



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HUZURSUZ BACAK SENDROMU HASTALARINDA  
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN  
NÖROFİZYOLOJİK VE NÖROPSİKOLOJİK OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu ERAY**

**Antalya, 2013**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HUZURSUZ BACAK SENDROMU HASTALARINDA  
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN  
NÖROFİZYOLOJİK VE NÖROPSİKOLOJİK OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu ERAY**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ferah KIZILAY**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca eğitimimi tamamlamam için özveriyle bana destek olan değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım ve yardımcı personele, tezimde emeği geçen sayın Yrd.Doç.Dr. Ebru Barçın'a, benden yardımlarını asla esirgemeyen sevgili tez danışmanım Doç.Dr. Ferah Kızılay'a ve tezimin istatistik analizini yapmasının yanı sıra her zaman ve her yerde yanımda olup elimi tutan biricik eşim Oktay Eray'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa :

|                                                          |            |
|----------------------------------------------------------|------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                    | <b>iv</b>  |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                   | <b>vi</b>  |
| <b>Çizelgeler Dizini</b>                                 | <b>vii</b> |
| <br>                                                     |            |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                  | <b>1</b>   |
| <br>                                                     |            |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                 | <b>3</b>   |
| 2.1. Huzursuz Bacak Sendromu                             | 3          |
| 2.1.1. Tanım ve tarihçe                                  | 3          |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                                     | 3          |
| 2.1.3. Etyopatogenez                                     | 4          |
| 2.1.3.1. Primer HBS                                      | 4          |
| 2.1.3.2. Sekonder HBS                                    | 6          |
| 2.1.4. Klinik özellikler                                 | 10         |
| 2.1.5. Tanı                                              | 11         |
| 2.1.6. Ayırıcı tanı                                      | 13         |
| 2.1.7. Tedavi                                            | 15         |
| 2.2. Nöropsikolojik Testler                              | 19         |
| 2.2.1. Mini mental durum testi                           | 19         |
| 2.2.2. Verbal akıcılık testi                             | 20         |
| 2.2.3. İz sürme testi                                    | 20         |
| 2.2.4. Çizgi yönünü belirleme testi                      | 20         |
| 2.2.5. Sayı menzili testi                                | 20         |
| 2.2.6. Wisconsin kart eşleştirme testi                   | 21         |
| 2.2.7. Renkli progresif matrisler testi                  | 21         |
| 2.3. Nörofizyolojik Testler                              | 21         |
| 2.3.1. P300                                              | 21         |
| 2.3.2. Uyumsuzluk negativitesi (Mismatch Negativity-MMN) | 23         |
| <br>                                                     |            |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                | <b>24</b>  |
| 3.1. Örneklem                                            | 24         |
| 3.1.1. Dahil edilme kriterleri                           | 24         |
| 3.1.2. Hariç tutulma kriterleri                          | 24         |
| 3.2. Çalışmanın seyri                                    | 24         |
| 3.3. Veri Toplama Araçları                               | 25         |
| 3.3.1. Nöropsikolojik testler                            | 25         |
| 3.3.2. Nörofizyolojik testler                            | 27         |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme                         | 28         |

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| <b>4. BULGULAR</b>                      | <b>29</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                      | <b>34</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>             | <b>37</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                          | <b>38</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                      | <b>39</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                     | <b>40</b> |
| <b>10. EKLER</b>                        | <b>49</b> |
| Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu         | 49        |
| Ek 2. Kontrol Değerlendirme Formu       | 50        |
| Ek 3. Mini Mental Durum Testi           | 51        |
| Ek 4. Verbal Akıcılık Testi             | 52        |
| Ek 5. İz Sürme Testi – A                | 53        |
| Ek 6. İz Sürme Testi – B                | 54        |
| Ek 7. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi | 55        |
| Ek 8. Sayı Menzili Testi                | 56        |
| Ek 9. Wisconsin Kart Eşleme Testi       | 57        |
| Ek 10. Renkli Progresif Matrisler Testi | 58        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|               |                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CPMT</b>   | Renkli Progresif Matrisler Testi (Coloured Progressive Matrices Test)                                         |
| <b>ÇYBT</b>   | Çizgi Yönünü Belirleme Testi                                                                                  |
| <b>DEHB</b>   | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu                                                                      |
| <b>DMT1</b>   | İki Değerli Metal Taşıyıcı 1                                                                                  |
| <b>EEG</b>    | Elektroensefalografi                                                                                          |
| <b>EMG</b>    | Elektromiyografi                                                                                              |
| <b>HBS</b>    | Huzursuz bacak sendromu                                                                                       |
| <b>IRLSSG</b> | Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu<br>(International Restless Legs Syndrome Study Group)      |
| <b>IRP1</b>   | Demir Düzenleyici Protein 1                                                                                   |
| <b>İST</b>    | İz Sürme Testi                                                                                                |
| <b>JHRLSS</b> | Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (Johns Hopkins<br>Restless Legs Severity Scale)                 |
| <b>MMN</b>    | Uyumsuzluk Negativitesi (Mismatch Negativity)                                                                 |
| <b>MMSE</b>   | Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination)                                                       |
| <b>NOS1</b>   | Nöronal Nitrik Oksit Sentaz                                                                                   |
| <b>OİEP</b>   | Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller                                                                           |
| <b>PET</b>    | Pozitron Emisyon Tomografisi                                                                                  |
| <b>PH</b>     | Parkinson Hastalığı                                                                                           |
| <b>REST</b>   | HBS Epidemiyolojisi, Semptomları ve Tedavisi (Restless legs<br>syndrome Epidemiology, Symptoms and Treatment) |
| <b>RSPM</b>   | Raven Standart Progresif Matrisler testi                                                                      |

