training time, disease duration, MS clinical course, total attack number, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, current neurologic examination findings, brain and spinal MRI findings, cerebro spinal liquid (CSL) oligoclonal band and CSL IgG index values, visual evoked potential (VEP) findings and drugs that are used in MS treatment were obtained by patient anamnesis and MS policlinic recording system. Patients' last six month complete blood count, iron, ferritin, free T3, free T4, TSH, creatinine, vitamin B12 and folic acid values were obtained by our hospital's automation system and MS policlinic patient records. Fatigue severity scale, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and Beck Depression Envantory were performed to patient and control group, international RLS severity assessment envantory was performed to the patients who met the international RLS diagnosis criterions and RSD Staveland sleep scale questionnaire was filled in the patients who met international classification of sleep disorders (ICSD) RBD minimal criterions. All patients and controls underwent a face-to-face interview by the same physician in all the questionnaires. Twenty-seven and more points in fatigue severity scale, 5 and more points in PSQI, 9 and more points in Beck Depression Envantory were accepted as abnormal.

**Results:** There was no difference between MS patients and control group in terms of age and gender ( $p>0,05$ ). RLS was determined in 59 (%33,3) of MS patients and in 21 (%12,9) of control group. There was a statistically significant difference between

MS and control group in terms of RLS presence and RLS score averages ( $p < 0,001$ ). Fatigue was more much in patient group ( $p < 0,001$ ). There was no statistically significant difference between MS and control group in terms of RBD presence, RBD severity score average, PSQI positivity and PSQI score averages ( $p > 0,05$ ). Cases with significant depression according to Beck depression envantory were more much in patient group ( $p = 0,003$ ). When MS patients with or without RLS were compared, rates and score averages of cases with fatigue, depression, sleep quality disorder and RBD were significantly higher in MS-RLS + group ( $p < 0,05$ ). EDSS averages and mean attack number were higher in MS-RLS + cases; there was no significantly difference between two groups in terms of disease duration and MS clinical forms.

In clinical picture, optic neuritis, tetraparesis, paresthesia and tremor were significantly higher in MS-RLS + cases. There was no difference between two groups in terms of the other clinical findings. There was no difference between two groups in terms of lesion presence and number in brain MRI and spinal MRI, VEP abnormality, CSL oligoclonal band presence, used immunomodulator treatment and serum biochemical laboratory findings. Beck depression score averages and fatigue score averages were significantly higher in MS-RLS+ cases comparing to control RLS+ cases. Nevertheless, there was no significant difference between two groups in terms of fatigue, RBD, sleep quality disorder, depression frequency and RLS severity.

**Conclusion:** RLS was seen common in MS patients. RLS was related to pyramidal, cerebellar, optic and sensorial exposure that could be seen in MS patients. High attack frequency, high EDSS and fatigue were related to RLS. Fatigue and depression were seen common in MS patients as well as the previous studies. In MS patients, the sleep quality was not different from control group. Nevertheless, the sleep quality was worse in MS-RLS+ cases comparing to MS-RLS- cases.

**Keywords :** Multiple sclerosis, restless leg syndrome, sleep quality, fatigue, depression

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde görülen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, beyin, medulla spinalis, optik sinirlerdeki lezyonlar sonucunda belirti ve bulguların ortaya çıktığı, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, otoimmün, inflamatuvar, kronik bir hastalıktır (Eraksoy ve Akman Demir, 2004).

MS'de lezyonlar santral sinir sisteminde (SSS) serebral korteksten medulla spinalise kadar herhangi bir yerde bulunabileceğinden semptom ve bulgular çok değişkendir. Duyusal, motor, görsel, serebellar, beyin sapı, medulla spinalis bulguları, otonomik ve kognitif bulgular olabileceği gibi yorgunluk ve depresyon da bu bulgulara eşlik edebilir.

Huzursuz bacak sendromu (HBS), akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, dinlenmekle kötüleşen, ekstremitelerde şiddetli, hoşa gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensorimotor bir bozukluktur. Semptomlar genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, iki taraflı, simetrik, çoğunlukla geceleri oluşur ve uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip hareketle düzelir (Walters, 1995). Literatürde HBS'nin MS'e eşlik edebileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (Auger ve ark., 2005; Manconi ve ark., 2007; The Italian REMS Study Group, 2008; Moreira ve ark., 2008; Aydar ve ark., 2011).

REM uykusu davranış bozukluğu (RDB), uykunun REM döneminde yıkıcı ve zarar verici davranışlar ve EMG'de ekstremitelerde tonus artışı ile ilişkili bir parasomnidir. Bugüne kadar MS hastalarında RDB açısından geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada MS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen HBS, uyku kalitesi bozukluğu, depresyon, yorgunluk ve RDB sıklığının ve ayrıca bu parametrelerin birbirleriyle ve hastaların klinik özellikleriyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. MULTİPL SKLEROZ**

#### **2.1.1. TANIM**

MS, genellikle genç erişkinlerde görülen, patolojik olarak SSS ak maddesinde, multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skarlaşma (skleroz) görülen, etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün, inflamatuvar, kronik bir hastalıktır (Rowland P., 2008)

#### **2.1.2. ETYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ**

Tüm dünyada yaklaşık 1,1 milyon ve ABD’de ise 350 bin insanı etkileyen MS, erişkinlerde nörolojik fonksiyon kaybına neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır (Tunah, 2004). Kıbrıs Türk kesiminde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada sıklığın 24 / 100000 olduğu belirtilmiştir. Türkiye’de sıklığın 2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (Eraksoy, 2004)

**Cinsiyet:** MS’nin kadınlarda görülme olasılığı daha fazla olup kadın / erkek oranı 1.1-2.1 / 1 arasında değişmektedir (Nazlıel, 2003). Kadınlarda ortalama başlangıç yaşı erkeklerden 5 yıl daha öncedir (Olek ve ark., 2004). Geç başlangıçlı olgularda her iki cinsten görülme sıklığı birbirine yakındır (Mirza, 2002).

**Yaş:** MS genç erişkin dönem hastalığı olarak bilinmekte olup, hastalık çocuk ve yaşlılarda nadir görülür. İlk semptomların ortaya çıkışı sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Kırk yaş sonrası görülme oranı azalır (Eraksoy, 2004).

**Coğrafi Bölge:** MS ılıman iklimlerde daha çok görülmektedir. Görülme oranı kuzey yarımkürede kuzeye, güney yarımkürede de güneye doğru gidildikçe artmaktadır (Gilroy, 2002; Turan, 2002).

**İrk:** MS beyaz ve Avrupa kökenlileri daha çok etkilemekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonu daha yüksek risk taşımaktadır. Orta Asya ülkelerinde oranın çok düşük olduğu bulunmuştur (Gilroy, 2002; Eraksoy, 2004).

**Genetik:** MS’de genetik geçişin etkisini göstermek amacıyla çok sayıda yapılan ikiz çalışmalarında MS gelişme oranı monozigot ikizlerde % 20-30, dizigot ikizlerde ise % 3.3-4.7 bulunmuştur. MS hastalarının birinci derece akrabalarında % 3-5, ikinci

derece akrabalarında % 1.5-2.5 oranında MS gelişebildiği gösterilmiştir (Olek ve ark, 2004).

MS'nin T hücre gelişimi, olgunlaşması ve çeşitli immünolojik süreçlerin düzenlenmesinde rolü olan major histocompatibility complex (MHC) genleri ile yakın ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (Eraksoy, 2004).

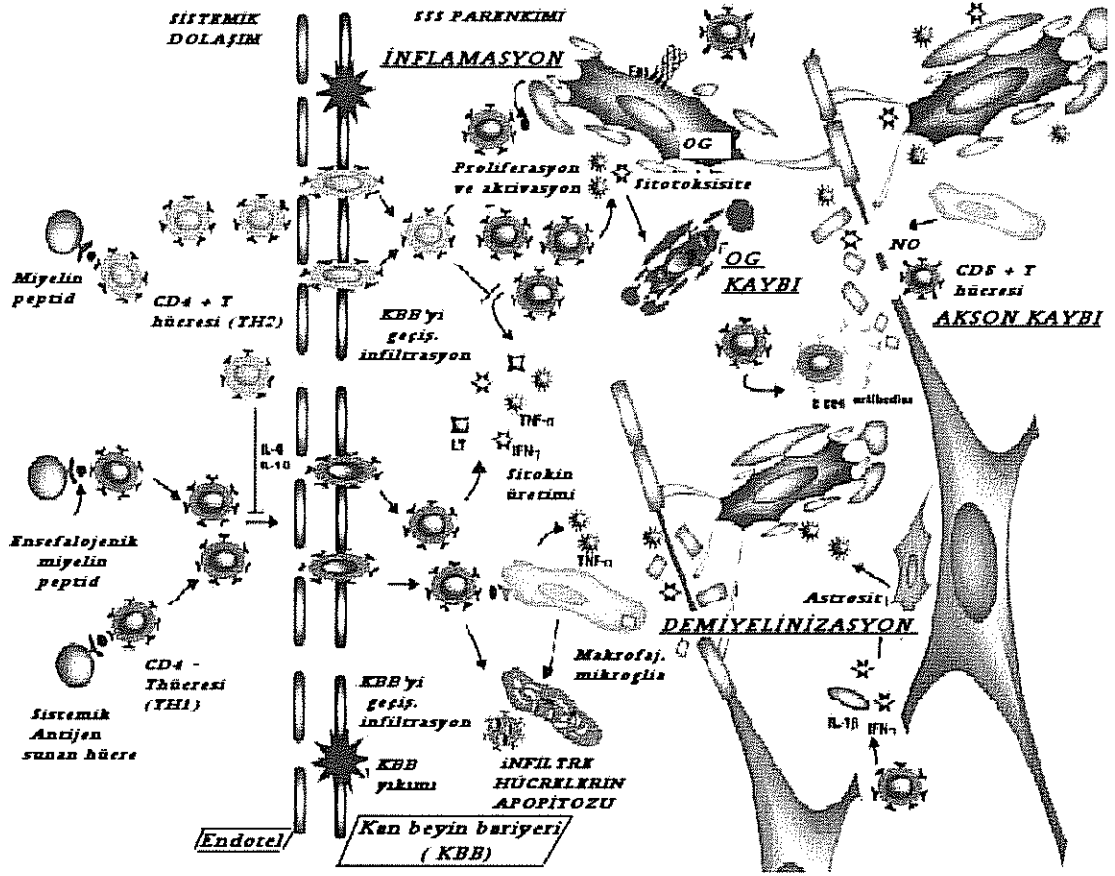
**Çevresel Faktörler ve Enfeksiyon Ajanları:** MS'de en çok üzerinde durulan çevresel faktörler enfeksiyon ajanlarıdır. Enfeksiyon ajanlarının MS ataklarını başlattığı ve presipite ettiği düşünülmektedir. Etyolojide rolü olduğu varsayılan enfeksiyöz ajanlar: Herpes simpleks virüs (HSV), kızamık, parainfluenza, paramiksovirus, sitomegalovirus, korona virüs, Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) ve skabies'dir (Tunalı, 2004).

**Otoimmünite:** MS hastalarının BOS ve periferik kan bulguları ile hayvan modellerinde patogeneze otoimmün mekanizmaların rol alması MS'nin etyolojisinde otoimmünitenin varlığını düşündürmektedir.

### 2.1.3. MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOGENEZİ

Kesin patogenezi halen tam olarak bilinmeyen MS'de en fazla kabul gören teori, genetik olarak yatkın bireylerin çocukluk çağından itibaren enfektif bir ajan, göç veya aşılama gibi çevresel bir etmenle karşılaşması sonucu başta miyelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün olayların ortaya çıkması şeklindedir.

MS, predominant olarak T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün olaylar self ya da nonself antijenin tanınması ve T hücre aktivasyonu ile başlar. MS lezyonlarının histopatolojisinde fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı görülebilir (Akpınar ve Akça, 2007) (Şekil 1).



**Şekil 1: Multipl sklerozda histopatolojik olaylar**

(Kaynak: Kurne ve Karabudak, 2004)

**İnflamasyon:** İnflamasyonda ilk adım, anerjik T hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivasyon için öne sürülen varsayımlar; moleküler benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir. İnflamasyondaki ikinci adım, aktif T hücrelerinin kan beyin bariyerini (KBB) geçip SSS'ye girmesidir. Bu süreçte sırasıyla selektinler, integrinler ve kemokinler rol alırlar. İnflamasyonun ilerlemesiyle artan kemokin ve sitokin konsantrasyonu KBB'de doğrudan veya sitokin - kemokin bağımlı lökosit aracılı hasar oluşturabilir. İnterferon (IFN)  $\gamma$ , tümör nekroz faktör alfa (TNF  $\alpha$ ), interlökin (IL)-1b gibi sitokinlere maruz kalma sonucunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmalar KBB'yi zayıflatır. MS'de KBB'deki yetersizliğin patogenezinde, serebral endotel hücreleri, adezyon molekülleri, aktif lökositler, sitokin ve kemokinler arasındaki karmaşık etkileşimin rolü vardır. Endotelial mikropartiküllerin dökülmesi ile MHC sınıf 2 üretimi, lökosit adezyonu ve göçü artar. KBB'yi geçen T hücrelerinin bundan sonraki adımı ekstraselüler matris bariyerini aşmaktır. Çinko endopeptidaz grubundan olan Matris Metallo Proteinazlar (MMP) miyelin komponentlerini ve ekstraselüler matris elemanlarını yıkarak T hücrelerinin

bu hareketine katkıda bulunurlar. İnflamasyondaki üçüncü adım, SSS'de T hücrelerinin reaktivasyonudur. Otoreaktif T hücreleri, SSS'de antijen sunan hücreler (ASH) MHC sınıf 2 molekülünde yerleşmiş olan otoantijenleri tanır ve reaktive olurlar. Tüm olayların başında immün ateşlemeyi SSS'ye giren otoreaktif T hücreleri başlatırken zamanla diğer inflamatuvar hücreler ve aktif glia hücreleri de rol alır. Ateşleme esnasında lenfotoksin, IFN  $\gamma$  ve TNF  $\alpha$ 'ya büyük rol düşmektedir.

**Demiyelinizasyon:** Miyelin yüzeyine bağlanan antikorlar komplemanı aktive eder, makrofaj ve mikrogliaları ortama çekerler. Makrofajlar fiziksel olarak miyelini harap eder ve ürettikleri reaktif oksijen ( $O_2$ ) radikalleri, TNF  $\alpha$  gibi inflamatuvar medyatörler ile komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olurlar. İnflamatuvar sitokinlerle üretimi tetiklenen Nitrik Oksit (NO) de bu süreçte rol alır.

**Remiyelinizasyon:** Remiyelinizasyon OG hasarlanmasının sınırlandırılması gibi endojen bir mekanizmayla ya da ekzojen olarak Schwann hücresi, OG öncü hücresi, olfaktor hücre, nöronal kök hücre gibi miyelin oluşturan hücrelerin transportuyla gerçekleşebilir.

**Akson Kaybı:** Son dönemlerde yapılan çalışmalar, birincil inflamatuvar demiyelinizasyon ile beraber SSS mikroçevresindeki değişiklikler, immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansıması olan sakatlığa neden olduğunu ortaya koymuştur (Akpınar ve Akça, 2007).

#### 2.1.4. KLİNİK SEYİR

MS'yi klinik seyrine göre aşağıdaki tiplere ayırmak mümkündür (Gilroy, 2002; Eraksoy, 2004).

**Relapsing remitting MS (RRMS):** MS'nin en sık rastlanan klasik formudur. Tamamen veya kısmen düzelen ataklar görülür. Hastaların yaklaşık % 80-85'i bu şekilde başlar. Bu form zamanla sekonder progresif forma dönebilir

**Primer progresif MS (PPMS):** Hastalık hızla ilerleyen ancak arada düzelmenin olmadığı veya geçici hafif düzelmelerin olduğu bir seyre sahiptir. Bu form % 10-15 oranında görülür. İlerleme hızı farklılık gösterir. En ağır seyredeninde birkaç yıl içinde ölüm meydana gelir.

