

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
HUZURSUZ BACAĞ SENDROMU SIKLIĞI**

Dr. Gülay AYDAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Semiha Gülsüm KURT**

**TOKAT
2010**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji AD Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Semiha Gülsüm KURT'a, Doç. Dr. Yüksel KAPLAN ve Yard. Doç. Dr. Hatice KARAER'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, tezimin istatistiksel analizini yapan Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, tezimin hazırlanması aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Fatma KARATAŐ, Dr. Betül ÇEVİK, Dr. Murat ÖRTEN'e, asistan arkadaşlarımdan Dr. İbrahim MUMCUOğLU ve Dr. Zehra Uzun AKDAğ'a, 5 yıllık eğitim süresi içerisinde birlikte çalıŐtıđım tüm öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeline, beni sevgiyle, özveriyle yetiŐtiren, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, santral sinir sisteminde (SSS) yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, otoimmün karakterde inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan anormal duyularla karakterizedir. MS’de HBS sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. MS’de HBS sıklığının arttığını bildiren çalışmalarda da bu artışın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Biz bu çalışmada Türk popülasyonunda MS hastalarında HBS sıklığını ve bu sıklığın olası nedenlerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya kesin MS tanısı alan 98 hasta ve 129 sağlıklı katılımcı alındı. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak şu andaki özürlülük durumu her hasta için Kurtzke’nin Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) ve fonksiyonel sistemlere ait puanları ile belirlendi. Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümüne Beck Depresyon ölçeği (BDI) ve Yorgunluk Değerlendirme Skalası (Fatigue Severity Scale-FSS) uygulandı. Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümü huzursuz bacak sendromu varlığı açısından Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen ölçütlerine dayanılarak sorgulandı. Tanı alanlarda HBS şiddeti değerlendirildi. HBS risk faktörleri sorgulandı.

Çalışmamızda HBS ile ilişkili olan faktörler değerlendirildiğinde yaş, MS tipi, piramidal araz, bağırsak-mesane tutulumu, MR’daki lezyon sayısı, Beck skoru ve yorgunluk skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MS hastalarında HBS risk faktörleri de daha sık görülmektedir.

Bütün bu veriler ışığında MS’de HBS kontrol grubuna göre 2,55 kat daha sık görülmektedir ve bu sıklık tek bir nedene değil pek çok faktörün bir arada bulunmasına bağlıdır. Bu faktörler arasında daha önce hiç araştırılmamış olan depresyon ve patolojik yorgunluk da mevcuttur.

Anahtar kelimeler: multipl skleroz, huzursuz bacak sendromu, depresyon, patolojik yorgunluk.

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, neurodegenerative, inflammatory autoimmune disease that usually effects young population and progresses with relapsing neurological dysfunctions.

Restless legs syndrome (RLS) is characterized with abnormal sensations consisting of requirement or compulsion of moving the legs. There are few studies about frequency of RLS in MS. The studies that reported increased frequent of RLS in MS cannot be explained the reason of it. In this study, we aimed to investigate the frequency of RLS in MS and its possible reasons.

The study was included 98 patients with definite MS and 129 healthy volunteers. Neurological examination of all patients was done, and their disability was defined according to Krutke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) score and points for functional systems. Beck Depression Inventory (BDI) and Fatigue Severity Scale (FSS) were carried out for all the participants. Patients and the healthy volunteers were examined for RLS according to the criteria of International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). The severity of RLS, and its risk factors were also evaluated.

In our study, there was a significantly relationship among age, type of MS, pyramidal symptoms, intestinal and bladder symptoms, number of lesions in MR, BDI and FSS score. Risk factors of RLS in MS group was also seen more frequently than healthy volunteers.

In conclusion, RLS was seen 2.55 times more in patients with MS than the control group, and this difference was because of existing in conjunction with many factors, not only one. Depression and fatigue that have not been investigated before are also among these factors.

Key words: multiple sclerosis, restless legs syndrome, depression, fatigue

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.a. Tanım	3
2.1.b. Patofizyoloji	3
2.1.c. Patoloji	4
2.1.d. Epidemiyoloji	5
2.1.e. Etyoloji	5
2.1.f. Klinik Özellikler	6
2.1.g. Klinik Semptom ve Bulgular	7
2.1.h. Tanı	9
2.1.i. Ayırıcı Tanı	12
2.1.i. Tedavi	13
2.1.j. Takip ve Prognoz	15
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu	16
2.2.a. Tanım	16
2.2.b. Epidemiyoloji	16
2.2.c. Patofizyoloji	17
2.2.d. Klinik Formlar	17
2.2.e. Tanı	18
2.2.f. Ayırıcı Tanı	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	27

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31
8. EKLER	
Ek 1: Hasta kayıt formu	
Ek 2: Genişletilmiş özrürlük durum ölçeği (EDSS)	
Ek 3: İnternational Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) değerlendirme ölçeği	
Ek 4: Beck depresyon ölçeği (BDI)	
Ek 5: Yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ)	

KISALTMALAR

AZA	: Azatioprin
BDI	: Beck Depresyon İnvntory
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FSS	: Fatigue Severity Scale
GA	: Glatiramer Asetat
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
İMT	: İmmünmodulatuvar Tedavi
INF β	: İnterferon β
IRLSSG	: İnternational Restless Legs Syndrome Study Group
İS	: İmmünosüpresif
KS	: Kortikosteroid
MİTO	: Mitoksantron
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MT	: Metotreksat
OKB	: Oligoklonal Bant
PLMS	: Periyodic Limb Movements of Sleep
PPMS	: Primer Progresif MS
PRMS	: Progresif Relapsing MS
RA	: Romatoid Artrit
RLS	: Restless Legs Syndrome
RRMS	: Relapsing Remitting MS
SF	: Siklofosamid
SPMS	: Sekonder Progresif MS
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VEP	: Visual evoked potential

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. Schumacher kriterleri	10
2. MS için gözden geçirilmiş McDonald ve ark.(2005) kriterleri	11
3. Alansal ve zamansal yayılımla ilgili (McDonald 2005)MRG kriterleri	12
4. Semptomatik ya da komorbid huzursuz bacak sendromu nedenleri	21
5. MS ve kontrol grubunun ana demografik ve klinik özellikleri	25
6. MS’de RLS ile ilişkisi araştırılan faktörler	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, santral sinir sisteminde (SSS) genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, otoimmün karakterde inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1).

MS beyaz ırkta, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda, ailesinde MS'li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görülmektedir (1). Sıklıkla 20–40 yaş arasında başlar (2). Kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülür (1, 3, 4). Kırk yaş altındaki genç erişkinlerde en sık özürüllük yapan nörolojik hastalıktır (3). Ülkemizde 30 bin civarında MS'li hasta olduğu tahmin edilmektedir (5).

Genetik yatkınlık (muhtemelen poligenik), otoimmünite, infeksiyöz ajanlar, bazı ağır metaller ve diyet MS ile ilişkili risk faktörleridir (1).

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan anormal duyularla karakterizedir. Genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, simetrik olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla geceleri oluşur. Uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip, hareketle düzelen kronik ilerleyici bir bozukluktur (6). En sık rastlanılan hareket bozukluğu olup yaşam boyu süren duysal motor nörolojik bir sendromdur (7).

HBS için tek bir tanı testi yoktur. Tanı klinik özelliklere ve ilk kez 1995 yılında yayınlanan, 2003 yılında küçük bir değişiklik geçiren Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) ölçütlerine dayanılarak konur (7, 8).

HBS'nin patogenezi halen belirsiz olmasına rağmen, hastalığın etyolojisinde dopaminerjik transmitter disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülür. Aslında HBS semptomları, Parkinson hastalığına benzer şekilde dopaminerjik ajanlarla azalır, antidopaminerjik ajanlarla alevlenir. Dopamin sentezinin sınırlayıcı enzimi olan tirozin hidrosilazın koenzimi demirin kanda düşüklüğü ile seyreden hiposideremi durumlarında semptomlar ortaya çıkabilir ve kan dopamin seviyesinin en düşük seviyede olduğu gece vaktinde semptomlar kötüleşir. Bu disfonksiyonun nöroanatomi temeli hala bilinmiyor, fakat spinal gri maddeye inen inhibitör supraspinal lokomotor nöronların yıkımına bağlı olarak spinal lokomotor ekstabilitenin sebep olduğu varsayılmaktadır (9). Ek olarak demir eksikliği dopamin

D2 bağlayan reseptör bölgelerin sayısını azaltabilir (7). Patofizyolojisinde en önemli etkenin demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır (6).

MS'de HBS sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Auger ve Manconi MS'de HBS sıklığının artmış olduğunu bildirmişken (9, 10, 11); Gomez-Choco MS'de HBS sıklığının normal populusyona yakın olduğunu söylemiştir (12). MS'de HBS sıklığının artığını bildiren çalışmalarda da bu artışın nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Biz bu çalışmada Türk populusyonunda MS hastalarında HBS sıklığını ve bu sıklığın olası nedenlerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.a. Tanım

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, SSS'de genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, otoimmün karakterde inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1).

MS, SSS'de inflamatuvar, demiyelinizan olaylara bağlı olarak gelişen hastalıkların en sık görülenidir. Genç erişkinlerdeki yeti yitiminin başta gelen nedenidir. Yaşam süresine etkisi olmamasına rağmen uzun yıllar içinde gelişen yeti yitimi nedeniyle sosyoekonomik sonuçları önemli düzeydedir (13).

Giderek artan özürülük nedeniyle hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini sınırlar (2).

2.1.b. Patofizyoloji

MS SSS'de ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (14).

Normal miyelinize aksonlar ile demiyelinize olmuş aksonların fizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması MS'in belirti ve klinik özelliklerinin temellerini kavramada yardımcı olur. Kompakt miyelin oligodendrositlerin lipitten zengin plazma membranıdır ve akson boyunca ilerleyen elektrik uyarıları için izolasyon görevi yapar (13).

Demiyelinize aksonların mekanik sitümülasyonu aksonda de-nova aksiyon potansiyelleri oluşturabilir ve bu da boynun fleksiyonuyla oluşan elektrik şok hissini yani Lhermitte fenomenini açıklayabilir. Demiyelinize aksonlarda spontan aksiyon potansiyelleri kaydedilmiştir ve bunlar SSS'nde bulunursa trigeminal nevralji, miyokimi, paraspinal kas spazmı ve görsel fenomenler gibi paroksizmal pozitif MS belirtilerini açıklayabilir (13).