**Sekonder progresif MS (SPMS):** Başlangıçta RRMS gibi seyri varken, zamanla atak eşlik etsin ya da etmesin ilerleyici bir seyir gösterir. RRMS sıklıkla

değişken bir süre sonunda, % 50-80 oranında ve en çok 30'lu yaşların sonunda sekonder progresif forma dönüşür.

**Relapsing progresif MS (RPMS):** MS'ye ait progresif gidiş olup, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir patern olup, % 5'den az görülür.

**Benign MS:** Hastaların % 10 - 20'si bu formdur. Bu paternde hastalar ilk semptomlar başladıktan 10 yıl sonra hala tam iş görebilirliğe sahiptirler.

**Spinal form:** Başlangıç ve gidiş spinal korda ait semptom ve bulgularla olmaktadır. Başlangıçta relaps ve remisyonlar varken yıllar sonra sekonder progresif forma dönebilir veya başlangıçtan itibaren hızla kötüleşme şeklinde seyredebilir.

### 2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

**Duyusal bulgular:** MS hastalarında sık görülen bulgular olup, erken belirti olarak % 21-55, hastalık seyri boyunca % 52-70 oranında görülür. Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi şeklinde görülebilir. Başka bir bulgu olmaksızın aylarca devam edebilir. İleri olgularda ısı, vibrasyon, pozisyon duyusu kaybolur. Nevralji ve ağrılı refleks spazmlar görülebilir.

**Motor bulgular:** Kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak gelişen monoparezi, hemiparezi, paraparezi, kuadriparezi veya pileji şeklinde görülebilir. Erken dönemde % 32-41 oranında rastlanırken, hastalık kronikleştikçe bu oran % 62'ye kadar çıkabilir (Kurne ve Karabudak, 2004).

**Görsel bulgular:** Tüm MS olgularının yaklaşık % 25'inde başlangıç bulgusu optik veya retrobulber nevrittir. Bir gözde birkaç gün içinde kısmi veya total görme kaybı gelişir. Olguların yarısında optik sinir başı ödemi (papillit) görülür. MS hastalarında görülen Uhthoff fenomeni, vücut ısısının artmasıyla, görme keskinliğinde azalma olmasıdır (Kansu, 2004).

**Serebellar bulgular:** Hastaların % 13'ünde başlangıç şikayeti olarak yürüme ataksisi görülürken, kronik hastalarda gövde ataksisi veya intansiyonel tremor % 45-50 oranında bildirilmiştir.

**Beyin sapı bulguları:** Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi, çift görme ve medial longitudinal fasikül (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık

görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur. Ayrıca etkilenen beyin sapı bölgesine ait diğer bulgular eşlik edebilir.

**Mesane bulguları:** Hastalık seyri boyunca hastaların % 78'inde mesane problemleri görülür. Mesane fonksiyon bozukluğu omurilik ve bulber bağlantıların tutulumuna bağlı gelişen mesanenin depolama ve boşaltma işlevlerinde bozulmayı içerir. Mesane fonksiyonlarındaki bozulmaya ait en erken bulgular yetiştirememe, inkontinans, sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk ve noktüridir. Ayrıca sakral segmentlerin tutulumu sonucu üriner retansiyon da görülür.

**Anormal barsak işlevleri:** Otonomik disfonksiyona bağlı kolon hareketlerinde yavaşlama ve hastaların sıvı almaktan kaçınmaları sonucunda konstipasyon sorunu yaşanabilmektedir. Konstipasyon MS hastalarının % 39-53'ünde bildirilmiş olup, sfinkter kontrolünün kaybı ve inkontinans da görülebilir.

**Seksüel işlev bozuklukları:** Erkeklerde ereksiyon sağlama ve sürdürme güçlükleri, orgazm yokluğu görülürken, kadınlarda vajinal his ve kayganlık kaybı nedeniyle seksüel fonksiyonlarda bozulmalar görülebilir. Hastalık süresince her iki cinsten % 50 oranında libido azalması saptanabilir.

**Omurilik bulguları:** Sıklıkla asimetrik ve inkomplettir. Spastik papaparezi, seviye veren duyu kusuru ve sfinkter kusurları görülebilir (Kurne ve Karabudak, 2004).

**Bilişsel ve mental işlev bozuklukları:** Vakaların % 50'sinde demans görülür ve bilişsel bozulma RRMS'de, progresif forma göre daha nadirdir (Gilroy, 2002). Bilişsel bozulma hastalığın ileri evrelerinde daha sık görülür, nadiren başlangıç semptomu olarak ortaya çıkar (İrkeç ve Koçer, 2002). MS'de bilişsel bozukluk fonksiyonel yetersizliğe katkıda bulunan en önemli faktörlerdendir.

**Duyguduruma ilişkin bulgular:** Hastalık seyri boyunca % 75 oranında depresyon, uygunsuz ağlama-gülme, öfori, nadiren de psikotik tablolar şeklinde duygudurum bozukluğu görülmektedir. Duygudurum bozuklukları içinde de en sık depresyon görülür (Zorzon ve ark., 2001). MS hastalarının % 25'inde hastalık başlamadan önce, % 75'inde ise fiziksel hastalığa ve etkilerine reaksiyon olarak depresyon görülür. Sosyal stres, uyku bozuklukları, hastalığa psikolojik reaksiyon, immün disregülasyon, nöroendokrin anormallikler ve beyindeki lezyon alanı ve

lokalizasyonu MS'de görülen depresyonda etkili faktörlerdendir (Berg, 2000). Depresyonun oluşumu hastalığın varlığına karşı hastada oluşan bir tepki olabildiği gibi hastalığın kendisi de doğrudan depresyona neden olabilmektedir (Chwastiak ve Ehde, 2007).

**Yorgunluk:** MS'de en sık görülen semptomlardandır. Hastaların % 40-78'inde izlenir. Yorgunluk özellikle yüksek sıcaklıklarda provake olduğundan hastalar sıcak banyo, duş sonrasında şiddetli güçsüzlük ve yorgunluktan yakınır (Kurne ve Karabudak, 2004).

**Nöbet:** MS hastalarında % 1-5 oranında nöbete rastlanır. Gri cevher ve subkortikal lezyona bağlı olarak görülür ve bu hastalar status epileptikusa daha yatkındır ve antikonvülzan tedaviye daha iyi yanıt verirler (Striano, 2003).

**Tonik spazmlar:** Herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile başlayan kısa süreli (30-90 saniye), unilateral, stereotipik kasılmalardır. Bunun beyin sapı veya omurilikteki yeni demiyelinize alana bağlı olabileceği düşünülmektedir.

**Ağrı:** Hastaların % 80'inde ağrılı kas spazmları, aralıklı veya kronik ekstremitte ağrıları veya omurga ağrılarına rastlanır. Trigeminal nevralji ve atipik yüz ağrıları da hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Spastisite ve kas krampları da ağrıya neden olabilir.

**Baş ağrısı:** MS'de baş ağrısı özellikle de migren sık olarak görülür. Aynı zamanda optik ve retrobulber nöritli hastalarda göz hareketleri ile artan künt bir ağrı da görülebilir (Kurne ve Karabudak, 2004).

**Huzursuz bacak sendromu:** HBS yaşam kalitesini olumsuz etkileyen hastalıklardan biridir ve MS hastalarına HBS eşlik edebilir (Aydar ve ark., 2011).

**Solunum problemleri:** İleri derecede medulla spinalis ve beyin sapı tutulumu olan vakalarda görülebilen nadir bir durumdur (Gilroy, 2002).

**Paroksizmal bulgular:** En sık trigeminal nevralji, hemifasyal spasm, dizartri, afazi, ataksi, ekstremitede paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı spazmlar görülür.

## 2.1.6. MULTİPL SKLEROZDA TANI YÖNTEMLERİ

**2.1.6.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** Kuvvetle MS'yi gösteren MRG özellikleri, lezyon sayısının 3'ten fazla olması, lezyonların 6mm'den büyük 1 cm'den küçük olması, uzun eksenlerinin lateral ventriküllere dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması, periventriküler, korpus kallozum ve arka çukurda yerleşmeleri şeklinde özetlenebilir (Diren, 2004; Ropper ve Brown, 2006).

MS'de omurilik tutulumuna sıklıkla servikal bölgede rastlanmaktadır. Bu lezyonlar da T<sub>2</sub> ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak izlenirler ve daha çok 2 vertebra segmentini geçmeyen, çevresinde ödemi olmayan lezyonlar olarak görülürler (Diren, 2004).

**2.1.6.2. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri:** Vakaların % 70'inde BOS'ta İmmünglobulin (Ig) G indeksi ile gösterilen anormal intratekal IgG sentezi ve % 90'ında oligoklonal bant (OKB) pozitifliği vardır (Gilroy, 2002; Eraksoy, 2004).

**2.1.6.3. Uyandırılmış potansiyeller (UP):** Ön görme yollarındaki klinik ve subklinik etkilenmeyi ortaya koymak için yapılan görsel uyandırılmış potansiyeller (GUP) ile P100 dalgasının şekil, latans ve amplitüt incelemelerinde kesin MS tanısı alan hastaların yaklaşık % 80'inde anormallik saptanmıştır. Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller (SUP) kesin MS tanısı alan hastaların % 54-65'inde patolojiktir (İdiman, 2004). Beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyelleri (BİUP) klinikte beyin sapı etkilenimi olmayan hastalarda anlamlı bulgular verebilmektedir. Kesin MS hastalarının % 30-35'inde patolojik olarak tespit edilmiştir.



### 2.1.7. MULTİPL SKLEROZDA TANI

Schumacher (1965) ve Poser'in (1983) katkılarından sonra 2001 yılında tanı kriterleri gözden geçirilmiş ve bazı tanımlar da netleştirilmiştir. Yirmi dört saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tarif edilmiştir. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmemektedir ve yeni bir ataktan bahsetmek için iki atak arasında en az 30 gün olmalıdır. Ayrıca tanıyı destekleyecek paraklinik kanıtlar da netleştirilmiştir (McDonald, 2001). McDonald tanı kriterleri pratikte MS tanısı için daha güvenilir bir tanı şeması önermektedir ve yanlış pozitif tanıdan uzaklaşarak erken tanı koyulmasını kolaylaştırıcı kriterlerdir.

MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve mekanda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analiz değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırmak amacıyla 2005 yılında özgün ölçütler geliştirilmiş ve orjinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald kriterleri gözden geçirilmiş ve sunulmuştur (Tablo 1). Gözden geçirilen kriterlerde; önceki kriterler daha basitleştirmiş, netleştirmiş ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir (Polman ve ark., 2005). Özellikle MRG ile zamanda yayılım (İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MRG'de ilk atağa uymayan başka bir bölgede gadolinyum tutulumu ya da ilk atağın başlangıcından en az 30 gün sonra çekilen MRG'de yeni bir T<sub>2</sub> lezyonun saptanması) ve mekanda yayılım (Bir spinal kort lezyonu, beyinde bir infratentoryal lezyona, kontrast tutan bir spinal kort lezyonu, kontrast tutan bir beyin lezyonuna karşılık gelmekte ve böylelikle gerekli olan T<sub>2</sub> lezyonlarının sayısına spinal kort lezyonları da katılabilir) açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir. Ayrıca, tanımlanan paraklinik bulgulara göre Barkhoff kriterlerini karşılayan MRG bulguları pozitif MRG, OKB'lerin BOS'ta bulunması fakat eş zamanlı serumda bulunmaması, ya da artmış Ig G indeksi pozitif BOS, gecikmiş ama iyi korunmuş dalga formu ise pozitif GUP olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 1. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (2005 Mc Donald Gözden Geçirilmiş)**

Klinik (Ataklar)	Nesnel lezyonlar	Tanı için ek gerekenler
2≥	2≥	Ek inceleme gerektirmez. Tablo MS ile uyumludur.
2≥	1	MRG ile SSS'de yeni lezyon gelişmesi gerekir, <b>ya da</b> MRG'de en az 2 MS ile uyumlu lezyon <b>ve</b> BOS OKB (+) <b>ya da</b> yeni bir klinik atak
1	2≥	Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi <b>ya da</b> 2. klinik atak
1	1	Tekrarlanan MRG'lerde yeni SSS bölgelerinde lezyon gelişimi <b>ya da</b> MRG'de en az 2 MS ile uyumlu lezyon <b>ve</b> BOS OKB (+) Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi <b>ya da</b> 2. klinik atak
0 (primer progresif)	1≥	1 yıldan beri hastalık progresyonu <b>ve</b> aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı <b>1.</b> Pozitif beyin MRG (9 adet T <sub>2</sub> lezyon <b>ya da</b> en az 4 T <sub>2</sub> lezyon, pozitif GUP) <b>2.</b> Pozitif spinal kord MRG (en az 2 fokal T <sub>2</sub> lezyonu) <b>3.</b> Pozitif BOS

BOS: Beyin omurilik sıvısı; GUP: Görsel uyandırılmış potansiyeller; MS: Multipl skleroz; OKB: Oligoklonal bant; SSS: Santral sinir sistemi

**Tablo 2. MS tanısında paraklinik bulgular (McDonald 2005)**

**A. Pozitif MRG bulguları ( aşağıdakilerin 4 ünden üçü): (Barkhoff kriterleri)**

- Bir kontrast tutan beyin ya da m. spinalis lezyonu ya da kontrast tutan lezyon yoksa, 9 adet T<sub>2</sub> ( hiperintens) beyin ya /ya da m. spinalis lezyonu,
- Bir ya da daha fazla infratentoryal ya da m. spinalis lezyonları,
- Bir ya da daha fazla jukstakortikal lezyon,
- Üç ya da daha fazla periventriküler lezyon,

(\*) herbir m.spinalis lezyonu, beyin lezyonları ile birlikte yeterli sayıda T<sub>2</sub> lezyona ulaşmaya katkıda bulunur.

## **B. MRG bulgularının zaman içerisinde SSS'de dağılımı**

- Başlangıçtaki olaydan farklı bir yerde ilk olayın başlamasından en az 3 ay sonra kontrast tutan bir lezyon saptanması, ya da
- İlk klinik olaydan en az 30 gün sonra yapılan referans MRG ile herhangi bir zamanda yapılan MRG karşılaştırıldığında yeni bir T<sub>2</sub> (hiperintens) lezyon görülmesi

## **C. Pozitif BOS**

- OKB'lerin BOS'ta bulunması fakat eş zamanlı serumda bulunmaması, ya da
- Artmış IgG indeksi

## **D. Pozitif GUP**

Gecikmiş, ama iyi korunmuş dalga

---

McDonald mekanda ve zamanda yayılım kriterleri 2010 yılında yeniden gözden geçirilerek tanımlanmıştır (Polman ve ark., 2011) (Tablo 3). Buna göre mekanda yayılım için SSS periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kort olmak üzere dört bölgeye ayrılmakta, bu dört bölgenin en az ikisinde en az 1 T<sub>2</sub> lezyonunun saptanması yeterli olmaktadır. Eğer hastada spinal kort veya beyin sapı tutulumuyla uyumlu bir klinik tabloyu açıklayacak şekilde spinal kort veya beyin sapı lezyonu varsa bu lezyonlar mekanda yayılım içinde alınmamaktadır. Zamanda yayılım ise eş zamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T<sub>2</sub> lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon veya lezyonların görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Atağın tanımı ve yeni bir ataktan bahsetmek için gerekli olan en az 30 günlük süre değişmemiştir. Yeniden gözden geçirilen kriterler ile birlikte MS tanısı oldukça kolay konabilmektedir. Bu durumun özellikle pediatrik MS hastaları için faydası olmakla birlikte yalancı pozitif MS olgularının da artışına neden olabileceği düşünülmektedir.