2.1.c. Patoloji

Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler (ağırlıklı olarak T hücreleri), makrofajlar ve plazma hücrelerinden oluşan infiltrasyonu gösterir. Plakta miyelin parçalanmıştır ve kümelerde ya da lipit yüklü makrofajlarda bulunan miyelin debrislerine sebep olur. Reaktif astrositler de plakta belirgindir. İmmünohistokimyasal çalışmalar da süregelen immünreaktivitenin göstergesi olarak aktif plaklarda sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (13).

Demyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyon MS'te ortaya çıkan irreversibl nörolojik disabilitenin temel nedenidir (14).

Beynin gros incelemesinde değişen derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon görülür. İnceleme ile spinal kord yüzeyinde plaklar izlenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) çalışmaları ile doğrulandığı gibi, plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler. Ancak, kortikal bölgelerde intrakortikal miyelinize lifleri etkileyecek şekilde sadece mikroskop ile görülebilen çok sayıda küçük plak vardır (13).

Akut MS'in en erken bulgularından biri MRG ile gösterilebilen kan beyin bariyerinin bozulmasıdır (13).

Klasik nörodejeneratif hastalıkların tersine tüm MS lezyonlarına hastalık tip ve dönemine bakılmaksızın inflamasyon eşlik eder; ancak hastalığın dönemine bağlı olarak inflamatuvar yanıtın nitelik ve niceliği değişir (15).

Relapsing MS'in fokal beyaz cevher lezyonlarına kan-beyin bariyer bozukluğu, inflamasyon ve akut aksonal zedelenme eşlik eder. Hem lezyonda hem de lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyona bağlı akut aksonal zedelenme vardır. Bu dönem immünomodülatör ve immünosupresif tedaviden yararlanan dönemdir; ancak hastalığın geç döneminde, SSS'ye kompartmantalize inflamasyon difüz beyin zedelenmesine neden olur. Fokal demiyelinizasyon yoktur ve patolojik olay sağlam kan-beyin bariyeri ardında gelişir. Bu nedenle bu faz anti-inflamatuvar ve immünomodülatör tedavilere dirençli olur (15).

Erken dönemde inflamasyonla giden relapsing remiting seyir ve onu izleyen progresif kötüleşme MS'in ilgi çekici özelliğidir. Başlangıç dönemindeki atak sıklığı progresyona geçişi etkiler (16).

2.1.d. Epidemiyoloji

MS beyaz ırkta, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda, ailesinde MS'li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görülmektedir (1). Sıklıkla 20–40 yaş arasında başlar (2). Kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülür (1, 3, 17). Başlangıç yaşı geç olan hastalarda, cinsiyet oranı eşit olarak bildirilmektedir (4). Kırk yaş altındaki genç erişkinlerde en sık özürllük yapan nörolojik hastalıktır (17).

Dünyada 1 milyondan fazla insanı etkilemektedir (18).

Ülkemizde 30 bin civarında MS'li hasta olduğu tahmin edilmektedir (19).

MS hastalığının prevalansı genellikle enlem derecesi ile paralel bir artış göstermektedir (5). Kuzey ve güney yarımkürelerde 65°'ye kadar enlem arttıkça, hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır. 65° üzerinde ise bu oranların düştüğü gözlenmiştir (4). Görülme sıklığı açısından dünyada yüksek, orta ve düşük görülme bölgeleri tanımlanmıştır. Yüksek sıklıkla görülen yerler Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Güneydoğu Avustralya olup prevalans 30/100000 üzerindedir. Orta grupta Avustralya, Güney Amerika, Güneybatı Norveç, Kuzey İskandinavya, Ukrayna, Güney Afrika olup prevalans 15–25/100000'dir. Düşük sıklıkta görülen yerler ise Asya, Afrika, Güney Amerika'nın kuzeyi olup prevalansı 5/100000 altındadır (17).

Aynı coğrafyada yaşayan farklı ırk ve etnik gruplarda belirgin prevalans farklılıkları bildirilmiştir (4, 5).

2.1.e. Etyoloji

MS'in etyolojisi net olarak bilinmemekte, deneysel çalışmalarda farklı immün mekanizmaların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabildiği gösterilmiştir (14).

Genetik yatkınlık (muhtemelen poligenik), otoimmünite, infeksiyöz ajanlar, bazı ağır metaller ve diyet MS ile ilişkili risk faktörleridir (1). Genellikle sporadik olarak görülen MS, klasik olarak genetik bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte elde edilen veriler, MS'e yatkınlığın kalıtıldığını göstermektedir (20). MS'in aile

içinde tekrarlama oranı %3–23 olarak bildirilmiştir. Monozigot ikizlerde MS'in birlikteliği %30 iken, dizigot ikizlerde %4'tür (18).

MS'in coğrafi dağılımı ve göç çalışmaları bu hastalığın çevresel faktörlerinde etkisinde kaldığını göstermiştir ve birçok çalışmada yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden kişilerin hastalık riskini taşıdıkları ancak göçten sonraki ilk 20 yıl içinde hastalığın ortaya çıkmadığı rapor edilmiştir. Hastalığın ortaya çıkma riski kişinin göç sırasındaki yaşına bağlı olarak değişmektedir (20). 15 yaşın altındaki göçmenlerde, prevalansı yüksek bölgeden, daha düşük prevalanslı bölgeye göç halinde MS hastalığı riski düşmektedir (4, 5).

2.1.f. Klinik Özellikler

MS'in klinik seyri oldukça değişkendir. İstisnai bir durum yaşam boyu sessiz kalmış olanlardır. Klinik seyrinde, benign semptomsuz olabileceği gibi ataklar ve düzelmelerle seyreden dalgalı, primer progresif veya sekonder progresif seyir gözlenebilir (4). MS, 5 farklı klinik forma ayrılmaktadır (21).

1. Relapsing Remitting MS (RRMS): Hastaların 2/3'ü bu gruptadır. Akut veya subakut başlangıçlı klinik belirtiler günler veya haftalar içinde artar ve ardından düzelme dönemi başlar. Düzelme tam ya da sekelli olur. Ataklar en az 24 saat, en fazla ise 4–8 hafta kadar sürer. Aylar veya yıllar içinde bu ataklar tekrarlayabilir. Her bir atak farklı fonksiyonel sistemlerde ortaya çıkabileceği gibi bazen aynı sistemde birden çok kez tekrarlayabilir. Hastalık başlangıcında ataklar genellikle daha sık iken bir süre sonra azalma göstermektedir.

2. Sekonder Progresif MS (SPMS): RRMS'li hastaların %40'ı 7–10 yıl içinde SPMS'e dönmektedir. SPMS nörolojik bozuklukların zaman içinde arttığı akut iyileşme dönemi olan ya da olmayan bir dönemdir.

3. Primer Progresif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren atakların eşlik etmediği progresif bir formdur. Seyrek platolar ve minör iyileşme dönemleri görülebilir. Genellikle 40 yaşında sonra başlayan olgularda siktir. Tüm hastaların

%10-15'ini oluşturmaktadır. Belirti ve bulgular genellikle spinaldir, kötüleşmeler sinsi ilerleyiş zemininde güçlkle fark edilir.

4. Progresif relapsing MS (PRMS): Başlangıçta ilerleyici olup sonradan iyileşme gösteren ya da göstermeyen ataklarla seyreden hastalık tipidir. Ataklar arasındaki dönemde hastalık ilerler.

5. Benign MS: Bu tipin açık bir tanımı olmamakla birlikte genellikle 15 yılın sonunda özürllüğün hiç olmadığı ya da çok az olduğu form olarak tanımlanır. İki atak arasında yıllarca süre geçebilir. Ancak bu grupta sınıflandırılan hastaların çoğunda daha sonra ilerleyici özürllük gelişmektedir. 16–20 yıllık izlemde %32 olan çok az özürllük, 25 yılın sonundan %14'e düşmektedir.

2.1.g. Klinik Semptom ve Bulgular

MS hastalarında demiyelinizasyonun yeri ile ilişkili olarak kuvvetsizlik, koordinasyon bozukluğu, uyuşma, yanma ve karıncalanma hissi gibi primer semptomlar ortaya çıkarken, primer patolojiyle direkt olarak ilişkili olmayan hareketsizliğe bağlı osteoporoz, kontraktürlere bağlı güçsüzlük ve sertlik gibi sekonder semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kronik bir hastalık olarak kişinin psikolojisini etkileyerek depresyon, öfke ve evlilik sorunları gibi tersiyer semptomlara da yol açabilmektedir (22).

MS'te en sık görülen başlangıç semptomu duyuşal belirtiler olup yanma, karıncalanma gibi pozitif, uyuşma gibi negatif semptomlarla başlayabilmektedir. Semptomun yaygınlığı MS lezyonunun yeri ile ilişkilidir. Bazen birkaç parmakta uyuşma, bazen de bir ekstremitenin tümünde şiddetli duyu kaybı şeklindedir. Lhermitte belirtisi, trigeminal nevralji, nöropatik ağrı ve derin duyu bozukluğu diğer duyuşal yakınmalardır. Duyuşal yakınmalar hastalık süresince hastaların büyük bir kısmında (%90) görülür (22).

Görme ile ilgili semptomlar; optik nöropatiye bağlı görme kaybından, beyin sapı tutulumuna bağlı bakış paralizilerine kadar çeşitli paternlerde görülebilir. Bütün optik nöritler MS olmamakla birlikte, MRG'ında lezyon olan hastaların yaklaşık

%70'i olmayanların ise %40'ı beş yıl içinde MS'e dönüşür. Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur (22).

MS hastalarının %30'unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik sinir, beyin sapı ve serebellar tutulumun sık olması nedeniyle görme azlığı, diplopi ve osilopsi MS'te sık rastlanan belirtiler arasındadır (23).

Ekstremitelerde güçsüzlüğü, sık görülen bir bulgudur. İlerlemiş vakaların neredeyse tamamında bulunur. Monoparezi, hemiparezi, tetraparezi görülebilir de, en sık asimetric monoparezi görülür. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler diğer motor semptomlardır (4).