**Tablo 3. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (2010 McDonald Gözden Geçirilmiş)**

Klinik (Ataklar)	Nesnel lezyonlar	Tanı için ek gerekenler
$\geq 2$	$\geq 2$	Ek inceleme gerektirmez. Tablo MS ile uyumludur.
$\geq 2$	1	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kort) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T <sub>2</sub> lezyonu <b>ya da</b> yeni bir klinik atak
1	$\geq 2$	<b>Zamanda yayılım:</b> Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı <b>ya da</b> takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T <sub>2</sub> lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) <b>ya da</b> 2. klinik atak
1	1	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kort) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T <sub>2</sub> lezyonu <b>ya da</b> yeni bir klinik atak <b>Zamanda yayılım:</b> Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı <b>ya da</b> takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T <sub>2</sub> lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) <b>ya da</b> 2. klinik atak
(primer progresif) 0	$\geq 1$	1 yıldan beri hastalık progresyonu <b>ve</b> aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı <b>1.</b> MRG ile SSS'de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az 2'sinde $\geq 1$ T <sub>2</sub> lezyonu <b>2.</b> Pozitif spinal kort MRG (en az 2 fokal T <sub>2</sub> lezyonu) <b>3.</b> Pozitif BOS

BOS: Beyin omurilik sıvısı; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; MS: Multipl skleroz; SSS: Santral sinir sistemi

## 2.1.8. MULTİPL SKLEROZDA TEDAVİ

### 2.1.8.1. Atak tedavisi:

Akut atakta yüksek dozda (1g/gün 5gün) intravenöz metil prednizolon tedavisinin MS ataklarında kullanımının nörolojik bulgular üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (El-Etr, 2005; Torkildsen ve ark., 2005). Kortikosteroidler; T hücre fonksiyonlarını modüle ederek, makrofajlar üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek, İL 1, 2 ve 6'nın yapımını azaltarak, lökotrien ve

prostoglandinleri suprese ederek immün sistem üzerine etki ederler (Sloka ve Stefanelli, 2005). Tedavi süresi hastaya ve atağın şiddetine göre 3-10 gün arasında değişir..

### **2.1.8.2. Semptomatik tedavi:**

Spastisitede fizyoterapi ile beraber farmakolojik olarak baklofen ve tizanidin en sık kullanılan ajanlardır. Duygudurum bozuklukları için selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) tercih edilmektedir. Kognitif disfonksiyonda rivastigmin, donepezil ve memantin, yorgunluk için SSRI'ler, amantadin, modafinil ve aspirin kullanılabilir. Mesane disfonksiyonunda steril ve kendi kendine sonda uygulama yoluyla boşaltma önerilmektedir. Ayrıca farmakolojik olarak  $\alpha$  adrenerjik blokerler, baklofen, diazepam, dantrolen gibi kas gevşeticiler ile botulinium toksin A kullanılabilir. Detrüссор hiperrefleksisi söz konusu ise antikolinergikler yarar sağlayabilir. Konstipasyon tedavisinde lifli gıdalar ve laksatif, fekal inkontinans tedavisinde ise antidiyareik ajanlar kullanılabilir. Cinsel disfonksiyon için erkeklerde sildenafil, kadınlarda  $\alpha_2$  agonistler kullanılabilir. Propanolol ve gabapentin tremoru azaltabilir. Ayrıca bu hastalara cerrahi (talamotomi, talamik elektro stimülasyon) uygulanabilir. Epilepsi tedavisinde valproik asit, karbamazepin, topiramet, levatirasetam gibi antiepileptikler kullanılabilir (Kurne ve Karabudak, 2004).

### **2.1.8.3. Uzun süreli hastalık aktivitesini baskulamaya yönelik tedavi:**

Doğrudan immünoterapiler (immünmodülatör ajanlar: IFN  $\beta$ 1b, IFN  $\beta$ 1a, glatiramer asetat gibi) ve immünsupresif ajanlar (metotreksat, mitoksantron, azatiopurin, siklosporin, siklofosfamid gibi) karmaşık immün olaylar zincirini hedef alarak hastalığın aktivitesini ve progresyonunu önlemek, azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. İmmünmodülatör ilaçların RRMS, RPMS ve tartışmalı olmakla beraber klinik izole sendromda (KİS) kullanım endikasyonu vardır. IFN  $\beta$ 1a, IFN  $\beta$ 1b, glatiramer asetat'ın atak sıklığı ve beyin MRG'de yeni lezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Eraksoy, 2004). İmmünomodülatör tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, sık atak geçiren hastalarda, RPMS, agresif gidişli MS, bazı SPMS ve inflamatuvar komponentin etkin olduğu MS hastalarında immünsupresif ilaçlar kullanılabilir (Jeffery, 2004). Bu ilaçlar da immünomodülatör ilaçlar gibi inflamasyon ve demiyelinizasyonun hakim olduğu erken evrelerde etkilidir. Dejenerasyonun hakim olduğu dönemde etkisi azalmaktadır.

Son yıllarda natalizumab, alemtuzamab, daklizumab ve rituksimab gibi monoklonal antikorların MS'de etkin olduğuna dair yayınlar mevcuttur (Bielokova ve ark., 2004; Monson ve ark., 2005; Hauser ve ark., 2008). İnterferon tedavisine yanıtı az ya da az yanıtı hastalarda ikinci bir seçenek olarak düşünülebilir. Natalizumab interferonlara az yanıtı hastalarda kullanılabilir. Atığı önlemedeki etkinliğinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer monoklonal antikorların MS'de etkinliği için yeterli veriler bulunmamaktadır.

MS'nin immünpatogenezinde inflamasyon basamaklarını engelleyerek etkinliği gösterilen fingolimod, teriflunamid ve kladribin gibi yeni jenerasyon oral ilaçların MS'de en az interferonlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir (Rice ve ark., 2000; Zeyda ve ark., 2005; Kappos ve ark., 2006; Petty ve ark., 2010).

## 2.2. HUZURSUZ BACAK SENDROMU

HBS, akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, dinlenmekle kötüleşen, daha çok bacaklarda olmakla birlikte ekstremitelerde şiddetli, hoş gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensorimotor bir bozukluktur (Walters, 1995). Genel toplumda HBS görülme sıklığının % 3-10 arasında olduğu gösterilmiştir (Phillips ve ark. 2000; Hening ve ark., 2004). Türkiye’de yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada HBS sıklığının %3.9 olduğu gösterilmiştir (Sevim ve ark., 2003). HBS daha çok orta ve ileri yaşlarda görülmekte ve kronik ilerleme göstererek ömür boyu sürmektedir. Kadınlarda yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir (Bassetti ve ark., 2001; Zucconi ve Ferini-Strambi, 2004; Kolster ve ark., 2004).

HBS, idyopatik (primer) veya sekonder olarak görülebilir. İdyopatik HBS’de belirtiler genellikle 20 yaş altında ortaya çıkar. Birinci derece akrabaların % 20-90’ında pozitif aile öyküsü ve otozomal dominant geçiş bildirilmiştir (Allen ve ark., 2005; Zucconi ve ark., 2006). Kromozom 9, 12 ve 14’te ilgili genler tanımlanmış ve RLS1, RLS2 ve RLS3 olarak adlandırılmıştır (Desautels ve ark., 2005; Bonati ve ark., 2003; Liebetanz ve ark., 2006). Yaşlı kişilerde başlayan semptomatik HBS’nin ise üremi, diyabet, anemi, periferik nöropati, radikülopati, gastrik cerrahi, Parkinson hastalığı, romatoid artrit gibi başka hastalıklara ikincil geliştiği düşünülmektedir (Walter ve ark., 1996; Ondo ve Jankovic, 1996; Earley, 2000; Kavanagh ve ark., 2004; Allen ve ark., 2005; Allen ve; Zucconi ve ark., 2006) (Tablo 4).

HBS etyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Klinikte en belirgin özellik, semptomların gece vakitlerinde başlaması, çoğu hastada uykuyla beraber devam etmesi, bacak sallama veya yataktan inip yürümekle hafiflemesidir. Bu sirkadyen ritmi sağlayan en önemli faktörün SSS’de dopamin sirkülasyonu olduğu düşünülmektedir. HBS’li hastalarda striato-nigral dopaminerjik sistem ve beyinde demir metabolizmasında bozukluk olduğu iddia edilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun dopaminerjik ilaçlar ve demir tedavisinden yarar görmesi, HBS’li hastaların BOS’larında ferritin oranının düşük, transferrin oranının yüksek bulunması; beyinde demir seviyesinin azalması sonucu dopaminerjik disfonksiyon geliştiği ve semptomların bundan kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir (Rutkove ve ark., 1996; Skomro ve ark., 2001; Trenkwalder ve Paulus, 2004). Demir eksikliği ile

dopamin eksikliği arasında güçlü bir ilişki vardır (Allen, 2004). Demir, dopamin sentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidrosilazın kofaktörüdür. Demir eksikliğinde normal dopamin sentezi bozulur. Demir ve dopaminin her ikisi de sirkadyen bir ritm gösterir ve HBS semptomlarının kötüleştiği gece vakti seviyeleri en düşük düzeydedir. HBS hastalarının genellikle yaşlı olmaları, bu kişilerin düşük demir depoları ve düşük ferritin seviyelerine sahip olması, HBS'ye predispozisyon oluşturan üremi ve gebelik gibi durumların azalmış demir depolarıyla seyretmesi, demirin etyopatogenezdeki önemini destekleyen bulgulardır (Earley ve ark., 2000; Berger, 2002). Parkinson hastalığı için yapılan pallidotomi ve derin beyin stimülasyonunun HBS'nin duysal belirtilerini düzeltmesi bazal ganglionların bu hastalıktaki rolünü desteklemektedir (Rye ve DeLong, 1999; Okun ve ark., 2005). Ayrıca Parkinson hastalığı cerrahisi ile ilişkili olarak, subtalamik nukleus derin beyin stimülasyonu yapılan bazı hastalarda HBS ortaya çıktığı görülmüş, bu durumun operasyon sonrasında azaltılan dopaminerjik ilaçlara bağlı olabileceği bildirilmiştir (Kedia ve ark., 2004). Dopamin taşıyıcı görüntülemesi ile presinaptik dopamin işlevinin normal görünse de, striatumda D<sub>2</sub> reseptör bağlanmanın düşük olduğuna ilişkin bazı kanıtlar vardır (Michaud ve ark., 2002).

**Tablo 4. Sekonder huzursuz bacak sendromu nedenleri**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nörolojik hastalıklar</b></li> <li>-Polinöropati</li> <li>-Lumbosakral radikülopati</li> <li>-Amyotrofik Lateral Skleroz</li> <li>-<b>Multipl Skleroz</b></li> <li>-Parkinson Hastalığı</li> <li>-Poliomyelit</li> <li>• <b>Diğer Hastalıklar</b></li> <li>- Demir eksikliği anemisi</li> <li>- Vit B12 ve folik asit eksikliği</li> <li>-Diabetes mellitus</li> <li>-Üremi</li> <li>-Amiloidoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Gastrektomi</li> <li>-Kanser</li> <li>-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</li> <li>-Periferik vasküler hastalıklar</li> <li>-Romatoid artrit</li> <li>-Hipotiroidizm</li> <li>• <b>İlaç ve kimyasal maddeler</b></li> <li>-Kafein</li> <li>-Nöroleptikler</li> <li>-Sedatif ve narkotiklerin kesilmesi</li> <li>-Lityum</li> <li>-Kalsiyum antagonistleri</li> </ul>
--	---



HBS sıkıntı verici ise ilaç tedavisi verilebilir. Levodopa preparatının gece dozunun yararlı olduğu gösterilmiştir (Kaplan ve ark., 1993; Henning ve ark., 1999; Tan ve Ondo, 2000; Trenkwalder ve ark., 2003). Levodopanin etkinliği ilk olarak Dr. Şevket Akpınar tarafından gösterilmiştir (Akpınar, 1982). Bu keşif sayesinde HBS'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında yeni ufuklar açılmıştır. Bromokriptin gibi dopamin agonistleri de HBS semptomlarını iyileştirmede etkilidir (Walters ve ark., 1988; Early ve ark., 1998). Pramipeksol, ropirinol ve pergolidin de etkinliğini gösteren çalışmalar vardır (Monplaisir ve ark., 1999; Stiasny ve ark., 2001; Adler ve ark., 2004; Bogan ve ark., 2006). Demir de tedavi için önerilmiştir (Ekbom, 1960). Demirin dopamin ve opiat reseptörleri üzerinden etki gösterebileceği bildirilmiştir (Early ve ark., 2000). Bir çalışmada tek doz 1000 mg intravenöz demir dekstran infüzyonunun etkisi araştırılmıştır (Early ve ark., 2004). Bu çalışmada tedavinin, ortalama HBS şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Beyin MRG'de infüzyon sonrası ikinci haftada ölçülen beyin demir konsantrasyonları substantia nigra ve prefrontal kortekste artmıştır. Demir infüzyonuna yanıt verenlerde devam edilen demir infüzyonları hastaların çoğunda etkiyi sürdürmüştür. Geniş plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada karbamazepinin HBS semptomlarını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Telstad ve ark., 1984). Ayrıca gabapentinin ve valproatın HBS semptomlarını kısmen azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Adler, 1997; Dinesen ve ark., 1984). Klonazepam, zolpidem, opiatlar (metadon, tramadol) ve apomorfinin de etkili olduğu bildirilmiştir (Horiguchi ve ark., 1992; Bezerra ve Martinez, 2002; Ondo, 2005; Lauerma ve Markkula, 1999; Tribl ve ark., 2005).

### **2.2.1. Huzursuz Bacak Sendromu Tanı Kriterleri**

HBS tanısı klinik sorgulama ve ayrıntılı anamnez ile konulur. Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG) tarafından HBS tanı kriterleri ve şiddet değerlendirme ölçeği yayınlanmıştır (The International Restless Legs syndrome Study Group, 2003) (Tablo 5). Hastalığın tanısının konulabilmesi için kişinin bu ölçekte yer alan dört ana kriterden tamamına sahip olması gereklidir.

**Tablo 5. Huzursuz Bacak Sendromu Tanı Kriterleri**

---

**Esas Kriterler**

1. Ekstremitelerde (özellikle bacaklarda) ortaya çıkan hoş gitmeyen hisler ya da rahatsızlık hissi ile birlikte hareket ettirme isteği olması
2. Hoş gitmeyen hisler ya da hareket ettirme isteğinin yatma ya da oturma gibi hareketsizlik dönemleri sırasında başlaması ya da kötüleşmesi
3. Hoş gitmeyen hisler veya hareket ettirme isteğinin yürüme, ovalama, sallama gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen iyileşmesi
4. Semptomların akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da akşam/geceleri ortaya çıkması

**Destekleyici Klinik Bulgular**

1. Aile hikayesinin pozitif olması (% 40 - 50 olguda otozomal dominant geçiş)
  2. Dopaminerjik tedaviye yanıt
  3. Periyodik ekstremitte hareketleri (uyanırken veya uykuda)
  4. Nörolojik muayenenin normal olması
  5. Uyku bozukluğu ve buna bağlı semptomlar
  6. Doğal klinik gidiş (hafif formlarda semptomların azalıp, şiddetlenmesi ile dalgalı gidiş, orta ve ileri derece formlarda progresif gidiş)
-

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Mayıs 2010 ve nisan 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliğinde takip edilen ve McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan 177 hasta alındı. HBS, depresyon, uyku kalitesi, yorgunluk ve RDB'nin varlığını değerlendirmek amacıyla beş farklı anket uygulandı. Aynı anketler kontrol grubuna alınan 163 kişiye de yapıldı. HBS'nin etyolojik nedenleri arasında yer alan polinöropati, lumbosakral radikülopati, miyelopati, Parkinson hastalığı, geçirilmiş poliomyelit, Isaac sendromu, hiperpleksi, diabetes mellitus, üremi, geçirilmiş gastrektomi öyküsü, malignite, periferik vasküler hastalık, romatoid artrit hikayesi olanlar ve gebeler çalışmaya alınmadı. Kafein, kalsiyum kanal blokörleri, lityum, nöroleptikler, alkol, sedatif ve antidepresan ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (2010/191). McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan 177 hasta ile kontrol grubundaki 163 sağlıklı bireyin aydınlatılmış onamları alındı. Kontrol grubu, MS hastaları ile benzer dışlama kriterlerine göre 163 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

MS hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi, klinik seyir, toplam atak sayısı, EDSS değeri, nörolojik muayene bulguları, beyin ve spinal MRG bulguları, BOS OKB ve BOS Ig G indeks değerleri, GUP bulguları ve MS tedavisinde kullanılan ilaçlar hasta anamnezi ve MS poliklinik kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların son 6 aya ait tam kan sayımı, demir, ferritin, serbest T3, serbest T4, TSH, kreatinin, vitamin B12 ve folik asit değerleri hastanemiz otomasyon sistemi ve MS poliklinik hasta kayıtlarından elde edildi.

Hasta ve kontrol grubuna yorgunluk şiddet skalası, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ), Beck Depresyon Ölçeği ve HBS tanı kriterlerini karşılayanlara HBS şiddet değerlendirme ölçeği anket çalışmaları yapıldı. HBS tanısı UHBSÇG tarafından sunulan kriterlere göre konuldu. RDB tanısı uluslararası uyku bozuklukları klasifikasyonunda (UUBK) belirtilen klinik kriterlere göre konuldu (Rochester, 1997) (Ek 1). Ekstremitelerde ya da vücut hareketinin rüya durumu ile ilişkili olmasına ek olarak zararlı uyku davranışları, hastanın rüya halini yaşaması veya uyku davranışının uykunun devamını bozması seçeneklerinden en az birinin olması minimal tanı kriterleri olarak kabul edilip bu kriterleri karşılayanlara klinik olarak RDB tanısı konuldu. RDB tanısı konulan hasta ve kontrol grubundaki bireylere REM uykusu

davranış bozukluğu Stavanger uyku skalası anketi yapıldı. Çalışmadaki tüm anketler aynı kişi tarafından ve yüz yüze görüşülerek uygulandı. Hastaların beyin MRG bulguları Barkhoff kriterleri açısından değerlendirildi. Beyin ve spinal lezyonların varlığı, sayısı ve kontrastlanma özellikleri belirlendi. GUP için P100 latansında 111 msn ve üzerinde uzama ve/veya karşı taraf P100 latansı ile % 10'un üzerinde fark bulunması anormal kabul edildi. GUP'ler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Elektrofizyoloji Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya alınan MS hastalarının 124'ü (% 70,1) kadın, 53'ü (%29,9) erkek cinsiyetteydi. Kontrol grubu ise 115 (% 70,6) kadın, 48 (% 29,4) erkek olgudan oluşmaktaydı. MS hastalarının yaş ortalaması  $34,9 \pm 8,7$  yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması  $33,2 \pm 4,9$  yıldır.

### **3.1. ANKETLER**

#### **3.1.1. HBS Şiddet Değerlendirme Ölçeği**

HBS şiddet değerlendirme ölçeği sadece HBS tanı kriterlerini dolduranlara şiddet derecesini değerlendirmek için yapılan ve 10 sorudan oluşan bir ankettir. Bu ankete göre her bir soruya verilen cevaplar 0 ile 4 puan arasında derecelendirilir. Değerlendirme, 0-hiç olmuyor, 1-hafif, 2-orta derecede, 3-şiddetli, 4-çok şiddetli biçiminde yapılır. On soruya verilen cevaplardan elde edilen puanlar toplanarak HBS şiddeti derecelendirilir. 0-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan şiddetli ve 31-40 puan çok şiddetli HBS olarak değerlendirilir (Ek 2).

#### **3.1.2. Beck Depresyon Ölçeği**

Beck Depresyon Ölçeği 21 kategoriden oluşan, son bir haftalık ruhsal durumla ilgili depresyon varlığı ve derecesini saptamaya yönelik yapılan bir ankettir. Her kategori dört farklı cümleden oluşur. Kişinin son bir haftalık ruhsal durumu ile ilgili her bir kategoriden kendisine en yakın cümleyi işaretlemesi istenir. İşaretlenen cümleler 0-3 arasında puanlanır. Elde edilen maksimum toplam puan 63'tür (Ek 3). Toplam puanlar aşağıdaki gibi değerlendirilir.

0-8 puan: Depresyon yok

9-16 puan: Hafif depresyon

17-29 puan: Orta derecede depresyon

30-63 puan: Şiddetli depresyon

### **3.1.3. Yorgunluk Şiddet Skalası**

Bu ankette çalışmaya katılanların son bir haftaya ait kendilerindeki yorgunlukla ilgili 9 cümleyi okumaları ve ne derecede katıldıklarını puan olarak belirtmeleri istenmektedir. Katılma dereceleri 1 ile 7 puan arasında derecelendirilmektedir (Ek 4). Elde edilen puanların toplamı 27 ve üzerinde ise yorgunluk var olarak değerlendirilir. Toplam puan yüksekliği ile yorgunluk şiddeti doğru orantılıdır.

### **3.1.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)**

Son bir aylık uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla yapılan bir ankettir. PUKİ anketi; öznel uyku kalitesi, uyku latansı, toplam uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunun değerlendirildiği yedi öğeden oluşur. Uyku latansı, toplam uyku süresi ve öznel uyku kalitesi dışındaki parametreler belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Puanlama; geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak yapılır. Ankette sorulan uyku kalitesi değerlendirmesi ise; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak puanlanır. Uyku latansı kişinin yattıktan sonra uyuduğu zamana kadar geçen süredir. Bu süre, 0-15 dakika sıfır, 15-30 dakika bir, 30-60 dakika iki, bir saatten uzunsa 3 olarak puanlanır. Toplam uyku süresindeki değerlendirme aşağıdaki şekilde yapılır; 7 saat ve üzeri 0 puan, 6-7 saat 1 puan, 5-6 saat 2 puan, 5 saatten az ise 3 puan olarak belirlenir. Elde edilen global skor 0 ile 21 arasında değişir. PUKİ sonucu global skoru 5 ve üzerinde olanlar uyku kalitesi anlamlı düzeyde kötü, 5'in altında olanlar ise uyku kalitesi iyi olarak değerlendirilir. (Ek 5)

### **3.1.5. REM Uykusu Davranış Bozukluğu Stavanger Uyku Skalası**

Çalışma popülasyonunda UUBK'de tanımlanan RDB minimal tanı kriterlerini dolduranlara yapılan ve RDB'nin şiddetini belirlemeye yönelik yapılan bir sınıflamadır. Belirtilen klinik durumun varlığına göre 0-3 puan arasında değerlendirilir. 0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli derecede RDB varlığı ile uyumludur (Ek 6).

### 3.2. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler “SPSS for Windows version 15.0” ile yapıldı. Verileri değerlendirirken sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon, frekans veriler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırmalar yapılırken sürekli verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. HBS, yorgunluk, depresyon, RDB ve uyku kalitesi bozukluğu için grup içi ve gruplar arası veriler için karşılaştırmalar ayrı ayrı yapıldı. P değerleri 0,05’den küçük olan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. HBS’nin varlığı ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı  $r = 0,00 - 0,24$  zayıf,  $0,25 - 0,74$  güçlü,  $0,75 - 1,00$  çok güçlü olarak tanımlandı. HBS ile ilişkili bulunan parametrelerden hangilerininin bağımsız etmen olduğunun belirlenmesinde, HBS varlığı bağımlı değişken olarak alınıp ilişkili olan parametreler bağımsız değişken olarak kabul edildi ve lojistik regresyon analizi yapıldı. Aynı şekilde yorgunluk, depresyon, RDB ve uyku kalitesi bozukluğu varlığı da tek tek bağımlı değişken alınarak ilişkili bulunan parametreler bağımsız değişken olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). MS hastalarının 59'unda (% 33,3) kontrol grubunda ise 21 (% 12,9) kişide HBS saptandı. HBS bulunan MS hastalarının HBS puan ortalaması  $6,3 \pm 9,6$  iken bu oran kontrol grubunda  $2,2 \pm 6,3$  idi. MS hasta grubunda HBS varlığı ve HBS puan ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). MS hastalarının 125'inde (% 70,6) kontrol grubunun 84'ünde (% 51,5) yorgunluk vardı. Yorgunluk puan ortalaması MS hastalarında  $39,3 \pm 16,1$ , kontrol grubunda  $24,6 \pm 7,3$  bulundu. Hasta grubunda yorgunluk bulunan olgu sayısı ve yorgunluk puan ortalaması kontrol grubuna göre daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Hastaların 30'unda (% 16,9) kontrol grubunda ise 29 (% 17,9) kişide RDB vardı. RDB şiddet puan ortalaması hasta grubunda  $0,2 \pm 0,49$  kontrol grubunda  $0,3 \pm 0,46$  idi. Hastaların 90'ında (% 50,8) kontrol grubunda ise 75 (% 46,0) kişide PUKİ bozuktu. PUKİ puan ortalaması MS hastalarında  $5,4 \pm 4,3$  kontrol grubunda  $5,2 \pm 3,7$  idi. MS ve kontrol grubu arasında RDB'nin varlığı, RDB şiddet puan ortalaması, PUKİ pozitifliği ve PUKİ puan ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda Beck Depresyon Ölçeğine göre anlamlı depresyon bulunan olguların sayısı ve beck depresyon puan ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. MS ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

	MS (n= 177)	Kontrol (n= 163)	P
Cinsiyet (K/E, %)	124/53 (70,1/29,9)	115/48 (70,6/29,4)	>0,05
Yaş (ort. yıl)	34,9 ± 8,7	33,2 ± 4,9	>0,05
Eğitim (ort.yıl)	9,3 ± 4,5	14,4 ± 3,7	<b>0,00001</b>
Yorgunluk n (%)	125 (70,6)	84 (51,5)	<b>0,000001</b>
Yorgunluk puan (ort.)	39,3 ± 16,1	24,6 ± 7,3	<b>0,00001</b>
RDB n (%)	30 (16,9)	29 (17,8)	>0,05
RDB puan (ort)	0,2 ± 0,49	0,2 ± 0,46	>0,05
PUKİ pozitif n (%)	75 (42,4)	64 (39,3)	>0,05
PUKİ puan (ort)	5,4 ± 4,3	5,2 ± 3,7	>0,05
Depresyon n (%)	77 (43,5)	45 (27,6)	<b>0,003</b>
Beck puan (ort.)	10,9 ± 9,2	7,0 ± 6,8	<b>0,00001</b>
HBS varlığı n (%)	59 (33,3)	21 (12,9)	<b>0,00001</b>
HBS puan (ort.)	6,3 ± 9,6	2,2 ± 6,3	<b>0,000001</b>

HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

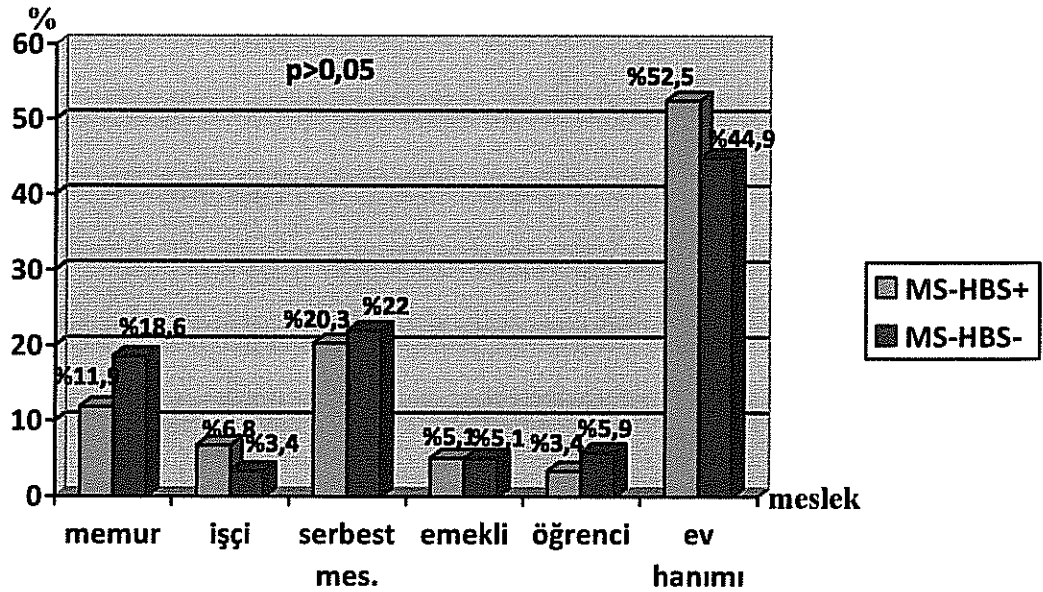
MS-HBS+ ve MS-HBS- grup arasında cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi, meslek dağılımı ve hastalık klinik formu açısından anlamlı fark yoktu. MS-HBS+ olguların yaş ortalaması MS-HBS- olguların yaş ortalamasından yüksekti (p=0,036). Yorgunluk bulunan olguların oranı MS-HBS + grubunda daha fazlaydı. Ayrıca MS-HBS + grupta yorgunluk puan ortalamaları anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). PUKİ pozitif olgular ve depresyon oranı MS-HBS+ grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,001). EDSS ortalamaları ve ortalama atak sayısı MS-HBS + olgularda daha yüksekti (p<0,0001, p=0,003) ( Tablo 7) (Şekil 2 ve 3).



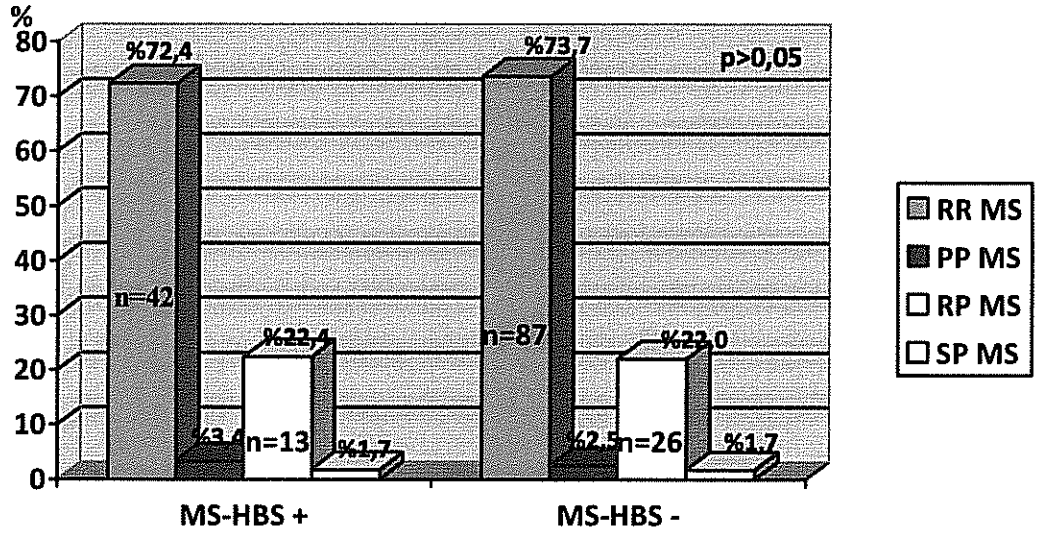
**Tablo 7. MS-HBS+ ve MS-HBS- olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