Yorgunluk ve kognitif bozulmalar diğer semptomlara oranla daha az önemsenmekle birlikte bazı hastalar için en önemli yakınma olabilmektedir (22).

Yorgunluk, günümüzde MS'in en yaygın semptomu olarak kabul edilmektedir. MS yorgunluğu, aktivitelerle oluşan yorgunluktan farklıdır ve MS'e özgü olduğuna inanılmaktadır. Araştırma ve olgu kontrol çalışmaları MS'li bireylerin %75-95'inin yorgunluktan yakındığını, %50-60'ının ise yorgunluğu en kötü ilk üç yakınmadan biri olarak bildirdiklerini göstermektedir. Yorgunluk anlaşılması ve tedavi edilmesi en güç semptomlardandır. Günlük yaşam aktivitelerini olumsuz olarak etkiler. Mevcut olan özürllükte artışa neden olur. Rehabilitasyon ile elde edilen kazanımlar yitirilebilir (24).

Yorgunluğun fiziksel ve psikolojik olmak üzere iki komponenti vardır. Fiziksel komponenti, endurasyonda azalma şeklinde; psikolojik komponenti ise enerji ve konsantrasyon azlığı olarak kendini gösterebilir. Bu durum bireyin aktif yaşamdan zevk almasını olumsuz yönde etkilemektedir. Ev dışındaki aktivitelere katılım isteğini azaltmakta ve hareketlilik olumsuz yönde etkilenmektedir (24).

Yorgunluk bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabilir. Primer progresif hastalarda daha azdır. Değişik tipte yorgunluk paternleri görülebilir. Yorgunluk hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da depresyon, nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlerle gelişebilir. Aktivite ile ilişkilidir, dinlenmekle azalır. MS yorgunluğunun ne zaman ortaya çıkacağı belli olmaz. Bazı hastalarda yorgunluk her zaman vardır, dinlenme ve uyku ile azalmaz. Bazı hastalarda belli mevsimlerde ya da zaman dilimlerinde ortaya çıkar ve kendiliğinden iyileşir. Yorgunluk sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcağa karşı

aşırı duyarlılık ‘‘Uhthoff fenomeni’’olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozmasıyla ortaya çıkar. Beyin atrofişi ile yorgunluk arasında ilişki gösterilmesine rağmen, MR’daki lezyon sayısı, gadolinium tutulumu ve depresyon şiddeti ilişki gösterilemedi (22).

Depresyonun MS hastalarındaki sıklığı 2–3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyonun gelişimi hastalığın varlığına bir reaksiyon (evlilik ve diğer ilişkilerin etkilenmesi, iş ortamı, maddi sorunlar, kendine güven sorunları, uyku bozuklukları) olarak ortaya çıkabileceği gibi hastalığın kendisi de depresyona neden olabilir. İntihar oranı 7 kat daha fazladır (22).

MS hastalarının 2/3’ü farklı dönemlerde ağrıdan yakınıyor. Ağrı çoğu zaman kroniktir, ancak geçici ağrılar da görülebilir. Spastisitesi olan yaşlı kadınlarda daha siktir. Ağrı hemen her zaman gece daha fazladır ve sıcaklık değişimlerinden etkilenir (22).

Serebellar belirtiler ve sfinkter kusurları da MS hastalarında siktir. Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en fazla etkileyen semptomlardır. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizartri ve titubasyon MS’in sık görülen semptomlarından (22).

Miksiyon bozukluğu, MS hastalarının %5’inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların %80’inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. Detrüsör eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda üriner enfeksiyon riski artar (22).

2.1.h. Tanı

MS, esas olarak klinik bir tanıdır, patognomik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. MRG, BOS ve nörofizyolojik testler yardımcı tanı yöntemleridir (25).

MS tanı kriterleri ile ilgili ilk çalışmalar 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından yapıldı (Tablo 1). Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan kriterlerde lezyonların zaman ve alan içinde dağılımı dikkate alınarak hastalar ‘‘klinik kesin’’, ‘‘olası’’(probable) ve ‘‘olabilir’’ (possible) olarak sınıflandırıldılar (25).

Bu tanı kriterlerinde laboratuvar bulguları yoktu. Bu, bazı MS hastalarının tanı dışı kalmasına neden olabilirdi (13).

Tablo 1: Schumacher kriterleri (13)

Başlangıç yaş:10–50 yaş arası

Nörolojik muayenede objektif bulguların olması

SSS de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular

Zaman içinde dağılım

≥2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az bir ay olan

≥6 aydan beri devam etmekte olan, progresyon gösteren klinik seyir

Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar

≥2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları

Tanı açısından MS'ten daha iyi bir açıklamanın olmaması

1970–1980 yıllarında geliştirilen teknoloji ile klinik semptom ve bulgu vermeyen sessiz plakların varlığı görsel, işitsel, somatosensoriyal uyarılmış potansiyellerin incelenmesi ile ortaya konuldu. 1970'li yıllarda bilgisayarlı tomografi ile başlayan görüntüleme yöntemleri bugün için erken tanıda altın standart olan MRG ile tanının vazgeçilmezlerinden oldu. Hem tanı, hem de ayırıcı tanıya katkı sağlayan bir diğer yöntem BOS incelemesidir. Oligoklonal bant (OKB) varlığı veya IgG indeksi artışı intratekal immünglobulin artışını göstermektedir (25).

Schumacher Kriterleri 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından başlangıç yaşı 59'a kadar uzatarak, BOS incelemesi, uyarılmış potansiyeller ve nörogörüntüleme yöntemleri tanıya eklenerek genişletilmiştir (13).

Ataklar öyküye, klinik bulgular ise muayenede saptanan bulgulara dayandırılmaktadır (25).

Yakın zamanda ise McDonald ve arkadaşları, olası ve kesin tanısını koymak için detaylı MRG tanısı kılavuzlarını ve zamanlama aralıklarını içeren yeni tanı kriterlerini belirlediler. Tanısal değerlendirmenin sonucunda ya MS, ya muhtemel MS tanısı konur ya da MS dışlanır. Bu kriterler 2005 yılında Ulusal Multiple Skleroz Derneğince revize edilmiş ve genişletilmiştir (Tablo 2) (13).

Tablo 2: MS için Gözden Geçirilmiş McDonald ve ark.(2005) Kriterleri (13)

KLİNİK (ATAKLAR)	OBJEKTİF LEZYONLAR	TANI KOYMAK İÇİN İLAVE GEREKSİNİMLER
2 ya da daha fazla	2 ya da daha fazla	Yok. Klinik kanıtlar tek başına yeterli olacaktır; İlave kanıtlar istenir ama MS ile tutarlı olmalıdır
2 ya da daha fazla	1	MRG’de mekânda dağılma ya da MS ile uyumlu 2 ya da daha fazla MRG lezyonu + pozitif BOS ya da başka bir yeri düşündüren sonraki klinik atağı bekle
1	2 ya da daha fazla	MRG’de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak
1	1	MRG’de mekânsal yayılma ya da MS ile uyumlu 2 ya da daha fazla lezyon + pozitif BOS ve MRG’de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak
0 (başlangıçtan itibaren progresyon)	1 ya da daha fazla	Hastalık progresyonu 1 yıl boyunca (retrospektif ya da prospektif) ve aşağıdakilerin üçünden ikisi: <ul style="list-style-type: none">• Pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu ya da pozitif VEP ile birlikte 4 ya da daha fazla T2 lezyonu)• Pozitif spinal kord MRG (2 ya da daha fazla fokal T2 lezyonu)• Pozitif BOS

Tüm MS tanı kriterleri 3 önemli özelliğe dayanmaktadır (25):

1. Zaman içerisinde dağılım (ataklar veya progresif klinik seyir)
2. Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)
3. Klinik ve paraklinik bulgular için MS'ten daha iyi bir açıklamanın olmaması

Alınan kararlara göre öyküde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymak için yeterli değildir. Lezyonların zaman ve alan içerisinde dağılımını gösteren objektif kanıtlar gerekmektedir. MRG, BOS analizi ve VEP incelemesi klinik veriler yetersiz ise tanıya katkı sağlar. Duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan MRG'dir; ardından VEP incelemesi gelir. VEP dışındaki diğer uyarılmış potansiyellerin tanıya katkısı daha azdır (25).

Tablo 3: Alansal ve zamansal yayılımla ilgili MRG kriterleri (McDonald 2005) (25)

Alansal Yayılım	Zamansal Yayılım
Aşağıdakilerin en az 3'ü: <ul style="list-style-type: none">• ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon;• ≥ 3 periventriküler lezyon;• ≥ 1 jukstakortikal lezyon;• ≥ 1 infratentorial lezyon Spinal kord lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir ve total lezyon sayısına dahil olabilir Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olayla ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi

2.1.1. Ayırıcı Tanı:

İnflamatuvar hastalıklar (SLE, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Poliarteritis nodoza vb), enfeksiyöz hastalıklar (Lyme nöroborelyozis, nörosifiliz, progresif multifokal lökoensefolopati vb.), granülomatöz hastalıklar (metakromatik lökodistrofi, adrenomiyelolökodistrofi, vb.), vitamin B12 eksikliği, spinoserebellar bozukluklar, Arnold Chiari malformasyonu MS ayırıcı tanısına yer almaktadır (13).

2.1.i. Tedavi

MS'da bir tedavinin etkin olup olmadığına karar vermek, hastalığın ataklarının kendiliğinden düzelme olasılığı nedeniyle güç olmuştur. Bugün için hastalığın seyrini etkileyen bazı ilaçlar hakkında uzlaşma oluşmuştur (26).