	MS-HBS + (n= 59)	MS-HBS - (n= 118)	P
Cinsiyet (K/E, %)	41/18 (69,5/30,5)	83/35 (70,3/29,7)	>0,05
Yaş (ort. yıl)	36,8 ± 8,94	34,0 ± 8,57	<b>0,036</b>
Eğitim (ort.yıl)	8,94 ± 4,17	9,53±4,7	>0,05
Yorgunluk n (%)	52 (88,1)	73 (61,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Yorgunluk puan (ort.)	45,8 ± 14,1	36,0 ± 16,1	<b>&lt;0,0001</b>
RDB n (%)	16 (27,1)	14 (11,9)	<b>0,011</b>
RDB puan (ort)	0,35 ± 0,66	0,12 ± 0,35	<b>0,003</b>
PUKİ pozitif n (%)	35 (59,3)	40 (33,9)	<b>0,001</b>
PUKİ puan (ort)	7,1 ± 4,74	4,55 ± 3,88	<b>&lt;0,0001</b>
Depresyon n (%)	36 (61,0)	41 (34,7)	<b>0,001</b>
Beck puan (ort.)	14,8 ± 10,3	9,0 ± 8,0	<b>&lt;0,0001</b>
EDSS (ort.)	3,2 ± 2,2	1,98 ± 2,0	<b>&lt;0,0001</b>
Atak sayısı (ort.)	5,0 ± 2,57	3,88 ± 2,3	<b>0,003</b>
Hastalık süresi (yıl ort.)	8,7 ± 5,0	7,75 ± 5,3	>0,05

EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS-HBS +/-: Huzursuz bacak sendromu olan/olmayan multipl skleroz hastaları; PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu



**Şekil 2. MS-HBS+ ve MS-HBS - olguların mesleksel dağılımları**



**Şekil 3. MS-HBS+ ve MS-HBS – olguların MS klinik formlarının karşılaştırılması**

Klinik bulgular açısından optik nörit, tetraparezi, parestezi ve tremor MS-HBS+ olgularda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer klinik bulgular açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Her iki grupta fasyal paralizi ve psişik semptom bulunan hasta yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8. MS-HBS + ve MS-HBS – olguların klinik bulgularının karşılaştırılması**

	MS-HBS + (n=59)	MS-HBS–(n=118)	P
Optik nörit n (%)	22 (37,3)	18 (15,3)	<b>0,001</b>
Diplopi n (%)	4 (6,8)	6 (5,1)	>0,05
Vertigo n (%)	2 (3,4)	7 (5,9)	>0,05
Hemiparezi n (%)	5 (8,5)	17 (14,4)	>0,05
Paraparezi n (%)	3 (5,1)	7 (5,9)	>0,05
Tetraparezi n (%)	14 (23,7)	9 (7,6)	<b>0,003</b>
Monoparezi n (%)	8 (13,6)	13 (11,0)	>0,05
Parestezi n (%)	26 (44,1)	24 (20,3)	<b>0,001</b>
Hipoestezi n (%)	16 (27,1)	18 (15,3)	>0,05
Beceriksiz el n (%)	2 (3,4)	7 (5,9)	>0,05
Tremor n (%)	15 (25,4)	10 (8,5)	<b>0,002</b>
Gövde ataksisi n (%)	9 (15,3)	11 (9,3)	>0,05
Ekst. ataksisi n (%)	21 (35,6)	28 (23,7)	>0,05
Otonomik semptom n (%)	17 (28,8)	24 (20,3)	>0,05
Lhermitte n (%)	15 (25,4)	18 (15,3)	>0,05
Kognitif bozukluk n (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	>0,05

MS-HBS +/- : Huzursuz bacak sendromu olan/olmayan multipl skleroz hastaları

Görsel semptomları olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında HBS'nin yanısıra depresyon, RDB ve uyku kalitesi bozukluğu da görsel semptomu olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti. EDSS ortalamaları görsel semptomu olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,0001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Optik nörit bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, RDB, yorgunluk, uyku kalitesi bozukluğu ve EDSS açısından karşılaştırılması**

	MS-Optik Nörit + (n=40)	MS-Optik Nörit- (n=137)	P
Depresyon n (%)	25 (62,5)	52 (38,0)	<b>0,006</b>
Yorgunluk n (%)	33 (82,5)	92 (67,2)	p>0,05
RDB n (%)	13 (32,5)	17 (12,4)	<b>0,003</b>
HBS n (%)	22 (55,0)	37 (27,0)	<b>0,001</b>
Uyku kalitesi boz. n (%)	27 (67,5)	54 (39,4)	<b>0,002</b>
EDSS ort.	3,6 ± 1,9	2,0 ± 2,0	<b>&lt;0,0001</b>

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

MS-HBS+ ve MS-HBS- hastalar laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Hemoglobin, hematokrit, MCV, demir, ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ortalamaları her iki grupta benzerdi. Serbest T3, serbest T4, TSH ve kreatinin anormalliği açısından iki grup arasında farklılık yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10. MS-HBS + ve MS-HBS - olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

Laboratuvar bulguları	MS-HBS+ (n=59)	MS-HBS- (n=118)	P
Hemoglobin (ort.)	13,0 ± 1,3	13,0 ± 1,48	>0,05
Hematokrit (ort.)	39,5 ± 4,0	39,2 ± 4,38	>0,05
MCV (ort.)	85,1 ± 5,7	85,4 ± 5,4	>0,05
Demir (ort.)	69,3 ± 53,0	72,4 ± 36,7	>0,05
Ferritin (ort.)	82,4 ± 26,3	80,0 ± 39,3	>0,05
B12 vit. (ort.)	311 ± 134	311,5 ± 132,4	>0,05
Folik asit (ort.)	7,6 ± 1,2	7,8 ± 2,1	>0,05
sT3↑↓ n/tp (%)	0/59 (0,0)	5/118 (4,2)	>0,05
sT4↑↓ n/tp (%)	0/59 (0,0)	1/118 (0,8)	>0,05
TSH↑↓ n/tp (%)	2/59 (3,4)	4/118 (2,2)	>0,05
Kreatinin↑↓ n/tp (%)	0/59 (0,0)	0/59 (0,0)	>0,05

MS-HBS + : Huzursuz bacak sendromu olan multipl skleroz hastaları; tp : toplam

MS-HBS+ hastaların 56'sının MS-HBS- hastaların 115'inin beyin görüntülemelerine ulaşıldı. MS-HBS+ grupta 3 (% 5,1) hastada tek lezyon, 5 (% 8,5) hastada üç veya daha az lezyon, 48 (% 81,4) hastada ise dört veya daha fazla lezyon saptandı. MS-HBS- grupta ise 3 (% 2,5) hastada tek lezyon, 11 (% 9,3) hastada üç veya daha az lezyon, 101 (% 85,6) hastada ise dört veya daha fazla lezyon vardı. MS-HBS+ hastaların 5'inde (% 8,5), MS-HBS- hastaların 12'sinde (% 10,2) kontrastlanan lezyon vardı. Beyin MRG bulguları lezyon sayısı ve kontrastlanma özelliği açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Kırkyedi MS-HBS + ve 72 MS-HBS - hastanın servikal spinal görüntülemelerine ulaşıldı. MS-HBS+ grupta 24 (% 40,6), MS-HBS- grupta ise 44 (% 37,2) hastada servikal lezyon saptandı. MS-HBS+ hastaların 10'unda (% 16,9) tek lezyon, 14'ünde (% 23,7) multipl lezyonlar vardı. MS-HBS- hastaların 18'inde (% 15,3) tek lezyon, 25'inde (% 21,2) multipl lezyonlar vardı. Servikal lezyon varlığı ve sayısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Kırkbir MS-HBS + ve 76 MS-HBS - hastanın GUP kayıtları vardı. MS-HBS + grupta 10 (% 16,9) hastada tek yanlı, 16 (%27,1) hastada iki yanlı GUP anormalliği vardı. MS-HBS- grupta ise 24 (% 20,3) hastada tek yanlı, 33 (% 28,0) hastada iki yanlı anormallik saptandı. İki grup arasında GUP anormalliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Kırk dokuz MS hastasında BOS Ig G indeksi bakılmıştı. Altı (% 33,3) MS-HBS+ hastada ve 12 (%38,7) MS-HBS- hastada BOS Ig G indeksi yüksekti. İki grup arasında BOS Ig G indeksi açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Yirmi iki MS-HBS + hastada ve 32 MS-HBS - hastada BOS OKB incelemesi yapılmıştı. MS-HBS + grupta 22 hastanın 18'inde, MS-HBS - grupta ise 32 hastanın 20'sinde BOS OKB pozitifliği. Her iki grup arasında BOS OKB pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

MS-HBS + hastaların % 10,2'si (n=6) IFN  $\beta$ 1a intramusküler, % 15,3'ü (n=9) IFN  $\beta$ 1a subkutan, % 25,5'i (n=15) glatiramer asetat, % 13,6'sı (n=8) IFN  $\beta$ 1b, % 1,7'si (n=1) azotioprin, % 3,4'ü (n=2) natalizumab ve % 1,7 (n=1) mitoksantron kullanmaktaydı. Siklofosfamid ve metotreksat kullanan hasta yoktu. Olguların % 28,8'i (n=17) herhangi bir immünmodulator ya da immunsupresif tedavi kullanmıyordu. MS-HBS - hastaların % 16,1'i (n=19) IFN  $\beta$ 1a intramusküler, % 25,4'ü (n=30) IFN  $\beta$ 1a subkutan, % 16,1'i (n=19) glatiramer asetat, % 11,0'i (n=13)

IFN  $\beta$ 1b, % 0,8'i (n=1) azotioprin, % 3,4'ü (n=4) siklofosfamid, % 1,7'si (n=2) natalizumab kullanmaktaydı. Mitoksantron kullanan hasta yoktu. Bu grupta olguların % 24,6'sı (n=29) herhangi bir immunmodulator ya da immunsupresif tedavi almıyordu. Her iki grup arasında immünmodulator ya da immunsupresif tedavi kullanımını açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

MS-HBS + olgularda öznel uyku kalitesi, uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu sıklığı ve gündüz işlev bozukluğu puan ortalamaları MS-HBS – olgulardan anlamlı olarak daha yüksekti. Uyku süresi ve uyku ilacı kullanma puan ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 11).

**Tablo 11. MS-HBS+ ve MS-HBS– olguların Pittsburgh uyku kalitesi indeksi parametrelerinin karşılaştırılması**

	MS-HBS + (n=59)	MS-HBS – (n=118)	P
Öznel uyku kalitesi	1,25 $\pm$ 0,68	1,03 $\pm$ 0,66	<b>0,041</b>
Uyku latansı	1,11 $\pm$ 1,11	0,66 $\pm$ 0,91	<b>0,005</b>
Uyku süresi	0,62 $\pm$ 1,0	0,38 $\pm$ 0,69	0,069
Alışılmış uyku etkinliği	0,91 $\pm$ 1,19	0,48 $\pm$ 0,92	<b>0,009</b>
Uyku bozukluğu	1,69 $\pm$ 1,22	1,17 $\pm$ 1,19	<b>0,008</b>
Gündüz işlev bozukluğu	1,15 $\pm$ 0,99	0,61 $\pm$ 0,81	<b>0,0001</b>
Uyku ilacı	0,35 $\pm$ 0,90	0,14 $\pm$ 0,60	0,066
Toplam puan	7,13 $\pm$ 4,74	4,55 $\pm$ 3,88	<b>0,0001</b>

MS-HBS +/- : Huzursuz bacak sendromu olan/olmayan multipl skleroz hastaları

Yüzyetmiş yedi MS hastasının 59'unda, 163 sağlıklı gönüllünün 21'inde HBS saptandı. Kontrol-HBS + olguların ortalama eğitim süresi, MS-HBS + olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. MS-HBS + olgularda Beck Depresyon Ölçeği puan ortalamaları ve yorgunluk puan ortalamaları, kontrol HBS + olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında yorgunluk, RDB, uyku kalitesi bozukluğu, depresyon varlığı ve HBS şiddeti puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12).

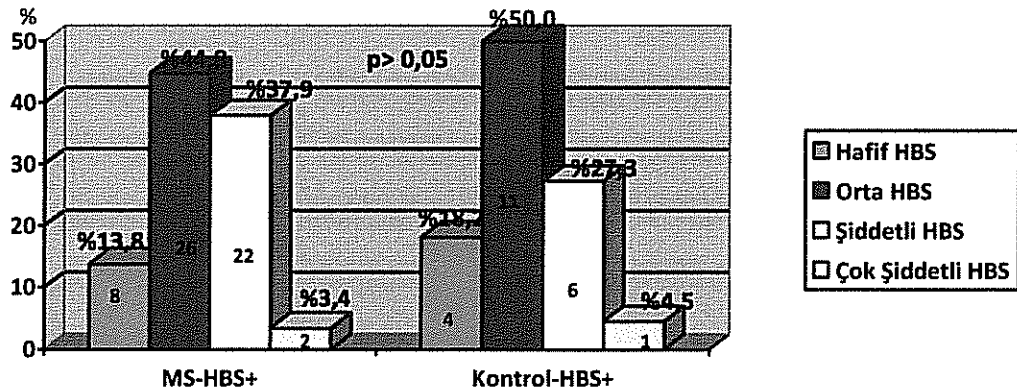
**Tablo 12. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

	MS-HBS + (n=59)	Kontrol-HBS+ (n=21)	P
Cinsiyet (K/E, %)	41/18 (69,5/30,5)	16/5 (76,2/23,8)	>0,05
Yaş (ort. yıl)	36,8 ± 8,9	36,3 ± 5,6	>0,05
Eğitim (ort.yıl)	11,7 ± 4,1	13,5 ± 3,7	>0,05
Yorgunluk n (%)	51 (88,1)	15 (71,4)	>0,05
Yorgunluk puan (ort.)	45,8 ± 14,1	24,3 ± 6,3	<b>0,000001</b>
RDB n (%)	16 (27,1)	2 (9,5)	>0,05 *
RDB puan (ort)	0,35 ± 0,66	0,14 ± 0,47	>0,05
PUKİ pozitif n (%)	35 (59,3)	14 (66,7)	>0,05
PUKİ puan (ort)	7,1 ± 4,7	8,3 ± 4,4	>0,05
Depresyon n (%)	36 (61,0)	12 (57,1)	>0,05
Beck puan (ort.)	14,8 ± 10,3	9,4 ± 6,6	<b>0,041</b>
HBS puan (ort.)	18,9 ± 6,5	17,1 ± 7,2	>0,05

\*Tekrar gözden geçirilmiştir.

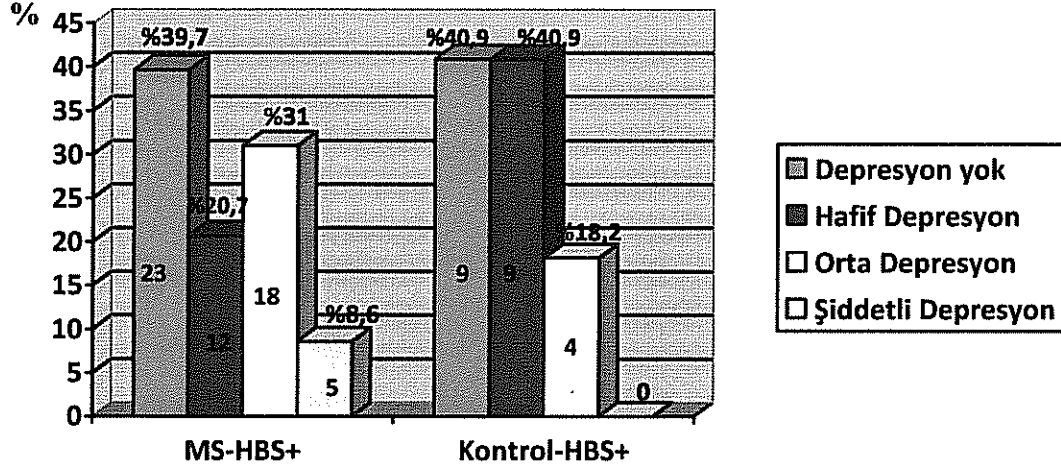
HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu; PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

HBS bulunan MS ve kontrol grubu olguları arasında HBS şiddet oranları açısından anlamlı fark yoktu (Şekil 4).



**Şekil 4. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların HBS şiddetlerinin karşılaştırılması**

MS-HBS+ ve Kontrol-HBS+ olgular depresyon şiddeti açısından karşılaştırıldığında MS-HBS + olgularda orta ve ağır derecede depresyon varlığı kontrol-HBS + gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,001, p=0,001) (Şekil 5).