İmmünmodülatör tedaviler (IMT) hastalık seyrini yavaşlatan, özürüllüğü geciktiren tedaviler olarak kabul edilmektedir. 1990'lı yılların başından itibaren interferon-beta (IFN β) ve glatiramer asetat (GA) gibi uzun süreli koruyucu tedavilerin uygulamaya girilmesi ile MS'li hastalara tedavi yaklaşımında yeni bir dönem başlamıştır. Yapılan kontrollü çalışmalarda IMT'lerin özellikle ataklarla seyreden MS olgularında etkili olduğunu, atak sayısını, MR lezyon oranını azalttığını ve olasılıkla özürüllüğü geciktirdiğini göstermiştir. Bu nedenle IMT'nin erken başlanması görüşü ağırlık kazanmıştır. Sınıf I çalışmalarda RRMS'te atak sıklığını ve MRG'da yeni lezyon gelişimini azaltması nedeniyle, IFN β ve GA hastalık seyrini değiştirici ilk basamak tedavi olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak kesin MS tanısı almış hastaya bu ajanlardan birisi başlanabilir. İlk basamak IMT'ler, halen atakları devam eden SPMS hastaları ve klinik olarak kesin MS geliştirme riski olanlar için de (klinik izole sendromlarda) önerilmektedir. Ataksız seyreden SPMS ve PPMS olgularında IFN β 'lar ve GA'nın faydalı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı için IMT kullanımı önerilmemektedir (27).

15–16 yıl öncesine kadar MS tedavisinin en önde gelen ilaçları immünyosüpresifler (İS) iken IFN β ve GA MS tedavisinde büyük değişikliklere neden olmuştur. Yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler bu tedavi ajanlarının hastalık üzerinde etkili olduğunu, fakat bu etkinin belirli düzeylerde sınırlı kaldığının görülmesi ve bazı hastaların bu tedavilere yanıt vermemesi nedeniyle son yıllarda IS'lere ilginin tekrar artmasına neden olmuştur. Son yıllarda immünyosüpresif etkisi olan mitoksantron (MİTO) MS'in bazı formlarında kullanımı için onay almıştır (28).

Azatioprin (AZA), MS tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardan biridir. Ancak MS'teki etkinliğini ortaya koyabilecek geniş ölçekli bir çalışma bulunmamaktadır. 1991 yılına Yudkin kontrollü 7 çalışmanın meta analizini yapmıştır. Sonuçta AZA'nın MS'te dizabilite üzerine hafif, atak üzerine daha belirgin etkisinin olduğunu fakat etkinliğinin belirli oranlarda sınırlı kaldığını

bildirmiştir. AZA genellikle 1,5–2 mg/kg dozunda oral olarak kullanılır. Klinik etkinlik tedavinin 6. ayından sonra başlar (28).

Metotreksat (MT), romatoid artrit ve psöriasis gibi hastalıklardaki deneyimlerle ilacın uzun süre kullanıma uygun olması, eldeki verilere göre gözlenebilen bir tedavi etkisinin bulunması, ciddi bir toksisitesinin olmaması, tedavi maliyeti, uygulama kolaylığı gibi nedenlerle progresif MS’li bazı hastalar için tedavi seçeneği yaratmıştır (28).

Siklofosfamid (SF), etkinliği yönündeki değişik sonuçlar ve toksisitesi nedeniyle MS’te hastalığı modifiye edici tedavi olarak rolü halen belirsizdir. Fakat hızlı progresif seyreden, MR’da kontrast tutan lezyonu bulunan, tedavi öncesi atak geçiren, progresif dönemi 2 yıldan kısa ve 18–40 yaş arasında olanlar SF’te daha iyi cevap vermektedir. SF genellikle daha az toksik alternatif tedavilere yanıt vermeyen seçilmiş SPMS’li hastalarda kullanılabilir (28).

MİTO, antineoplastik, İS, İMT, antibiyotik ve antiviral etkileri olan bir ilaçtır. SPMS ve RPMS 194 hastadan oluşan randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada MİTO’un, disabilitenin progresyonunu ve atak oranını anlamlı derecede azalttığı, MRG’daki lezyon yükü ve aktif lezyon sayısı üzerine etkili olduğu bulunmuştur ve bu sonuçlarla SPMS ve progresif relapsing MS hastalarında kullanımı için onay almıştır. MİTO tedavisini kısıtlayan en önemli yan etki kardiyotoksisitedir (28).

Atak dönemlerinde ortaya çıkan nörolojik işlev bozukluklarının öncelikle gerçek bir atak mı, yoksa yalancı bir atak mı olduğunu ayırt etmek gerekir. Sistemik enfeksiyonlar, psikojenik bozukluk, metabolik sorunlar gibi nedenlere bağlı olarak gerçek bir atak olmaksızın nörolojik işlev bozukluklarında nesnel ya da öznel olarak artma ortaya çıkabilir (26).

Nörolojik işlev bozukluğunun MS aktivasyonuna bağlı olduğu durumlarda kortikosteroidler (KS) klinik izole sendromlarda, yineleyici ve ikincil ilerleyici MS’te atağın süresini kısaltabilirler. KS’ler hücre düzeyinde ve inflamasyonda rol oynayan moleküller üzerine etkili olurlar. Atak dönemlerinde genel olarak 500–1000 mg/gün olarak intravenöz, 3–10 gün arasında değişen uygulamalar vardır. Ancak kısa süreli tedavilerden sonra tam düzelen ataklar olmakla birlikte, çoğu atak tam

düzelmeyerek sinsileşmekte, ya da izleyen günler içerisinde yeni bulgular tabloya eklenmektedir (26).

2.1.j. Takip ve Prognoz

MS hastalarının değerlendirilmesi ve özürülüğü saptamada uzun yıllardır Kurtzke'nin genişletilmiş özürülük durumu skalası (Expanded Disability Status Scale-EDSS) kullanılır (29).

EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 0,5 puan aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik bakıyı; 10, MS' e bağlı ölümü ifade eder.

EDSS'de puanlar, MS'de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. EDSS'de puanlar ms'de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0,5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir.

EDSS puanı, 1,0–4,0 arasında işlevsel sistemlere dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane ve mental olmak üzere 7 işlevsel sistem vardır. EDSS, 4,0–8,0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6,0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6,0 tek taraflı desteğe; 6,5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7,0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur (6).

MS hastalığında, erken, akut başlangıç, kadın cinsiyet, ilk atağın optik nörit olması, epizodlar halinde duysal semptomların olması, atakların az dizabilite ile veya dizabilite olmadan düzelmesi ve uzun interekzaserbasyon dönemleri iyi prognozlu olduğunu düşündürür. Geç başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıçtan itibaren progresif seyir, sık olan ve az düzelen ekzaserbasyonlar, serebellar ve/veya motor fonksiyonların etkilenmesi ise kötü prognozu işaret etmektedir (7).

Yeni MS tanısı almış hastaların %50'sinin 10 yıl içinde tek taraflı desteğe gereksinim duyacağı ve yine %50'sinin 30 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geleceği düşünülür (2).

2.2. Huzursuz Bacak Sendromu (HBS)

2.2.a. Tanım

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan anormal duyularla karakterizedir. Genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, simetrik olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla geceleri oluşur. Uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip, hareketle düzelen kronik ilerleyici bir bozukluktur (30). En sık rastlanılan hareket bozukluğu olup yaşam boyu süren duysal motor nörolojik bir hastalıktır (31).

HBS uyku, kognitif fonksiyonlar, yaşam kalitesi ve mental durum üzerine negatif etkiye sahiptir. %70–80 primer uyku bozukluğu olarak karşımıza çıkar (32).

HBS ilk kez 17. yy'da Sir Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır, ancak Ekbohm tarafından klasifiye edilmiştir (32).

2.2.b. Epidemiyoloji

HBS erişkin popülasyonun %10'undan fazlasını etkiler (9). Bu özellikle kuzey Amerika ve Avrupa için geçerlidir. HBS prevalansı etnik ve ırk farklılıklarını düşündürecek şekilde Asya da yapılan bazı çalışmalarda daha düşük bulunmuştur. Bazen çok genç yaşlarda başlayabilir. Ancak çoğunlukla orta ve ileri yaşlarda başlar ve yaşam boyu devam eder (31).

Prevalansı yaşla artar ve kadınlar arasında daha sık görülür (12). Özellikle yaşlılarda (>65) daha sık görülmektedir (30).

Ailesel geçiş %25–50 oranında bildirilmiştir ve otozomal dominant geçiş şeklindedir. Bu ailelerde hastalığın semptomlarının izleyen nesillerde daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir (30).

Kuzey Amerikan ailesinde 9p24–22 lokusu, Fransız Kanada ailesinde 12q lokusu ve İtalyan ailesinde 14p lokusu olmak üzere üç kromozomal lokus rapor edilmiştir (10).

HBS ile ilgili aile çalışmaları idiopatik olguların birinci derece akrabalarında insidansın (%40–50) arttığını ileri sürer (31).

2.2.c. Patofizyoloji

RSL'nin patogenezi halen belirsiz olmasına rağmen, hastalığın etyolojisinde dopaminerjik transmitter disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülür. Aslında HBS semptomları, Parkinson hastalığına benzer şekilde dopaminerjik ajanlarla azalır, antidopaminerjik ajanlarla alevlenir. Dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilazın koenzimi demirin kanda düşüklüğü ile seyreden hiposideremi durumlarında semptomlar ortaya çıkabilir ve kan dopamin seviyesinin en düşük seviyede olduğu gece vaktinde semptomlar kötüleşir. Bu disfonksiyonun nöroanatomik temeli hala bilinmiyor, ancak spinal gri maddeye inen inhibitör supraspinal lokomotor nöronların yıkımına bağlı olarak spinal lokomotor ekstabilitenin bu duruma sebep olduğu varsayılmaktadır (11). Ayrıca ek olarak demir eksikliği dopamin D₂ bağlayan reseptör bölgelerin sayısını azaltabilir (31). Patofizyolojisinde en önemli etkenin demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır (30).

En son olarak istemli ve tekrarlayan ayak hareketlerinin olumlu etkisinin geçiş kontrolü yapan ağrı dışı düşük eşikli proprioseptörleri aktivasyonuna bağlı olarak arka kökte eksitator ve inhibitör impulslar arasındaki dengeyi sağlayabileceği fizyopatolojik hipotez olarak ileri sürülmüştür. Rahatlamayı sağlamak için bacakları harekete zorlama aktivasyonunun sebebi büyük ihtimalle budur. Dopaminerjik aktivitenin fluktuasyonu (akşamın geç gecenin erken saatinde düşük) HBS modelinin sirkadiyan ritmiyle ilişkilidir (32). Semptomatik HBS formunun değerlendirilmesi, HBS patogenezinde anlaşılamayan sinir yapısının açıklanmasında yardımcı olabilir. Bu açıdan MS, HBS ilişkili patolojik değişikliklerin çalışılmasında ilginç bir model olarak karşımıza çıkabilir (9).

2.2.d. Klinik Formlar

1. İdiopatik (primer) HBS
2. Semptomatik (sekonder) HBS

Hastaların büyük çoğunluğu otozomal dominant geçiş gösterebilen idiyopatik HBS formudur (11). HBS semptomlarının gelişimini artırdığı bilinen üremi, hiposiderinemi, romatoid artrit gibi bazı patolojik veya gebelik gibi spesifik durumlar

ile ilişkili bütün HBS formları “Sekonder HBS” olarak adlandırılır. Hatta periferik nöropati, spinoserebellar ataksi, Parkinson hastalığı ve miyelopati gibi bazı nörolojik hastalıkları da içerebilir (11). HBS, özellikle demir eksikliği başta olmak üzere birçok hastalığa sekonder görülebilir. İlaçlar da sebep olabilir. HBS şu hastalıklarla ilişkilidir: anemi (%20–30), gebelik (%11–27), üremi (%20–30), nöropati (%28,6), RA (%25–30), PH (%7,9), tip 3 serebellar ataksi ve dikkat eksikliği hastalığı (%13). HBS'nin tüm formları anormal serebral demir metabolizması içermektedir (10). Dopaminerjik tedavinin dramatik cevabı bazal ganglion fonksiyon bozukluğu hipotezini desteklemektedir (10).

2.2.e. Tanı

HBS için tek bir tanı testi yoktur. Tanı klinik özelliklere ve ilk kez 1995 yılında yayınlanan ve 2003 yılında küçük bir değişiklik geçiren The International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) ölçütlerine dayanılarak konur. Bu ölçütler temel, destekleyici ve ilgili özellikleri içerir. HBS tanısı koymak için destekleyen ve birlikte bulunan özellikler var olsun ya da olmasın IRLSSG'deki dört gerekli tanısal ölçütün mutlaka bulunması zorunludur (1, 33).

Hemen hemen bütün HBS hastaları her iki bacakta hoş olmayan ve içten gelen duyular tarif ederler. Nadir olmakla birlikte HBS şiddetinin artmasıyla kalça, gövde, kol ve yüz gibi diğer vücut segmentlerini de içerebilir. Tipik olarak HBS semptomları istirahat sırasında başlar ya da kötüleşir. Bu özellik immobilizasyon testinin standardizasyonu yoluyla geliştirilerek tanıda kullanılır. Hastalarda HBS semptomlarından istemli hareketlerle kurtulma yaygındır. Harekete zorlanma bacaklarda fleksiyon ve ekstansiyon ya da germe manevraları ya da hastaya yatağından kalkma ihtiyacı vererek yatak odasında dolaştırarak ya da daha az sıklıkla kollarını soğuk suyla yıkama şeklinde ortaya çıkabilir. Akşamın geç veya gecenin erken döneminde uykuya gidildiği zaman HBS semptomlarıyla hastaların rahatsız olması tipiktir. İlginç olarak; HBS sadece fiziksel dinlenme sırasında değil, aynı zamanda santral sinir sisteminin aktivitesinin azaldığı durumlarda da ortaya çıkar (32).

Hastaların %15 ile %20'si var olan ağrıdan şikâyetidir. HBS hastalarının en az %80'inde uykuda periyodik kol ve bacak hareketleri (PLMS) vardır. Ayrıca

birçoğunda uyanıklık döneminde de periyodik kol bacak hareketleri bulunur (31). Bu durum HBS'li hastalarında verimsiz uyku görülmesinden sorumlu tutulmuştur (32). Polisomnografi ile kolaylıkla tanınabilir (11). Hastalık aralıklı olarak alevlenir ve uzun süreli asemptomatik dönemleri olabilir. Genellikle semptomlar hafiftir (30).

HBS tanı kriterleri (11)

1. Bacakta harekete zorlamanın eşlik ettiği hoş olmayan huzursuzluk hissi
2. Dinlenme sırasında semptomların kötüleşmesi
3. Hareketle semptomların azalması
4. Akşamları ve geceleri semptomların artması

Destekleyici Özellikler (31)

1. Dopaminerjik yanıt olması
2. Uykuda veya uyanıklıkta periyodik kol-bacak hareketlerinin olması
3. Aile öyküsünün olması

İlgili Özellikler (31)

1. Genellikle ilerleyici klinik gidiş
2. İdiyopatik şeklinde normal nörolojik muayene bulguları
3. Uyku rahatsızlığı

2.2.f. Ayırıcı Tanı

Öykü ve fizik muayene doğru tanı konulmasına yardımcı olur (7). Birkaç durumda HBS benzeri sensori-motor yakınmalar bulunabilir; dikkatli uyku öyküsü, yanlış tanı konmaması için gereklidir (32). Öykü duysal motor şikâyetlerin süresi ve yapısını içerecek şekilde ayrıntılı tanımını, aynı zamanda özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile psikiyatrik hastalık ve ilaç öykülerini de içermelidir. HBS ile birlikte olan veya HBS'yi taklit eden durumların tanısı için karakteristik klinik özellikler doğru tanının konmasına yardımcı olur. (31). HBS hastalarının rahatsız edici duyuları tanımlamaları çoğu kez zordur, eğer hekim hastalık öyküsünü dikkatli toplamazsa yanlış teşhise sebep olabilir. Şüpheli vakalarda nöropsikolojik sorgulama, polisomnografi ve/veya immobilizasyon testi HBS'nin klinik şüphesini doğrulamak amacıyla uygulanabilir (32). HBS'li çoğu hasta harekete zorlayan hoş olmayan duyular söylerler, ancak aynı zamanda polinöropatinin klinik ya da nörofizyolojik bulguları varsa HBS'nin primer komponenti olarak ağrı tanımlayabilirler (32). HBS

ile eş zamanlı görülen ve ayırıcı tanısı zor ve önemli olan bir durum akatizidir (31). Ayırt edici özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

Akatiziyi HBS'den Ayırt Ettirici Özellikler (31)

Akatizi:

1. İç huzursuzluk, sınırlı hareketlerle yerinde duramama veya genel yaygın huzursuzluk halidir.
2. Nöroleptik ilaçların sık görülen bir yan etkisidir.
3. Akut, kronik veya tardiv nitelikte olabilir.
4. Karakteristik motor huzursuzluk; vücudun sallanması veya eğilmesi şeklinde hareketleri, yerde yürüme, bacakları çaprazlayıp açma, sandalyede kaymış şekilde vücut pozisyonu, oturur şekilde durma güçlüğü, ritmik veya nonritmik, simetrik veya asimetrik ekstremiteler hareketlerini kapsar. Bu istemli hareketlerden çok koredeki hareketlere benzer hareketleri içerir.
5. Motor huzursuzluk sıklıkla gün içinde görülür, ancak bir yerde oturmak veya ayakta durmakla kötüleşebilir.
6. Polisomnografi belirgin bir özellik göstermez. Nadiren ılımlı uyku bozukluğu ve PLMS bulgu verebilir.
7. Aile öyküsü yoktur.
8. Nörolojik muayenede akatizi bulguları ve bazen ilaçlara bağlı ekstrapiramidal bulguları saptanabilir.
9. İstemsiz hareketler (miyoklonik jerk vs.) nadirdir ve önemli bir özellik değildir.
10. Antikolinergikler ve alfa-adrenerjik antagonistlere yanıt iyidir.

HBS'yi taklit eden durumlar arasında (31);

1. Ağrılı bacaklar, hareket eden ayak parmakları sendromu
2. Kas ağrısı fasikülasyon sendromu
3. Miyokimi
4. Ağrılı nokturnal bacak kası krampları
5. Uykuda periyodik kol-bacak hareketleri (PLMS)
6. Anksiyete depresyon
7. Büyüme ağrıları
8. Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu sayılabilir

Ağrılı bacaklar, hareket eden ayak parmakları sendromunda bir ya da iki ayakta şiddetli ağrı ve yanma ile karakterizedir, parmakların tekrarlayan hareketleriyle ilişkilidir. HBS ayırımında ağrı şart değildir, bu hastalıkta gece kötüleşme ve hareketle rahatlama yoktur (32). Gece krampları; gastrokinemius ve soleus gibi tek bir kasta semptomların hafiflemesi için ayak hareketlerinden çok daha güçlü gerilme gerektiren ağrı ve acı veren kas kontraksiyonlarını içerir (32).

Tablo 4: Semptomatik ya da komorbid huzursuz bacak sendromu nedenleri (31)

Nörolojik Bozukluklar	Tıbbi Bozukluklar	İlaçlar ve Kimyasallar
Polinöropatiler	Anemi; demir veya folat eksikliği	Kafein
Lumbosakral Radikülopatiler	Diyabetes mellitus	Nörolepsi
Amiyotrofik Lateral Skleroz	Kanser	Lityum
Multipl Skleroz	Üremi	Sedatif ve narkotiklerin kesilmesi
Hiperekpleksi (startle hastalığı)	Periferik vasküler (arteriyel veya venöz) bozukluk	Kalsiyum kanal antagonistleri (nifedipin)
Parkinson hastalığı	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
Poliomiyelit	Amiloidoz	
Isaacs Sendromu	Romatoid artrit	
Miyelopatiler	Gastrektomi	
	Hipotiroidizm	

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GOUTFH) ve Amasya Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne Mart 2008 ila Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran, 2005 yılında yeniden revize edilen McDonald kriterlerine göre daha önceden veya ilk kez kesin MS tanısı alan 98 MS hastası ve GOUTFH'de çalışan doktor, hemşire, sağlık memuru, yardımcı personel ve hasta yakınlarından oluşan 129 sağlıklı katılımcı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm olgulardan onam alındı ve çalışmada uygulanacak prosedürlerle ilgili ayrıntılı açıklama yapıldı. Çalışmaya alınma ölçütleri McDonald kriterlerine göre kesin MS tanılı olmak, son bir ay içinde atak geçirmemiş ve steroid kullanmamış olmak olarak belirlendi. MS varyantları da dışlandı. Hastaların ve sağlıklı katılımcı grubun cinsiyeti, yaşı, dominant eli, doğum yeri ve 15 yaşına kadar yaşadığı yer kayıt formuna kaydedildi. Ayrıca tüm MS hastalarının yakınmalarının başlangıç zamanı, ilk yakınması, tanı konulma zamanı, yıllık atak sıklığı, MS aile öyküsü, diğer hastalıkları ve hastalığıyla ilgili aldığı ilaç tedavisi kayıt formuna kaydedildi.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak şu andaki özürlülük durumu her hasta için Kurtzke'nin genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği (EDSS) ve fonksiyonel sistemlere ait puanları ile belirlendi (29).

Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümüne Beck depresyon ölçeği (BDI) ve yorgunluk değerlendirme skalası (Fatigue Severity Scale-FSS) uygulandı (8, 34). BDI'de 18 puan ve üzerinde alanlarda depresyon olduğu, FSS'de 45 ve üzerinde puan alanlarda patolojik yorgunluk olduğu kabul edildi (8, 35). Tüm hastaların yeni ve eski çekilmiş kranyal ve varsa servikal MRG'leri incelendi. Kranyal MRG'leri lezyon sayısı (9'un üstü veya altı), kontrast tutan lezyonu ve servikal MRG'leri lezyon varlığı yönünden tarafımızdan değerlendirildi. Daha önce yapılan tetkikleri arasında BOS'da oligoklonal bant (OKB) pozitifliği, VEP'te P100 latansında gecikme bulunup bulunmadığı kaydedildi.

Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümü huzursuz bacak sendromu varlığı açısından Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen ölçütlerine dayanılarak sorgulandı (33). Tanı alanlarda HBS şiddeti değerlendirildi (36).

Risk faktörleri (polinöropati, demir eksikliği anemisi, diyabetes mellitus, hipotiroidizm, üremi, gastrektomi, kanser, folat eksikliği, KOAH, Parkinson hastalığı, lumbosakral radikülopati, periferik vasküler hastalıklar, romatoid artrit hastaları ve kafein, nöroleptikler, sedatifler, narkotikler, lityum, kalsiyum antagonist kullanımı), aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tedavi alıp almadığı sorgulandı.

Çalışmada Kullanılan Ölçekler

- Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Bkz. Ek 2)
- IRLSSG Değerlendirme Ölçeği (Bkz. Ek 3)
- Beck Depression Inventory (BDI) (Bkz. Ek 4)
- Fatigue Severity Scale (FSS) (Bkz. Ek 5)

İstatistiksel analizler:

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. HBS üzerine etkili olan faktörlerin değerlendirilmesinde çoklu logistik regresyon analizi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında “bağımsız iki örneklem t testi” kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. “p değeri” 0,05 altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılım ile yapıldı (PASW ver 18, SPSS Inc, Chicago IL).

4. BULGULAR

MS grubu yaş ortalaması $36,85 \pm 8,70$ yıl olan, 72'si kadın (%73,5), 26'sı erkek (%26,5) toplam 98 hastadan; kontrol grubu yaş ortalaması $34,95 \pm 7,86$ yıl olan 81'i kadın (%62,8), 48'i erkek (%37,2) toplam 129 sağlıklı bireyden oluşuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

MS hastalarının 79'u (%80,6) RRMS, 16'sı (%16,3) SPMS, 3 tanesi (%3,1) PPMS'di. Hastaların 33'ü (%33,7) ilk yakınmasının motor semptomlar, 24'ü beyin sapı semptomları (%24,5), 19'u spinal (%19,4), 14'ü optik nevrit (%14,3), 8'i (%8,2) duyuşal semptomlar olduğunu bildirmişti. Yapılan nörolojik muayenelerinde hastaların %75'inde piramidal bulgular, %51'inde serebellar, %56'sında beyin sapı, %73'ünde duyuşal, %60'ında bağırsak-mesane, %29'unda görsel, %67'sinde mental bulgularda etkilenme değişen derecelerde saptandı. 5 hastada MS aile öyküsü pozitifti. MS ve kontrol grubunun ana demografik ve klinik özellikleri Tablo 5'de gösterildiği şekildeydi.

Hastaların laboratuvar incelemelerinde 98 hastanın 48'inin (%49) kranial MRG'sinde kontrast tutan lezyon vardı. 87 hastanın (%88,77) kranial MRG'sinde dokuzdan çok lezyon mevcuttu. 77 hastanın spinal MRG'si vardı ve bunların 54'ünde (%70,1) lezyon mevcuttu. 31 hastada BOS'da oligoklonal bant incelemesi yapılmıştı ve 23'ünde (%74,2) pozitif bulunmuştu. 54 hastanın 31'inin (%57,4) VEP incelemesinde anormallik saptanmıştı. 63 hasta (%64,3) İMT, 11 hasta (%11,2) hasta İS tedavi alıyordu. 7 MS hastasında (%7,1) ve kontrol grubunda 1 kişide (%0,8) sol el dominanttı. Hasta ve kontrol grubu arasında sol el dominansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,022$).

MS hasta grubunda 27 (%27,6), kontrol grubunda 13 (%10,1) kişi HBS tanı kriterlerini karşılıyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında HBS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$). MS hastalarında HBS görülme sıklığı kontrol grubuna göre 2.55 kat daha fazla bulundu (OR:2,55, $p=0,018$). 5 MS hastasında (%5,1) HBS aile öyküsü vardı. 31 MS hastası ile kontrol grubunda iki kişi HBS etyolojisinde yer alan ilaç kullanıyordu ($p=0,0001$).

Tablo 5: MS ve kontrol grubunun ana demografik ve klinik özellikleri

	MS hastaları (n=98)	Kontrol grubu(n=129)	t	p
Ortalama yaş (yıl) ± SS	36,85±8,70	34,95±7,86		
Cinsiyet	K:72, E:26	K:48, E:81	$\chi^2=2,89$	0,089
MS yakınmalarının ortalama başlangıç zamanı (yıl) ± SS	7,91±6,59			
Tanıdan sonra geçen ortalama süre (yıl) ± SS	3,99±4,10			
Ortalama atak sıklığı (yılıda)±SS	0,87±0,67			
Ortalama EDSS Değeri ± SS	3,34±2,04			
Ortalama FS ± SS	8,01±5,77			
Ortalama RLS şiddet skoru±SS	18,56±7,72 (n=27)	12,92±4,72 (n=13)	2,334	0,025
Ortalama RLS süresi ± SS	3,66±4,72 (n=27)	0,86±0,53 (n=13)	3,037	0,005
RLS etyolojisinde yer alan ilaçları kullanan kişi sayısı	31	2	$\chi^2=40,56$	0,0001
RLS için ilaç dışı risk faktörü olan kişi sayısı	22	11	$\chi^2=7,604$	0,006
Ortalama BECK skoru ± SS	16,70±11,55	9,38±7,64	5,437	0,0001
Ortalama patolojik yorgunluk skoru	37,39±15,54	31,96±14,31	2,727	0,007

Ek olarak 22 MS hastası ve 11 sağlıklı kontrolde diğer HBS risk faktörleri vardı (p=0,003). MS hastalarında %42,9 oranında depresyon, %61,2 oranında patolojik yorgunluk varken; kontrol grubunda %13,2 depresyon, %37,2 oranında patolojik yorgunluk mevcuttu. Hasta ve kontrol grupları arasında depresyon (p=0,0001) ve patolojik yorgunluk (p=0,0001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. HBS ile ilişkili olan faktörler değerlendirildiğinde yaş, MS tipi, piramidal

araz, bağırsak-mesane tutulumu, MRG'deki lezyon sayısı, Beck skoru ve yorgunluk skoru arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: MS'de RLS ile ilişkisi araştırılan faktörler

	p		P
Yaş	0,002	Bağırsak-mesane tutulumu	0,010
Cinsiyet	0,451	Görsel bulgular	0,137
MS tipi	0,004	Mental bulgular	0,282
Atak sıklığı	0,188	MRG'de kontrast tutan lezyon	0,148
Hastalık süresi	0,997	MRG lezyon sayısı	0,038
EDSS değeri	0,065	MRG'de spinal lezyon olması	0,545
Piramidal bulgular	0,033	OKB	0,894
Serebellar bulgular	0,669	VEP	0,815
Beyinsapı bulguları	0,594	Beck skoru	0,0001
Duyusal bulgular	0,410	Patolojik yorgunluk skoru	0,002

5. TARTIŞMA

MS’de görülen başlangıç semptomları çalışmanın grubuna, çalışma türüne ve kullanılan yöntemlere göre farklı oranlarda bildirilmiştir. McAlpine ve arkadaşlarının çalışmasında, MS başlangıç bulguları; bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük %40, optik nörit %22, parestezi %21, çift görme %12, vertigo %5, idrar yapmada güçlük %5, diğerleri de %5 olarak belirtilmektedir (37). Paty ve Poser’in 461 hastadan oluşan serisinde optik nörit %17, çift görme %13, parestezi ve duyuşal bozukluk %36, denge ve yürüyüş bozukluğu %18, motor güçsüzlük %10 olarak tanımlanmıştır. Ancak özellikle son yıllarda hasta kayıtlarının daha sağlıklı yapılması sonucunda başlangıç bulgusu olarak duyuşal ve paroksizmal bulguların daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir (37). Bizim çalışmamızdaysa başlangıç semptomu olarak motor semptomlar ön plandayken, duyuşal semptomlar geri plandaydı. Biz başlangıç semptomlarını hastaların kendisine sorarak belirledik. Çalışmamızda duyuşal semptomların geri planda olması, özürllülüğe çok fazla yol açmayan duyuşal semptomların unutulup, özürllülük nedeni motor semptomların akılda kalmasından kaynaklandığını düşündük.

MS’in seyri sırasında ortaya çıkan bulgu ve belirtilerin gerçek sıklığını saptamak da oldukça güçtür. Hastane kayıtları ve populasyon bulgularının farklı olması, klinik bulgular ile hastalık süresi arasındaki ilişkinin varlığı, atak sırasında ve remisyonda farklı klinik belirtilerin ortaya çıkması, kayıtlamalardaki yetersizlikler nedeniyle gerçek oranları bilmek oldukça güçtür. Poser, Skephend ve Shibasaki ve arkadaşlarının yaptığı 3 ayrı çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; kas güçsüzlüğü %80, parestezi, duyuşal bulgular %80, optik atrofi %44–70, sfinkter bozukluğu %56–74, mental bozukluklar %30 sıklıkta ortaya çıkmaktadır (37). Bizim çalışmamızda da benzer oranlarda kas güçsüzlüğü, duyuşal bulgular, sfinkter bozukluğu vardı. Fakat daha az oranda görsel ve daha yüksek oranda mental bulgular saptadık.