Şekil 5. MS-HBS + ve kontrol-HBS + olguların depresyon derecelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda depresyonu olanlar karşılaştırıldığında HBS varlığı, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı (p=0,028). RDB, uyku kalitesi bozukluğu ve yorgunluk açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Depresyon bulunan MS hastalarının ve kontrol grubunun HBS, yorgunluk, RDB ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması

	MS-Depresyon + (n=77)	Kontrol-Depresyon + (n=45)	P
HBS n (%)	36 (46,8)	12 (26,7)	<b>0,028</b>
RDB n (%)	14 (18,2)	9 (20,0)	>0,05
Uyku Kalitesi Boz. n (%)	54 (70,1)	31 (68,9)	>0,05
Yorgunluk n (%)	68 (88,3)	36 (80,0)	>0,05

HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu



HBS, uyku kalitesi bozukluğu ve yorgunluk sıklığı ile EDSS ortalamaları depresyonu olan MS hastalarında olmayanlara göre daha fazlaydı, RDB açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14. Depresyon bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, RDB, yorgunluk, EDSS ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması**

	MS-Depresyon + (n=77)	MS-Depresyon – (n=100)	P
HBS n (%)	36 (46,8)	23 (23,0)	<b>0,001</b>
RDB n (%)	14 (18,2)	16 (16,0)	>0,05
Uyku Kalitesi Boz. n (%)	54 (70,1)	27 (27,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
Yorgunluk n (%)	68 (88,3)	57 (57,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
EDSS ort.	3,2 ± 2,2	1,7 ± 1,8	<b>&lt; 0,0001</b>

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

HBS ve uyku kalitesi bozukluğu RDB bulunan MS hastalarında olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Depresyon ve yorgunluk sıklığı ile EDSS ortalamaları açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

**Tablo 15. RDB bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, yorgunluk, EDSS ve uyku kalitesi bozukluğu açısından karşılaştırılması**

	MS-RDB + (n=30)	MS-RDB – (n=147)	P
HBS n (%)	16 (53,3)	43 (29,3)	<b>0,011</b>
Depresyon n (%)	14 (46,7)	63 (42,9)	>0,05
Uyku Kalitesi Boz. n (%)	19 (63,3)	62 (42,2)	<b>0,034</b>
Yorgunluk n (%)	22 (73,3)	103 (70,1)	>0,05
EDSS ort.	2,6 ± 1,9	2,3 ± 2,1	>0,05

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HBS: huzursuz bacak sendromu; MS: multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

RDB olan MS hastaları RDB olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda HBS sıklığı anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0,0001$ ). Depresyon, uyku

kalitesi bozukluğu ve yorgunluk açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Yorgunluk bulunan MS hastaları ile yorgunluk bulunan kontrol grubu karşılaştırıldığında HBS, hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0,0001$ ). Depresyon, uyku kalitesi bozukluğu ve RDB açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Yorgunluk bulunan ve bulunmayan MS hastaları karşılaştırıldığında HBS, depresyon ve uyku kalitesi bozukluğu yorgunluk bulunan MS hastalarında anlamlı olarak daha fazla görüldü ( $p<0,0001$ ). Yorgunluk bulunanlarda EDSS ortalaması daha yüksekti ( $p<0,0001$ ). RDB açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16. Yorgunluk bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, RDB, uyku kalitesi bozukluğu ve EDSS açısından karşılaştırılması**

	MS-yorgunluk + (n=125)	MS-yorgunluk – (n=52)	p
HBS n (%)	52 (41,6)	7 (13,5)	< 0,0001
Depresyon n (%)	68 (54,4)	9 (17,3)	< 0,0001
Uyku Kalitesi Boz. n (%)	71 (56,8)	10 (19,2)	< 0,0001
RDB n (%)	22 (17,6)	8 (15,4)	>0,05
EDSS ort.	2,9 ± 2,1	1,0 ± 1,4	< 0,0001

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS:

Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

Uyku kalitesi bozukluğu olan ve olmayan MS hastaları karşılaştırıldığında HBS, depresyon, yorgunluk ve RDB uyku kalitesi bozukluğu olan MS hastalarında anlamlı olarak daha fazla görüldü. Uyku kalitesi bozukluğu olanlarda EDSS ortalamaları anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 17).

**Tablo 17. Uyku kalitesi bozukluğu bulunan ve bulunmayan MS hastalarının HBS, depresyon, EDSS, yorgunluk ve RDB açısından karşılaştırılması**

	MS-uyku kalitesi boz. + (n=75)	MS-uyku kalitesi boz. – (n=102)	P
HBS n (%)	38 (46,9)	21 (21,9)	<b>&lt; 0,0001</b>
Depresyon n (%)	54 (66,7)	23 (24,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
Yorgunluk n (%)	71 (87,7)	54 (56,3)	<b>&lt; 0,0001</b>
RDB n (%)	19 (23,5)	11 (11,5)	<b>0,034</b>
EDSS	2,7 ± 2,0	2,0 ± 2,1	<b>0,029</b>

EDSS: Expanded disability status scale; HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

MS hastalarında depresyon ile yorgunluk, EDSS, uyku kalitesi bozukluğu ve HBS arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Yorgunlukla depresyon, EDSS, uyku kalitesi bozukluğu ve HBS arasında pozitif ilişki vardı. RDB, uyku kalitesi bozukluğu ve HBS ile pozitif ilişkiliydi. HBS, depresyon, yorgunluk, EDSS, uyku kalitesi bozukluğu ve RDB ile anlamlı pozitif ilişkiliydi. EDSS ise RDB dışındaki dört parametre ile pozitif ilişkiliydi (Tablo 18).

**Tablo 18. MS Hastalarında HBS, Depresyon, Uyku Kalitesi Bozukluğu, EDSS, Yorgunluk ve RDB İlişkisi**

	Depresyon	Uyku Kal. Boz.	RDB	HBS	EDSS
Yorgunluk	0,341**	0,343 **	0,027	0,272 *	0,415 **
Depresyon		0,429 **	0,029	0,251 **	0,338 **
Uyku Kal. Boz.			0,159 *	0,265 **	0,193 *
RDB				0,192 *	0,064
HBS					0,274 *

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HBS: Huzursuz bacak sendromu; MS: Multipl skleroz; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

\*Anlamlı pozitif zayıf korelasyon

\*\*Anlamlı pozitif güçlü korelasyon

Kontrol grubunda depresyon ile uyku kalitesi bozukluğu, yorgunluk, ve HBS arasında pozitif ilişki vardı. Depresyon, uyku kalitesi bozukluğu, RDB ve HBS'nin

yorgunlukla pozitif ilişkisi vardı. Uyku kalitesi bozukluğu ile diğer dört parametre pozitif ilişkiliydi. HBS ise yorgunluk, depresyon ve uyku kalitesi bozukluğu ile pozitif ilişkili iken RDB ile arasında negatif ilişki olduğu görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19. Kontrol grubunda HBS, depresyon, uyku kalitesi bozukluğu, yorgunluk ve RDB ilişkisi**

	Depresyon	Uyku Kalitesi Boz.	RDB	HBS
Yorgunluk	0,352 **	0,329 **	0,130 *	0,153 *
Depresyon		0,283 **	0,036*	0,254 **
Uyku Kalitesi Boz.			0,085 *	0,233 *
RDB				-0,083

HBS: Huzursuz bacak sendromu; RDB: REM uykusu davranış bozukluğu

\*Anlamli pozitif zayıf korelasyon

\*\*Anlamli pozitif güçlü korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Epidemiyolojik araştırmalarda birinci basamak sağlık hizmeti alan beyaz ırkta yapılan çalışmalarda HBS prevelansı % 5-15 olarak bulunmuştur (Hening ve ark., 2004; Van De Vijver ve ark., 2004; Crochard ve ark., 2007; Dantas ve ark., 2008). Geniş popülasyon tabanlı çalışmalarda HBS insidansının % 2 ile % 12 arasında olduğu görülmüştür (Phillips ve ark., 2000; Ohayon ve Roth, 2002; Rijsman ve ark., 2004). Brezilya'da yapılan popülasyon tabanlı bir çalışmada HBS prevelansının % 7,1 olduğu gösterildi (Eckeli ve ark., 2008).

Literatürde MS hastalarında HBS sıklığını araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Bu yayınların bir kısmı MS hastalarında HBS sıklığının kontrol grubundan farklı olmadığını bildirirken, bir kısmında da MS hastalarında HBS sıklığının genel toplumdaki anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir alışmada HBS sıklığı MS hastalarında % 37,5, kontrol grubunda ise % 16 olarak bulunmuştur (Auger ve ark., 2005). Gomez-Choco ve arkadaşları MS hastalarındaki HBS sıklığını % 13,3, kontrol grubunda ise % 9,3 olarak bildirdiler (Gomez-Choco ve ark., 2007). Manconi ve arkadaşlarının çalışmasında HBS sıklığı MS grubunda % 32,7, sağlıklı kişilerde ise % 36,6 olarak bildirilmiştir (Manconi ve ark., 2007; 2008). REMS alışma grubunun sonuçlarına göre MS hastalarının % 19'u kontrol grubunun ise % 4,2'sinde HBS bulunmaktaydı (The Italian REMS Study Group, 2008). İtalya'da 25 farklı merkezin katıldığı ve anketlerin katılımcılarla yüz yüze görüşme ile doldurulduğu bu alışma 861 MS hastası ve 649 sağlıklı bireyde yapılmıştır ve MS hastalarında HBS'yi araştıran en geniş çalışmadır. Bizim alışmamızda da anketler çalışma popülasyonu ile yüz yüze görüşülerek doldurulmuş ve tüm anketler aynı kişi tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda MS hastalarının % 33,3'nde kontrol grubunun ise % 12,9'unda HBS mevcuttu. Yukarıdaki geniş çaplı çalışmadan farklı olarak tüm anketlerin aynı kişi tarafından uygulanmuş olması çalışmamızı değerli kılmaktadır. Bir alışmada HBS + MS vakalarının büyük çoğunluğunun relapsing remitting klinik formda olduğu, tropik popülasyonda sıklığı az olmasına rağmen subtropik popülasyonda klinik fenotip ve genetik komponentin genellikle benzer olduğu bildirilmiştir (Palacio ve ark., 2002). Çalışmamızda MS klinik formu ile HBS arasında ilişki bulunamadı. REMS alışma grubunun sonuçlarına göre HBS + MS olgularının, HBS + kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HBS semptom şiddetinin HBS + MS olgularında anlamlı olarak

daha yüksek olduğu görülmüştür (The Italian REMS Study Group, 2008). Çalışmamızda ise iki grup arasında HBS semptom şiddeti açısından farklılık yoktu.

MS hastalarındaki HBS sıklığındaki artışın nedenine yönelik bilgiler yetersizdir. Manconi ve arkadaşları bu sıklık artışının yüksek maluliyet ve servikal spinal kord hasarı ile ilişkili olduğunu bildirdiler (Manconi ve ark., 2007). Çalışmamızda da benzer olarak MS-HBS+ hastaların EDSS'leri daha yüksekti; ancak MS-HBS+ hastalar ile MS-HBS- hastaların servikal MRG bulguları arasında farklılık yoktu.

Dopaminerjik ilaçların HBS semptomlarını iyileştirici etkilerinin olması nedeniyle bazal ganglion disfonksiyonunun bu hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği kabul edilmiştir. Pallidotomi ve derin beyin stimülasyonu yapılan Parkinson hastalarında HBS semptomlarının düzelmesi bazal ganglionların bu hastalığındaki rolünü desteklemektedir (Rye ve DeLong, 1999; Okun ve ark., 2005). HBS sıklığının MS hastalarında daha fazla olmasının MS'nin bazal ganglionları da tutabilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak Manconi ve arkadaşları HBS bulunan ve bulunmayan MS hastalarının kranial MRG bulguları arasında bazal ganglion tutulumu açısından fark bulunmadığını bildirdiler (Manconi ve ark., 2008). Türkiye'de yapılan bir çalışmada MRG'deki lezyon sayısı ile HBS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Aydar ve ark., 2011). Ancak bu çalışmada kontrast tutan lezyon sayısı ve spinal kord lezyonları ile HBS arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda beyin ve spinal korddaki lezyon yükü MS-HBS+ ve MS-HBS- grupta benzerdi. MS'de HBS ile EDSS yüksekliği, piramidal ve duysal sistem tutulumu ile ilişki gösterilmiştir (The Italian REMS study group, 2008). Türkiye'de yapılan çalışmada ise HBS'nin piramidal ve otonom tutulumla ilişkili olduğu gösterilirken EDSS ile anlamlı ilişkisi görülmemiştir. (Aydar ve ark., 2011). Çalışmamızda MS hastalarında HBS varlığı ile piramidal (tetraparezi), duysal (parestezi), serebellar (tremor), optik tutulumun ve EDSS yüksekliğinin ilişkili olduğu görüldü. Optik tutulum, HBS ile de ilişkili bulunan depresyon, yorgunluk, uyku kalitesi bozukluğu ve yüksek EDSS ile ilişkiliydi. Optik tutulum ile HBS ilişkisi HBS ile ilişkili bulunan bu faktörlerin optik tutulumu olan hastalarda daha fazla bulunması ile açıklanabilir. Yukarıdaki iki çalışmayla benzer olarak piramidal tutulumun HBS ile ilişkisinin bizim sonuçlarımızda da bulunması, MS hastalarında HBS varlığının piramidal sistemdeki disfonksiyonla ilişkisini kuvvetlendirmektedir. HBS'nin bazal ganglion disfonksiyonu ile ilişkisi bilinmektedir. Bazal ganglionlar, serebellum ve piramidal sistem hareketin

başlatılması, kontrolü ve devamında birbirleriyle ilişkili sistemlerdir. Sonuçlarımız, serebellar ve piramidal tutulum nedeniyle daha önceki birçok çalışmanın aksine, HBS'yi bazal ganglion disfonksiyonu ile sınırlı bir mekanizma ile açıklamanın yetersiz olduğunu, motor kontrolün bütünlüğünü sağlayan diğer yapıların disfonksiyonunun da HBS ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. MS hastalarında depresyon, RDB, uyku kalitesi bozukluğu ve yüksek EDSS ortalaması HBS ile ilişkilidir.