Yorgunluk, günümüzde MS’in en yaygın semptomu olarak kabul edilmektedir. MS yorgunluğu, aktivitelerle ortaya çıkan yorgunluktan farklıdır ve MS’e özgül olduğuna inanılmaktadır. Araştırma ve olgu kontrol çalışmaları MS’li bireylerin %75-95’inin yorgunluktan yakındığını, %50-60’ının ise yorgunluğu en kötü ilk üç yakınmadan biri olarak bildirdiklerini göstermektedir. Yorgunluk

anlaşılması ve tedavi edilmesi en güç semptomlardandır. Günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkiler, mevcut özürllükte artışa neden olur. Yorgunluk sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Beyin atrofisi ile yorgunluk arasında ilişki gösterilmesine karşın, MRG'deki lezyon sayısı, gadolinium tutulumu ve depresyon şiddeti ile korelesyon gösterilemedi (15). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde MS hastalarında %61,2 oranında patolojik yorgunluk vardı. Kontrol grubumuzun önemli bir kısmı patolojik yorgunluğun yüksek oranda görüldüğü vardiyalı çalışan sağlık personeli olduğu halde, MS'li hastalarda patolojik yorgunluk istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,0001$). Patolojik yorgunluk aynı zamanda MS'de HBS ile ilişkili faktörlerden biriydi ($p=0,002$).

Depresyon MS hastalarında sıklığı 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyonun gelişimi kısmen hastalığın varlığına bir reaksiyon (evlilik ve diğer ilişkilerin etkilenmesi, iş ortamı, maddi sorunlar, kendine güven sorunları, uyku bozuklukları) olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte hastalığın kendisi de depresyona neden olabilir. İntihar oranı 7 kat daha fazladır (22). Bizim hastalarımızda da literatüre benzer şekilde %42,9 oranında depresyon vardı. Kontrol grubunda ise depresyon oranı %13,2 idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,0001$). Depresyonda MS'de HBS ile ilişkili faktörlerden biriydi ($p=0,0001$).

Otoimmün hastalıklar ve sol el tercihi arasındaki ilişki bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında gösterilmiştir. 1994'de bu çalışmaların meta analizinde sol el tercihi olan bireylerde herhangi bir immün hastalıkta %13 oranında artmış risk bildirilmiştir. MS ile sol el tercihi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda olgu içeren ilk çalışmada bir ilişki bulunmasa da 121701 bayan hemşirenin araştırıldığı prospektif cohort çalışmasında sol elini kullananlarda sağa göre MS'de %62 artmış risk (%95 CI: 1.04- 2.53) bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da MS hastalarında sol el tercihi %7,1 iken, kontrol grubunda %0,8 idi.

Bizim çalışmamızda MS hastalarında HBS %27,6 oranında görülürken, bu oran kontrol grubunda %10,1 idi. MS hastalarında HBS görülme sıklığı kontrol grubuna göre 2.55 kat daha fazla bulundu (OR:2.55, $p=0.018$). Auger ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada HBS sıklığını %37,5, kontrol grubunda %16

oranında bildirmiştir. 2007 yılında ise Gomez-Choco ve arkadaşları MS'de HBS sıklığını %13,3, kontrol grubunda %9,3 oranında bulmuşlar ve MS'de HBS'nin normal popülasyondan daha sık olmadığını söylemişlerdir. Manconi ve arkadaşları ise 2007 ve 2008 yıllarında yaptıkları çalışmalarda MS'de HBS sıklığını %32,7 ve %36,6 olarak bildirdiler. Daha önceki çalışmalarda değerlendirilmemiş olan HBS şiddetinin MS hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptadık. Aynı zamanda HBS semptomları daha uzun süredir mevcuttu (Tablo 5).

MS'de HBS'nin neden daha sık görüldüğüne dair elimizde yeterince veri yoktur. Manconi ve arkadaşları MS'de HBS'nin 2007 yılında yüksek disabilite, 2008 yılında servikal kord hasarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. HBS'de dopaminerjik ajanlarla dramatik cevap alınması bazal ganglion bozukluğu olduğunu akla getirmektedir. MS'de bazal ganglionları tutabilen bir hastalık olduğu için HBS'nin daha sık olduğu düşünülmüştür (10). Fakat Manconi ve arkadaşlarının çalışmasında beyin MRG'lerinde bazal ganglionlar değerlendirilmiş; HBS olan ve olmayan MS hastaları arasında fark bulunmamıştır (9).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HBS ile ilişkili olan faktörler değerlendirildiğinde yaş, MS tipi, piramidal araz, bağırsak-mesane tutulumu, MRG'deki lezyon sayısı, Beck skoru ve yorgunluk skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MS hastalarında HBS risk faktörleri de daha sık görülmektedir. Bütün bu veriler ışığında MS'de HBS kontrol grubuna göre 2,55 kat daha sık görülmektedir ve bu sıklık tek bir nedene değil pek çok faktörün bir arada bulunmasına bağlıdır. Bu faktörler arasında daha önce hiç araştırılmamış olan depresyon ve patolojik yorgunluk da mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Gilroy J. Basic Neurology. 3. Edition, New York: McGraw-Hill, 2000: 199–223.
2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126: 770–782.
3. Patten SB, Francis G, Metz LM. ve ark. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(2): 175–181.
4. Sadiq SA. Multiple sclerosis. In: Rowland PL (Ed.). *Merritt's Neurology*. 11. Edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 941–967.
5. Tunalı G. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004 Aralık;2(3): 161-165
6. Özakbaş S. Multipl skleroz'da yaşam kalitesi ölçekleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;2(3): 249–253.
7. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. Martin Dunitz press, UK, 2003:103–131
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. ve ark. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961Jun;4: 561–571.
9. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L ve ark. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Multiple Sclerosis* 2008;14: 86–93.
10. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65: 1652–1653.
11. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E. ve ark. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14: 534–539.
12. MJ Gomez-Choco, Iranzo A, Blanco Y. ve ark. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 805–808.
13. Lublin FD, Miller AE. Multiple Sklerosis and other inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. In: Bradley GW, Daroff BR (Ed.).

- Neurology in Clinical Practice. 5. Edition, Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elseiver, 2008:1583–1613
14. Altıntaş A. Multipl sklerozun immünopatogenezi ve patolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2009;2(2):1–8.
 15. Coles A. The curious incident of disability in multiple sclerosis trials. Lancet Neurol 2006;5(11): 899–900.
 16. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease. Bull Acad Natl Med 2008;192(3): 483–491.
 17. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel-Günes Yayınevi, Bursa, 2002;159–185
 18. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiyology. in: Paty DW, Ebers GC, eds. Multiple sklerosis. Philadelphia: FA Davis, 1997:5–29
 19. Kantarcı O, Siva A, Eraksoy M. ve ark. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish multiple sklerosis study grup (TUMSSG). Neurology 1998;51(3): 765–772.
 20. Domzal TM: Multiple sclerosis-certain clinical and diagnostic problems. Neurol Neurochir Pol.1999;32(6): 61–64.
 21. Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. In: Cook SD (Ed.). Handbook of Multiple Sclerosis. 3. edition. New York: Marcel Dekker, 2001: 433–447.
 22. Boz C. Multipl skleroz'da klinik bulgular ve semptomlar. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2009;2(2): 9–14
 23. Kansu T. Multipl skleroz'da nöro-oftalmolojik belirtiler. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; 2(3): 183–197
 24. Türkbay TG, Yıldırım Y, Özakbaş S. ve ark. Multipl sklerozlu hastalarda yorgunluk ve yorgunluğun etkisinin değerlendirilmesi. Türk Nöroloji Dergisi 2004 Aralık;10(6): 515–520.
 25. Yüceyar AN, Sağduyu Kocaman A. Multipl skleroz tanı kriterleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2009; 2(2): 22–28
 26. Eraksoy M. Multipl skleroz'da immün modülatör tedaviler. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004 Aralık;2(3): 228–231.

27. Efendi H. Multipl skleroz'da uzun süreli (immünmodülatuvar) tedaviler. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2009;2(2): 81–90.
28. Demirkaya ŞH. Multipl skleroz'da immünoşüpresif tedaviler. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2009;2(2): 97–105.
29. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983 Nov; 33(11):1444–1452.
30. Yüksel G, Varlıbaş F, Karlıkaya G. ve ark. Huzursuz bacak sendromu: klinik ve demografik değerlendirme. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 2006;9(2): 94–103.
31. Chokroverty S. Sleep and its disorders. In: Bradley GW, Daroff BR (Ed.). Neurology in Clinical Practice. 5. Edition, Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elseiver 2008: 1947–2009
32. Merlino G, Valente M, Serafini A. ve ark. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurol Sci 2007; 28: 37–46.
- 33 The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 2003;4: 121–132.
34. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J. ve ark. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989 Oct;46: 1121–1123.
35. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS ve ark. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. Multiple Sclerosis 2000; 6: 181-185
36. Restless Legs Syndrome (RLS):The continuing development of diagnostic standards and severity measures. Editorial. Sleep Medicine 2003; 4: 95–97.
37. Efendi H. Multipl sklerozda klinik belirti ve bulgular. Eraksoy M. (Ed), MS Akademisi Türkiye, Sapanca: Turgut Yayıncılık, 2006: 19–26.
38. Gardener H, Munger KL, Chitnis T. ve ark. The relationship between handedness and risk of multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15(5): 587–592

EK 1:

HASTA KAYIT FORMU

Protokol Numarası:

Tarih:

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsi:

Dominant Eli:

Doğum Yeri:

15 Yaşına Kadar Yaşanılan İl:

MS Tipi:

Yakınmaların başlangıç zamanı:

İlk Yakınması:

Tanı Konulan Zaman:

Atak Sıklığı (sayı/yıl):

MS Aile Öyküsü:

Diğer Hastalıkları:

Nörolojik Muayene:

EDSS Skoru:

Fonksiyonel Sistemler:

1.Piramidal()

2.Serebeller()

3.Beyin sapı()

4.Duyusal fonksiyon()

5.Bağırsak ve mesane()

6.Görsel()

7.Mental fonksiyonlar()

Toplam Puan:

Kranial MR: Kontrast Tutan Lezyon (),

Lezyon Sayısı: 9↓ 9↑

Spinal MR Lezyon: ()

BOS Oligoklonal Bant:

VEP:

Daha Önce Uygulanan Tedaviler:

Halen MS'e Yönelik Tedavi ve Süresi:

Kullandığı Diğer İlaçlar:

HBS: Var Yok

HBS Şiddet Skoru:

HBS Risk Faktörleri: Polinöropati, Demir eksikliği anemisi, Diabetes mellitus, Üremi, Gastrektomi, Kanser(), Folat eksikliği, Lumbosakral radikülopati, KOAH, Parkinson Hastalığı Periferik vasküler hastalıklar, Romatoid artrit, Hipotiroidizm, İlaç (Kafein, Nöroleptikler, Sedatif ve narkotikler, Lityum, Kalsiyum antagonistleri)

HBS aile öyküsü:

HBS Yakınmaların Başlangıç Zamanı:

HBS Tedavisi görüyorsa kullandığı ilaçlar:

Beck skoru:

Yorgunluk şiddet ölçeği:

EK 2:

**KURTZKE'nin GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ
(EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE, EDSS)**

- 0 Normal nörolojik inceleme
Fonksiyonel sistemlerin (FS) tümü sıfır derece
Serebral derece 1 ise kabul edilebilir
- 1.0 Özürlülük yok, bir fonksiyonel sistemde minimal bulgu
Örneğin: 1. derecede-serebral 1. derecede hariç
- 1.5 Özürlülük yok, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgu
1. dereceden fazla FS bulgusu- serebral 1. derecede hariç
- 2.0 Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
Bir FS 2.derecede, diğerleri 0 veya 1
- 2.5 İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
İki FS 2. derecede, diğerleri 0 veya 1
- 3.0 Bir FS orta derecede özürlülük
Bir FS 3.derecede, diğerleri 0 veya 1
Ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük
3/4 FS 2.derecede, diğerleri 0 veya 1
Tam ambulatuar hasta
- 3.5 Tam ambulatuar hasta,
Ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3 derece) ve bir ya da iki FS'de 2 derece
Veya beş FS'de 2. derece (diğerleri 0 veya 1 derece)
- 4.0 Yardımsız tam ambulatuar hasta,
Bir FS de 4 derecede ağır özürlülük (diğerleri 0 ya da 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta,
Ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük derecelerin kombinasyonu,
Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir
- 4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta,
Tam gün çalışabilir,

Bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma gereksinim duyabilir

Genellikle bir FS de 4. derceden ağır özürülük (diğerler 0 veya 1)

Ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde düşük derecelerin kombinasyonu, Yardımsız veya dinlenmeden 300 metre yürüeyebilir

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüeyebilir,

Günlük aktivitelerini (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağır özürülük

Genel olarak FS eşdeğerleri, bir FS de tek basına 5 derece (diğerleri 0 veya 1)

Ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonlar

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüeyebilir

Özürülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır

Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de tek basına 5. derece (diğerleri 0 veya 1)

Ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonlar

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüeyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir

Genel olarak FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla derecelik bozukluğun kombinasyonları

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüeyebilmek için iki taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir

FS eşdeğerleri, ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla derecelik bozukluğun kombinasyonlar

7.0 Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir;

Günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir

Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4.derece ya da daha fazla,

Çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5. derece

7.5 Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır;

Tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir;

Tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir

- Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS
- 8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı
Ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir
Günün çoğunu yatak dışında geçirebilir,
Birçok işini kendisi görebilir
Genellikle kollarını efektif olarak kullanabilir
FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceler içerir
- 8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır,
Kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir,
Bazı işlerini kendisi görebilir
FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceler içerir
- 9.0 Ümitsizce yatağa bağlı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir
FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstü olan kombinasyonlar
- 9.5 Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta,
Etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur
FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4 derece ve üstünün kombinasyonlar
- 10.0 MS'e bağlı solunum yetmezliği,
Koma veya
Durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu ölüm

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji.
- V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitte ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- V. Bilinmeyen
- X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra X eklenir

Beyin Sapı fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar (1982 revizyonuyla)

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitte yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, acı veya pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitte vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3–4 ekstremitte tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, acı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3–4 ekstremitte hafif derecede dokunma, acı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, acı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, acı ve/veya propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, acı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kaybı
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
- V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı
- V. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik)Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Hasta gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30–20/59 arasında
3. Hasta gözde geniş skotom, ya da görme alanında orta derecede azalma; ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Hasta gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100–20/200 arasında; 3. derecede artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Hasta gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az, ; 4. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci derecede artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az
- V. Bilinmeyen
- X. Temporal pallor varsa, 0–6 derecede X eklenir

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu-ağır ya da inkompetan
- V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS'e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılarınız)
- V. Bilinmeyen

EK 3:**IRLSSG Değerlendirme Ölçeği**

	a) (4)	b) (3)	c) (2)	d) (1)	e) (0)
1. Bacak veya kollarınızdaki HBS şikâyetleri hangi oranda oluyor?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
2. HBS nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
3. Hareket ettirmek HBS semptomlarını ne derecede rahatlatıyor?	Hiç rahatlatmıyor	Hafif derecede rahatlatıyor	Orta derecede rahatlatıyor	Tamamen / hemen hemen tamamen rahatlatıyor	HBS yok
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
5. HBS nedeni ile hangi şiddette yorgunluk/uykusuzluk oluyor?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
6. Genellikle HBS şikâyetleriniz hangi şiddette oluyor?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
7. HBS şikâyetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	Çok şiddetli (6-7/hafta)	Şiddetli (4-5/hf)	Orta derecede (2-3/hafta)	Hafif (1/hafta veya daha az)	Hiç olmuyor
8. HBS semptomları ne kadar sürüyor?	Çok şiddetli (8 saat veya daha fazla)	Şiddetli (3-8 saat)	Orta derecede (1-3 saat)	Hafif (1 saatten az)	Hiç olmuyor
9. HBS hangi şiddette günlük-sosyal aktivitelerinizi etkiliyor?	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
10. HBS nedeniyle ruhsal durumunuz hangi şiddette etkileniyor? (Anksiyete, depresyon, irritabilite vb)	Çok şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor

EK 4:

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDI)

Adı Soyadı:

Tarih:

Protokol No:

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (X) işareti koyunuz.

- 1- Kendimi üzgün hissetmiyorum
Kendimi üzgün hissediyorum
Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum
Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum
- 2- Gelecekte umutsuz değilim
Geleceğe umutsuz bakıyorum
Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok
Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek
- 3- Kendimi başarısız görmüyorum
Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır
Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum
Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum
- 4- Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum
Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum
Artık hiçbir şeyden gerçekten zevk alamıyorum
Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı
- 5- Kendimi suçlu hissetmiyorum
Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor
Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum
Kendimi her an için suçlu hissediyorum
- 6- Cezalandırıldığımı düşünmüyorum
Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum
Cezalandırılmayı bekliyorum
Cezalandırıldığımı hissediyorum

- 7- Kendimden hoşnudum
Kendimden pek hoşnut değilim
Kendimden hiç hoşlanmıyorum
Kendimden nefret ediyorum
- 8- Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum
Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum
Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum
Her kötü olayda kendimi suçluyorum
- 9- Kendimi öldürmek gibi düşüncelerin yok
Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam
Kendimi öldürmeyi isterdim
Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm
- 10- Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum
Eskisine göre şu sıralar daha fazla ağlıyorum
Şu sıralarda her an ağlıyorum
Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum
- 11- Her zamankinden daha sinirli değilim
Her zamankinden daha kolay sinirleniyor ve kızıyorum
Çoğu zaman sinirliyim
Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum
- 12- Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim
Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim
Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim
Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı
- 13- Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum
Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum
Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum
Artık hiç karar veremiyorum
- 14- Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum
Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum
Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum
Çok çirkin olduğumu düşünüyorum
- 15- Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum
Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor

- Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum
Hiçbir iş yapamıyorum
- 16- Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum
Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum
Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum
Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum
- 17- Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum
Eskisinden daha çabuk yoruluyorum
Şu sıralarda nerdeyse her şey beni yoruyor
Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum
- 18- İştahım eskisinden pek farklı değil
İştahım eskisi kadar iyi değil
Şu sıralarda iştahım epey kötü
Artık hiç iştahım yok
- 19- Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum
Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim
Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim
Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim
- 20- Sağlığım beni pek endişelendirmiyor
Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var
Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor
Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum
- 21- Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok
Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum
Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim
Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı

EK 5:**YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ-YŞÖ
(FATIGUE SEVERITY SCALE -FSS)**

Adı Soyadı:

Tarih:

Protokol No:

Bu ölçek yorgunluğun size olan etkisini değerlendiren bir metottur. YŞÖ, vereceğiniz cevaplar ile yorgunluğunuzun seviyesini derecelendireceğiniz bir dizi soruyu içerir. Her şıktaki farklı durumu okuyunuz ve karşısında bulunan, geçtiğimiz hafta durumunuzu tam olarak yansıtan, bu duruma katıldığınızı ya da katılmadığınızı değerlendireceğiniz 1'den 7'ye kadar olan sayılardan birini işaretleyiniz.

İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örneğin 1) bu duruma hiç uymadığınızı, yüksek bir değer ise (örneğin 7) oldukça uyduğunuzu ifade etmektedir.

Her soru için sadece bir sayıyı (0 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

Geçen hafta boyunca, gördüm ki;

	Katılmıyorm			Katılıyorum			
1-Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	1	2	3	4	5	6	7
2-Egzersiz beni yoruyor	1	2	3	4	5	6	7
3-Çok kolay yoruluyorum	1	2	3	4	5	6	7
4- Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani oluyor	1	2	3	4	5	6	7
5- Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	1	2	3	4	5	6	7
6- Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel	1	2	3	4	5	6	7
7- Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmak	1	2	3	4	5	6	7
8- Yorgunluk beni engelleyen 3 şikâyetimden biri halinde olmakta	1	2	3	4	5	6	7
9- Yorgunluk isimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7