Yorgunluk, MS hastalarında sık görülen bir semptomdur. MS hastalarındaki yorgunluk günlük aktivitelerle ilişkili yorgunluktan farklıdır ve MS'ye spesifik olduğu düşünülür. Araştırmalar ve vaka kontrol çalışmaları MS hastalarının % 75-95'inin yorgunluktan şikayet ettiğini ve % 50-60'ında günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen en önemli 3 şikayetten biri olduğunu göstermektedir. MS'deki yorgunluğu anlamak ve tedavi etmek oldukça zordur. Yorgunluk, günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkiler ve özürülükte artışa neden olur. Genellikle sıcak havalarda, nemli bölgelerde ve öğleden sonraları artar. Türkiye'de yapılan çalışmada MS hastalarının % 61,2'sinde yorgunluk bildirilmiştir (Aydar ve ark., 2011). Çalışmamızda MS hastalarının % 70,6'sında yorgunluk saptandı ve bu sonuç daha önceki çalışmalarla benzerdi. HBS bulunan MS hastalarının % 88,1'inde, HBS bulunmayanların ise % 67,9'unda yorgunluk bulunmaktaydı ve iki grup arasında anlamlı fark vardı. Yorgunluk, çalışmamızda HBS ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada MS hastalarında HBS oldukça sıkı ve sıklığının uyku kalitesi yetersizliği ve yorgunlukla ilişkili olduğu gösterildi (Moreira ve ark., 2008). MS hastalarında yorgunluk ve depresyonun serotenerjik ve noradrenerjik sistem aktivasyonunda azalma gibi ortak mekanizmalar üzerinden oluştuğu gösterildi. Dopaminerjik sistemin azalan hareket kapasitesinde önemli bir rol oynayabildiği bilinmektedir. Psikostimülan (amantadin, modafinil v.b.) ve antidepresan (fluoksetin, sertralin) ilaç kullanan hastaların % 46-68'inde yorgunluk şiddetinde azalma olması monoaminerjik sistem aracılı mekanizma hipotezinin doğruluğunu desteklemektedir (Kasatkin ve Spirin, 2007). Dopamin ve noradrenerjik sistem yorgunlukla ve HBS ile ilişkili görülmektedir. Dopaminerjik tedaviye yanıt bu durumu desteklemektedir. Beyin atrofi ile yorgunluk arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir; ancak beyin MRG'deki lezyon sayısı ve yorgunluk arasında ilişki kanıtlanamamıştır (Coles, 2006). Çalışmamızda yorgunluk bulunan MS hastalarında HBS, depresyon ve uyku kalitesi bozukluğu daha fazla görüldü ve yorgunluğu olanlarda EDSS ortalamaları daha yüksekti. Bununla birlikte depresyon,

uyku kalitesi bozukluğu ve EDSS yüksekliğin HBS ile de pozitif ilişkiliydi. Bu bulgulardan yorgunluğun HBS ile pozitif ilişkisinin olduğu ancak bu ilişkinin HBS ile ilişkili diğer faktörlerden bağımsız olmadığı sonucu çıkarılabilir. Yorgunluğu olan MS hastaları ve yorgunluğu olan kontrol grubu karşılaştırıldığında MS hastalarında HBS daha fazlaydı. Bu durum, HBS'nin yorgunluktan bağımsız olarak hastalığın kendisiyle de doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

MS hastalarında depresyon sıklığı 2-3 kat daha fazladır ve hastalardaki yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 50'dir. Depresyon, hastalığın varlığına karşı hastada oluşan bir tepki olarak görülebildiği gibi hastalığın kendisi de doğrudan depresyona neden olabilir (Chwastiak ve Ehde, 2007). Türkiye'de yapılan çalışmada MS hastalarının % 42,9'unda depresyon görülmüştür (Aydar ve ark., 2011). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MS hastalarının % 43,5'inde depresyon saptanmıştır. HBS'li hastalarda depresyonun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla görüldüğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Winkelmann ve ark. 2005). HBS ve depresyon birlikteliğinden altta yatan ortak bir patofizyolojik mekanizma sorumlu olabilir. HBS'de dopaminerjik patolojinin varlığı bilinmektedir. (Allen, 2004). Depresyonda da dopaminerjik sisteminin rolü olduğu gösterilmiştir (Nestler ve Carlezon, 2006). Dopaminerjik defisitle oluşan Parkinson hastalığında ve nörodejeneratif hastalıklarda depresyonun yüksek birlikteliği bildirilmiştir (Menza ve ark., 1993). Parkinson hastalığı ile depresyon birlikteliğinden Parkinson hastalığındaki dopaminerjik defisitle birlikte serotenerjik ve noradrenerjik defisit de sorumlu olduğu bilinmektedir (Cummings, 1992). HBS'nin patofizyolojisinde serotenerjik ve noradrenerjik nörotransmisyonun rolü olduğu da gösterilmiştir (Trenkwalder ve Paulus, 2004). Çalışmamızda MS hastalarında depresyon daha fazlaydı ve yüksek EDSS ortalaması ile depresyon arasında anlamlı ilişki vardı. Ayrıca HBS bulunan ve bulunmayan MS hastaları karşılaştırıldığında, HBS bulunan MS hastalarında depresyon anlamlı olarak daha fazlaydı. HBS bulunan MS ve kontrol grubunda depresyon varlığı yüksekti, ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Depresyonu olan ve olmayan MS hastaları karşılaştırıldığında depresyonu olan hastalarda HBS, uyku kalitesi bozukluğu ve yorgunluk daha fazlaydı ve EDSS ortalamaları daha yüksekti. Depresyonu olan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda sadece HBS daha fazla bulundu. Bu durum HBS ile depresyonun pozitif ilişkisini düşündürmekle birlikte HBS'nin hastalığın kendisi ile de ilişkili olabileceğini



düşündürmektedir. Hasta grubunda depresyonla ilişkisi bulunan parametrelerin HBS ile de pozitif ilişkili olması nedeniyle depresyonun HBS için bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Daha önceki çalışmalara benzer olarak bizim sonuçlarımız da, depresyonun HBS ilişkili olduğunu gösterdi. Farklı olarak biz, bu ilişkinin HBS ile ilişkili diğer faktörlerden bağımsız olmadığını ortaya koyuyoruz.

Bir çalışmada MS hastalarının % 36'sında uyku kalitesi bozukluğu bildirilmiştir (Alarcia ve ark., 2004). Başka bir çalışmada MS hastalarının % 16,9'unda uyku kalitesi bozukluğu bulunmuş, yorgunluk ile uyku kalitesi arasında pozitif ilişki görülmüştür (Ghaem ve ark., 2008). Moreira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında HBS oldukça sık bulunmuş ve bu durumun uyku kalitesi bozukluğu, depresyon ve yorgunlukla ilişkili olduğu bulunmuştur (Moreira ve ark., 2008). Bu çalışmada MS hastalarının % 52'sinde uyku kalitesi bozukluğu bildirilmiş ve HBS bulunmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmüştür. Aynı çalışmada HBS bulunan MS hastalarında uyku latansı ortalaması HBS bulunmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte uyku süresi ve alışılmış uyku etkinliği ortalamalarının HBS bulunmayanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda MS hastalarının % 42,4'ünde, kontrol grubunun ise % 39,3'ünde uyku kalitesi bozukluğu vardı ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, HBS bulunan MS hastalarının % 59,3'ünde HBS bulunmayan hastaların ise % 33,9'unda uyku kalitesi bozukluğu vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Uyku kalitesi indeksi ortalaması, HBS bulunan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Öznel uyku kalitesi, uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu şiddeti ortalamaları HBS + hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda MS ve kontrol grubu arasında uyku kalitesi açısından farklılık görülmedi. HBS bulunan MS hasta grubunda HBS bulunmayanlara göre uyku kalitesi daha kötüydü. Ayrıca uyku kalitesi bozukluğu olan ve olmayan MS hastaları karşılaştırıldığında uyku kalitesi bozuk olanlarda depresyon, HBS, yorgunluk ve RDB daha fazla görüldü ve EDSS ortalamaları daha yüksekti. Bu durum HBS, depresyon, yorgunluk, RDB varlığı ve EDSS yüksekliğinin kötü uyku kalitesine neden olduğunu düşündürmektedir.

RDB MS popülasyonunda nadir bir semptom olarak bildirilmiştir (Ohayon, 1997; Plazzi ve Montagna, 2002; Tippmann-Peikert ve ark., 2006). Gomez-Choco ve arkadaşlarının 135 MS ve 118 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında kontrol

grubunda RDB saptanmazken 4 MS hastasında (% 2,9) RDB görülmüştür (Go'mez-Choco ve ark., 2007). Bu MS hastalarında RDB sıklığını bildiren ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda ise MS grubunda % 16,9, kontrol grubunda % 17,8 oranında RDB saptandı. Gomez-Choco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda RDB sıklığı hem MS grubunda hem de kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda UUBK'de tanımlanan RDB minimal tanı kriterlerine göre RDB saptanan olgular değerlendirilmiştir. Klinik olarak RDB bulunan olgulara polisomnografi yapılmamıştır. Bu nedenle RDB saptanan olguların bir kısmı yanlış pozitif olgulardan oluşmuş olabilir. MS hastalarında RDB sıklığını araştıran çalışmalar oldukça az olmakla birlikte daha fazla hastanın yer aldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. MS ve kontrol grubu arasında RDB açısından anlamlı farklılık görülme de, RDB sıklığı, HBS bulunan MS hastalarında HBS bulunmayan MS hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. MS hastalarında HBS varlığı ile RDB sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif ilişki saptandı. Çalışmamız MS hastalarında HBS ve RDB ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

RDB idyopatik veya Parkinson hastalığı ve Lewy body demans gibi nörolojik hastalıklara sekonder oluşabilir. RDB'nin pedinkülopontin nukleus, lokus serulous ve retiküler formasyon lezyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS, ponsta inflamatuvar destrüktif lezyon oluşturarak RDB'ye neden olabilir. Plazzi ve arkadaşları MS' nin başlangıç semptomu olarak 25 yaşında bir kadın hastada RDB bildirdiler (Plazzi ve Montagna., 2002). Hastada beyin MRG'de subkortikal multifokal inflamatuvar lezyon ile birlikte ponsta da lezyon vardı. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi ile birlikte RDB semptomları düzelmmişti. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında HBS açısından fark saptanmışken RDB açısından farklılık yoktu. Bununla birlikte HBS bulunan MS hastalarında HBS bulunmayan MS hastalarına göre RDB daha fazlaydı. Bu sonuçlar, RDB'nun ortaya çıkmasında MS hastalığının kendisinden çok HBS varlığının sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Hasta HBS+ ve kontrol HBS+ gruplar arasında RDB açısından anlamlı farklılık olmaması RDB'nin MS'den çok HBS ile ilişkisini desteklemektedir. RDB'den patofizyolojik olarak dopaminerjik striatal fonksiyon bozukluğu olabileceği ileri sürülmektedir. Dopaminerjik ilaçların hastalıkta iyileştirici etkilerinin olması bu durumu desteklemektedir (Kryger, 2005). Çalışmamızda HBS bulunan hasta ve kontrol olgularında RDB'nin daha fazla görülmesi, bu iki hastalığın ortak

patofizyolojik mekanizmalarla oluřan, birlikte bulunanabilen ayrı birer hastalık olduđunu dűřündürmektedir.

## SONUÇLAR

1. MS hastalarında HBS sık görülmekte, bu birliktelik hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.
2. Yüksek EDSS ve yüksek atak sıklığı HBS ile ilişkilidir.
3. HBS, MS hastalarında görülebilen piramidal, serebellar, optik ve duysal etkilenmeyle ilişkilidir.
4. Yorgunluk ve depresyon MS hastalarında önceki çalışmalarda olduğu gibi sık görülmüştür.
5. MS hastalarında EDSS yüksekliği depresyon, yorgunluk, HBS ve uyku kalitesi bozukluğu ile pozitif ilişkilidir.
6. Yorgunluğu olan MS hastalarında uyku kalitesi, olmayanlara göre daha kötüdür.
7. HBS bulunan MS hastalarında bulunmayanlara göre yorgunluk daha fazladır.
8. HBS ile depresyon arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
9. MS hastalarında HBS varlığı ile RDB sıklığı arasında pozitif ilişki görülmüştür.
10. MS ve kontrol grubunda RDB açısından fark bulunmaması RDB'nin MS ile ilişkili olmadığını göstermiştir.
11. MS hastalarında uyku kalitesi kontrol grubundan farklı olmamakla birlikte HBS bulunan MS hastalarında bulunmayanlara göre uyku kalitesinin daha kötü olduğu görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

- Adler, CH., Hauser, RA., Sethi, K., Caviness, JN., Marlor, L., Anderson, WM., Hentz, JG. 2004. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology*. 27; 62(8), 1405-1407.
- Adler, CH. 1997. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol*. 20, 148-51.
- Akpınar, S. 1982. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol*. 39:739.
- Akpınar, Z., Akça, AH. 2007. Multipl sklerozun immünopatolojisi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi*. 23, 100- 107.
- Alarcia, R., Ara, JR., Martin, J., Lopez, A., Bestue, M., Bertol, V., Vergara, JM. 2004. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Neurologia*. 19(10), 704-709.
- Allen, RP., Walters, A.S., Montplaisir, J., Hening, W. 2005. Restless Legs Syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 165, 1286-1292.
- Allen, RP. 2004. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 5, 385–391
- Auger, C., Montplaisir, J., Duquette, P. 2005. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 65, 1652
- Aydar, G., Kurt, S., Unaldı, HK., Erkorkmaz, U. 2011. Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 65, 302–306
- Bassetti, CL., Mauerhofer, D., Gugger, M., Mathis, J., Hess, CW. 2001. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*. 45, 67-74.
- Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth- Mertz, M., Horowski, A., Zeiler, B., Magnus, T., Rieckman, P., Becker, G. 2000. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 6, 156-162.
- Berger, K., Von Eckardstein, A., Trenkwalder, C., Weiland, S.K. 2002. Iron metabolism and the risk of Restless Legs Syndrome in an elderly general population. The MEMO study. *J Neurol*. 249, 1195-1199.
- Bezerra, ML., Martinez, JV. 2002. Zolpidem in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 48, 180-181.

- Bielekova, B., Richert, N., Howard, T., Blevins, G., Markovic-Plese, S., ve ark. 2004. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA*.101, 8705-8708
- Bogan, RK., Fry, JM., Schmidt, MH., Carson, SW., Ritchie, SY. 2006. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. TREAT RLS US Study Group. *Mayo Clin Proc*. 81, 17-27.
- Bonati, MT., Ferini-Strambi, L., Aridon, P., Oldani, A., Zucconi, M., Casari, G. 2003. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain*. 126, 1485-1492.
- Chwastiak, LA., Ehde, DM. 2007. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 30, 803–817
- Coles A. 2006. The curious incident of disability in multiple sclerosis trials. *Lancet Neurol*. 5, 899–900.
- Crochard, A., El Hasnaoui, A., Pouchain, D., Huas, D., Arnulf, I., Krieger, J., et al. 2007. Diagnostic indicators of restless legs syndrome in primary care consultations: the DESYR study. *Mov Disord*. 22, 791-797.
- Cummings, JL. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 149, 443–454
- Dantas, FG., Medeiros, JL., Farias, KS., Ribeiro, CD. 2008. Restless legs syndrome in institutionalized elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 66, 328-330.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Xiong L., et al. 2005. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol*. 62, 591-596.
- Dinesen, H., Gram, L., Andersen, T., Dam, M. 1984. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand*. 70, 65-69.
- Diren, HB. 2004. Multipl Skleroz'un Tanı ve İzleminde Manyetik rezonans Görüntüleme ve Yeni Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 188- 195.
- Earley, CJ., Connor, JR., Beard, JL. 2000. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 54, 1698-1700.
- Early, CY., Allen, RP., Beard, JL. 2000. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res*. 62, 623-628.

- Earley, CJ., Heckler, D., Allen, RP. 2004. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Medicine*. 5, 231-235.
- Eckeli, AL., Gitai, L., Dach, F., Sander, H., Passos, AD., Prado, GF., et al. 2008. Restless legs syndrome - a community-based study of prevalence in Brazil *Sleep*. 31, 272.
- Ekbom, KA. Restless legs syndrome. 1960. *Neurology*. 10, 868-873.
- El-Etr, M., Vukusic, S., Gignoux, L., Durand-Dubief, F., Achiti, I., Baulieu, EE., Confavreux, C. 2005. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 233, 49- 54.
- Eraksoy, M., A., Demir, G. 2004. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. *Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri*. 505- 534.
- Eraksoy, M. 2004. Multipl sklerozun genetiği. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 166- 170.
- Eraksoy, M. 2004. Multipl skleroz'da immunmodulatör tedavi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 228- 231.
- Ghaem, H., Haghighi, AB. 2008. The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 11, 236-241.
- Gilroy, J. 2002. Multipl Skleroz. *Temel Nöroloji (3.baskı)*. Güneş Tıp Kitabevi. 199-225.
- Go´mez-Choco, MJ., Iranzo, A., Blanco, Y., Graus, F., Santamaria, J., Saiz, A. 2007. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 13, 805-808.
- Hauser, SL., Waubant, E., Arnold, DL., Vollmer, T., Antel, J., Fox, RJ., HERMES Trial Group. 2008. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 358, 676-688.
- Hening, W., Allen, R., Earley, C., Kushida, C., Picchiatti, D., Silber M. 1999. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review*. *Sleep*. 1;22, 970-999.
- Hening, W., Walters, AS., Allen, RP., Montplaisir, J., Myers, A., Ferini-Strambi, L. 2004. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med*. 5, 237-246.

- Hening, WA., Walters, AS., Wagner, M., Rosen, R., Chen, V., Kim, S., Shah, M., Thai, O. 1999. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep*. 1;22, 901-912.
- Horiguchi, J., Inami, Y., Sasaki, A., Nishimatsu, O., Sukegawa, T. 1992. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 46, 180-181.
- İdiman, E. 2002. Demyelinizan hastalıklar. *Klinik Nöroloji*. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri. 159- 185.
- İdiman, F. 2004. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 197- 202.
- İrkeç, C., Koçer, B. 2002. Multipl sklerozda bilişsel bozuklukların kortikal ve subkortikal göstergeleri. *Türk Nöroloji Dergisi*. 3, 85-92.
- Kansu, T. 2004. Multipl Skleroz'da Nörooftalmolojik Belirtiler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 183- 87.
- Kappos, L., Antel, J., Comi, G., Montalban, X., O'Connor, P., Polman, CH., Haas, .T, ve ark. 2006. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 355, 1124-1140.
- Kaplan, PW., Allen, RP., Walters, JK. 1993. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep*. 16, 717-723.
- Kasatkin, DS., Spirin, NN. 2007. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol*. 37, 215-219.
- Kavanagh, D., Siddiqui, S., Geddes, CC. 2004. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 43, 763-771.
- Kedia, S., Moro, E., Tagliati, M., Lang, AE., Kumar, R. 2004. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 28; 63, 2410-2412.
- Kolster, KS., Trenkwalder, C., Fogel, W., Greulich, W., Hahne, M. 2004. Restless legs syndrome-new insights into clinical characteristics, pathophysiology and treatment options. *J Neurol*. 251, 39-43.
- Kryger, MH., Roth, T., Dement WC. 2005. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders 4th edition.



- Kurue, A., Karabudak, R. 2004. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 237- 243.
- Lauerma, H., Markkula, J. 1999. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry*. 60(4), 241-244.
- Liebetanz, KM., Winkelmann, J., Trenkwalder, C. 2006. RLS3: fine-mapping of an autosomal dominant locus in a family with intrafamilial heterogeneity. *Neurology*. 67, 320-321.
- Manconi, M., Fabbrini, M., Bonanni, E., Filippi, M., Rocca, M., Murri, L., et al. 2007. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 14, 534–539.
- Manconi, M., Rocca, MA., Ferini-Strambi, L., Tortorella, P., Agosta, F., Comi, G., et al. 2008. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 14, 86–93.
- McDonald, WI., Compston, A., Edan, G., et al. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 50, 121–127.
- Menza, MA., Robertson-Hoffman, DE., Bonapace, AS. 1993. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*. 34, 465–470.
- Michaud, M., Soucy, JP., Chabli, A., Lavigne, G., Montplaisir, J. 2002. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol*. 249, 164-170.
- Mirza, M. 2002. Multipl sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 24, 40- 47
- Monson, NL., Cravens, PD., Frohman, EM., Hawker, K., Racke, MK. 2005. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 62, 258-264.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Denesle, R., Gomez-Mancilla, B. 1999. Restless legs syndrome improved by pramipexole – A double-blind randomized trial. *Neurology*. 52, 938–943.
- Moreira, NC., Damasceno, RS., Medeiros, CA., Bruin, PF., Teixeira, CA., Horta, WG., et al. 2008. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 41, 932–937.

- Nazheli, B. 2003. Multipl sklerozda etyopatogenez. *Beyin ve Nöropsikoloji Temel ve Klinik Bilimler*. Çizgi Tıp Yayınevi. 181- 187.
- Nestler, EJ., Carlezon, WA. 2006. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 59, 1151–1159.
- Ohayon, MM. 1997. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res*. 31, 333–346.
- Ohayon, MM., Caulet, M., Priest, RG. 1997. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*. 58, 369–376.
- Ohayon, MM., Roth, T. 2002. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*. 53, 547-554.
- Okun, MS., Fernandez, HH., Foote, KD. 2005. Deep brain stimulation of the GPi treats restless legs syndrome associated with dystonia. *Mov Disord*. 20, 500-501.
- Olek, MJ., Dawson, DM. 2004. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. In: Bradly, WG., Daroff, RB., Fenichel, GM., Jankovic, J., eds. *Neurology in Clinical Practice* (4rd ed). 1631- 1664.
- Ondo, W., Jankovic, J. 1996. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 47, 1435-1441.
- Ondo, WG. 2005. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord*. 20, 345-8.
- Palacio, LG., Rivera, D., Builes, JJ., Jimenez, ME., Salgar, M., Anaya, JM., et al. 2002. Multiple sclerosis in the tropics: genetic association to STR's loci spanning the HLA and TNF. *Mult Scler*. 8, 249-255.
- Petty, M., Lee, L., Ying, X., et al. 2010. Teriflunomide treatment reduces infiltration of macrophages, T cells and B cells and increases survival of oligodendrocytes in the spinal cord of the Dark Agouti rat model of experimental allergic encephalomyelitis. *Neurology*. 74, 415.
- Phillips, B., Young, T., Finn, L., Asher, K., Hening, WA., Purvis, C. 2000. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 160, 2137-2141.
- Plazzi, G., Montagna, P. 2002. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*. 3(5), 437–439.
- Polman, CH., Reingold, SC., Edan, G., et al. 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 58, 840–846.

- Polman, CH., Reingold, SC., Banwell, B., et al. 2011. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* 69, 292–302.
- Rice, GP., Filippi, M., Comi, G. 2000. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology.* 54, 1145-1455.
- Rochester, MN. 1997. International classification of sleep disorders (ICSD), revised:diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association. 177-180.
- Ropper, AH., Brown RH. 2006. Multipl Skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. Adams and Victor’s Principles of Neurology (8. baskı). Güneş Kitabevi. 771- 796.
- Rowland, LP. 2008. Merritts’s Neurology (Türkçe baskı). Demiyelinizan hastalıklar. Güneş Tıp Kitabevleri. 19, 941-962.
- Rowland, LP. 2008. Merritts’s Neurology (Türkçe baskı). Uyku bozuklukları. Güneş Tıp Kitabevleri. 21, 1029.
- Rutkove, SB., Matheson, JK., Logigian, EL. 1996. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 19, 670-672.
- Rye, DB., DeLong, MR. 1999. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by pallidotomy. *Annual Neurology.* 46, 800-801.
- Sevim, S., Doğu, O., Çamdeviren, H. et al. 2003. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61, 1562–1569.
- Skomro, RP., Ludwig, S., Salamon, E., Kryger, MH. 2001. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med.* 2, 417-422.
- Sloka, JS., Stefanelli, M. 2005. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 11, 425- 432.
- Stiasny, K., Wetter, TC., Trenkwalder, C., Oertel, WH. 2001. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 1;7(1), 21-25.
- Striano, P., Orefice, G., Brescia Morra, V., Boccella, P., Sarappa, C., Lanzillo, R., Vacca, G., Striano, S. 2003. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 24, 322- 328.
- Tan, EK., Ondo, W. 2000. Restless legs syndrome: clinical features and treatment. *Am J Med Sci.* 319, 397–403.
- Telstad, W., Sorensen, O., Larsen, S., Lillevold, PE., Stensrud, P., Nyberg-Hansen, R. 1984. Treatment of the restless legs syndrome with car bamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 288, 444-446.

- The International Restless Legs syndrome Study Group. 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 4, 121-132.
- The Italian REMS Study Group. 2008. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep.* 31, 944–952.
- Tippmann-Peikert, M., Boeve, BF., Keegan, BM. 2006. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 66(8), 1277–1279.
- Torkildsen, O., Vedeler, CA., Ulvestad, E., Aarseth, JH., Nyland, HI., Myhr, KM. 2005. High dose methylprednisolone induces Fcγm1 on granulocytes in MS-patients. *J Neuroimmunol.* 167, 138- 142.
- Tribl, GG., Sycha, T., Kotzailias, N., Zeitlhofer, J., Auff, E. 2005. Apomorphine in idiopathic restless legs syndrome: an exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76(2), 181-185.
- Trenkwalder, C., Paulus, W. 2004. Why do restless legs occur at rest? Pathophysiology of neuronal structures in RLS. *Neurophysiology of RLS (part 2). Clin Neurophysiol.* 115, 1975-1988.
- Tunalı, G. 2004. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı.* 161-165.
- Turan, ÖF. 2002. Multipl Skleroz. *Klinik Nöroloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri.* 171- 196.
- Van De Vijver, DA., Walley, T., Petri, H. 2004. Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care. *Sleep Med.* 5, 435-440.
- Walter, AS., Hickey, K., Malzman, J. 1996. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: The night-walkers survey. *Neurology.* 46, 92.
- Walters, AS., Hening, WA., Kavey, N., Chokroverty, S., Gidro-Frank BA. 1988. *Ann Neurol.* 24, 455-458.
- Walters, AS. 1995. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 10, 634-642.
- Winkelmann, J., Prager, M., Lieb, R., et al. 2005. “Anxietas tibiaram:” Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 252, 67–71
- Winkleman, J., Kotagal, S., Olson, E., Scammell, T., Schenk, C. 2005. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine.

- Zeyda, M., Poglitsch, M., Geyeregger, R., et al. 2005. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum.* 52(9), 2730–2739.
- Zorzon, M., Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Mucelli, RP., Cazzato, G., Bratina, A., Zivadinov, R. 2001. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol.* 248, 416- 421.
- Zucconi, M., Ferini-Strambi, L. 2004. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 5, 293-299.
- Zucconi, M., Ferri, R., Allen Baier, PC., Bruni, O., Chokroverty, S. 2006. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 7, 175-183.

## 8. EKLER

### Ek 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Klasifikasyonu (UUBK) REM Uykusu Davranış Bozukluğu Tanı Kriterleri

- A. Hastanın uyku sırasında şiddet içeren ya da yaralayıcı davranış göstermesi
- B. Ekstremitte ya da vücut hareketinin rüya durumu ile ilişkili olması
- C. Aşağıdakilerden en az birinin olması:
1. Zararlı veya potansiyel olarak zararlı uyku davranışları
  2. Hastanın rüya halini yaşamaması
  3. Uyku davranışının uykunun devamını bozması
- D. REM uyku sırasında polisomnografide aşağıdaki elektrofizyolojik ölçümlerden en az birinin olması:
1. Çene EMG tonusunun artışı
  2. Çene ya da ekstremitte fazik EMG seğirmesinde artma, çene EMG aktivitesine bakmaksızın REM uyku sırasında aşağıdaki klinik özelliklerden biri veya daha fazlası
    - a. Ekstremitte ya da vücut sızramalarında artış
    - b. Kompleks, enerjik veya şiddet içeren davranışlar
    - c. Davranışların epileptik aktivite ile ilişkili olmaması
- E. Semptomlar mental bozukluklarla ilişkili değildir ancak nörolojik hastalıklarla ilişkili olabilir
- F. Diğer uyku bozuklukları (örneğin uyku terörü veya uyurgezerlik) bulunabilir fakat davranışın sebebi olmamalıdır.

**Not: Minimal kriter: B+C.**

## **Ek 2. Uluslararası HBS Çalışma Grubu HBS Şiddet Değerlendirme Ölçeği**

- 1.** Bacak veya kollarınızdaki HBS şikayetleri hangi oranda oluyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 2.** HBS nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz ?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 3.** Hareket ettirmek HBS semptomlarını ne derecede rahatlatıyor?  
a.HBS yok b.tama yakın düzeliyor c.orta derecede rahatlıyor  
d.hafif derecede rahatlıyor e.hiç rahatlamıyor
- 4.** HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 5.** HBS nedeni ile hangi şiddette yorgunluk oluyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 6.** Genellikle HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 7.** HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif (1/hafta veya daha az) c.orta derecede (2-3/hafta)  
d.şiddetli (4-5/hafta) e.çok şiddetli (6-7/hafta)
- 8.** HBS semptomları ne kadar sürüyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif (1 saatten az) c.orta derecede (1-3 saat)  
d.şiddetli (3-8 saat) e.çok şiddetli (8 saat veya daha fazla)
- 9.** HBS hangi şiddette günlük sosyal aktivitelerinizi etkiliyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli
- 10.** HBS nedeniyle ruhsal durumunuz hangi şiddette etkileniyor?  
a.hiç olmuyor b.hafif c.orta derecede d.şiddetli e.çok şiddetli

### **Ek 3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ**

Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.

2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.

2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.

2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

3. Her şeyden sıkılıyorum.

0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.

2. Cezalandırılmayı bekliyorum.

3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.



0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.

2. Kendime çok kızıyorum.

3. Kendimden nefret ediyorum.

0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.

3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.

2. Kendimi öldürmek isterdim.

3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.

2. Çoğu zaman ağlıyorum.

3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.

2. Şimdi hep sinirliyim.

3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.

3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok

0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. Üç kilodan fazla kilo verdim.

2. Beş kilodan fazla kilo verdim.

3. İstemediğim halde yedi kilodan fazla kilo verdim.

0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.

2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.

3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.

2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.

3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

#### **Ek 4. Yorgunluk Şiddet Skalası**

1. Yorulduğumda motivasyonum daha düşük oluyor.
  2. Egzersiz yapmak yorgunluğa neden oluyor.
  3. Kolayca yoruluyorum.
  4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonlarıma engel oluyor.
  5. Yorgunluk benim için sıkça problemlere neden oluyor.
  6. Yorgunluk sürekli fiziksel fonksiyonlarıma engel oluyor.
  7. Yorgunluk bir takım görevleri ve sorumlulukları yerine getirmeme engel oluyor.
  8. Beni en çok kısıtlayan 3 rahatsızlıktan biri yorgunluktur.
  9. Yorgunluk çalışmama, ailesel ve sosyal yaşamıma engel oluyor.
- \* Yorgunlukla ilgili son 1 haftadaki durumunuzu değerlendirmek için her bir cümleyi okuyup katılıp katılmama derecenizi 0-7 puan arasında belirtiniz.

**Toplam Puan :**

### Ek 5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Anketi

<b>Subjektif uyku kalitesi (uyku kalitesini kişinin kendisinin değerlendirmesi)</b> Çok iyi (0 puan) Oldukça iyi (1 puan) Oldukça kötü (2 puan) Çok kötü (3 puan)	<b>Geçen ayda yaşanan uyku bozukluğu sıklığı</b> Hiç yaşanmadı (0 puan) Haftada 1'den az (1 puan) Haftada 1-2 defa (2 puan) Haftada 3 ve üzerinde (3 puan)
<b>Uyku latansı (uykuya dalma süresi)</b> 15 dak. altında (0 puan) 16-30 dak. arasında (1 puan) 31-60 dak. arası (2 puan) 60 dak. Üzeri (3 puan)	<b>Geçen ayda yaşanan gündüz işlev bozukluğunun sıklığı</b> Hiç yaşanmadı (0 puan) Haftada 1'den az (1 puan) Haftada 1-2 defa (2 puan) Haftada 3 ve üzerinde (3 puan)
<b>Uyku süresi</b> 7 saat ve üzeri (0 puan) 6-6.9 saat (1 puan) 5-5.9 saat (2 puan) 5 saat altı (3 puan)	<b>Uyku ilacı kullanma</b> Hiç kullanmıyor (0 puan) Haftada 1'den az (1 puan) Haftada 1-2 defa (2 puan) Haftada 3 ve üzerinde (3 puan)
<b>Alışılmış uyku etkinliği (uyku süresi/yatakta kalma süresi X 100)</b> %85 üzeri (0 puan) %75-84 (1 puan) %65-74 (2 puan) %65 altında (3 puan)	<b>Uyku kalitesi indeksi</b> Global skor < 5 (iyi uyku kalitesi) Global skor ≥ 5 (kötü uyku kalitesi)

**Ek 6. REM Uykusu Davranış Bozukluğu Stavanger Uyku Skalası**

<b>Puan</b>	<b>Özellik</b>
0	Uyku sırasında fiziksel aktivite yok.
1	Uyurken biraz huzursuz, konuşabilir.
2	Huzursuz, partnerini uyandırabilir, uyurken bağırabilir.
3	Fiziksel ve sözel olarak çok huzursuz; uyurken kendine veya partnerine vurabilir, zarar verebilir.