|              |                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>SDBY</b>  | Son Dönem Böbrek Yetmezliği                                   |
| <b>SMT</b>   | Sayı Menzili Testi                                            |
| <b>SPECT</b> | Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi                      |
| <b>SPSS</b>  | Statistical Package for the Social Sciences                   |
| <b>SSRI</b>  | Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü                       |
| <b>UPBH</b>  | Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri                            |
| <b>WCST</b>  | Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (Wisconsin Card Sorting Test) |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>           | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------|---------------------|
| <b>4.1.</b> MMN trase örneği  | <b>32</b>           |
| <b>4.2.</b> P300 trase örneği | <b>32</b>           |



## ÇİZELGELER DİZİNİ

| <b><u>Çizelge</u></b>                              | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Sekonder HBS nedenleri                        | 12                  |
| 2.2. HBS için temel tanı kriterleri                | 13                  |
| 2.3. HBS'yi destekleyici klinik özellikler         | 13                  |
| 2.4. HBS ayırıcı tanısı                            | 13                  |
| 3.1. Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği | 25                  |
| 4.1. Deneklerin demografik özellikleri             | 29                  |
| 4.2. Nöropsikojik test sonuçları                   | 29                  |
| 4.3. P300 sonuçları                                | 30                  |
| 4.4. MMN sonuçları                                 | 31                  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) bacaklarda hoş olmayan ve rahatsız edici bir hisle birlikte bacakları hareket ettirme isteğine sebep olan, bacakları hareket ettirmekle semptomlarda tamamen veya kısmen rahatlama ve istirahatle ve gece semptomlarda kötüleşmeyle karakterize sensorimotor nörolojik bir bozukluktur [1,2]. İlk olarak 1683 yılında Thomas Wills tarafından tanımlanmış [3] ve ilk vaka serisi 1945'te Ekbohm tarafından bildirilmiş [4] olsa da, hastalık tanı kriterleri ilk kez 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group-IRLSSG) adına Walter ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda yayınlanmıştır [2].

HBS çoğu vakada primer (idiopatik) olarak ortaya çıkmakta, ancak birçok medikal duruma bağlı olarak ortaya çıkan sekonder (semptomatik) grup da oldukça sık görülmektedir [5]. Primer HBS'nin sebebi bilinmese de özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda otozomal dominant geçiş söz konusudur [6]. HBS'nin sekonder olarak en sık sebepleri arasında demir eksikliği [7,8], üremi [9], diyabetik polinöropati [10], gebelik [11], antidepresan kullanımı [12] gibi daha birçok durum bulunmaktadır.

Patofizyolojide ise dopamin metabolizmasındaki disfonksiyonun rol aldığı öne sürülmektedir ve tedavide dopaminerjik ajanlara olumlu yanıtın olması da bu durumu desteklemektedir [13].

HBS'nin uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir [14,15,16]. Son çalışmalarda HBS hastalarında "kognitif defisit" varlığı da ileri sürülmektedir, ancak bu konuyla ilgili henüz bir görüş birliği yoktur [17,18,19]. Pearson ve arkadaşları HBS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle prefrontal korteks fonksiyonlarının etkilendiği bir kognitif defisit varlığını bildirmişlerdir [17]. HBS hastalarının uyku sınırlı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise hasta grubu prefrontal fonksiyon testlerinde kontrollere göre daha iyi bir performans göstermişlerdir [18].

Bu çalışmanın amacı da HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını ve

eğer kognitif disfonksiyon saptanırsa kullanılan nöropsikolojik testlerle elektrofizyolojik testlerin korelasyonunu araştırmaktır.

Çalışmamızda nöroloji polikliniğine başvuran ve primer sekonder ayrımı yapılmaksızın HBS tanısı alan hastaların nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 ve uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity-MMN) kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapılarak bu grup hastalar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş normal kontrollerle karşılaştırılmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili hem nöropsikolojik testler hem de elektrofizyolojik testlerin bir arada kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Tez çalışması bu konudaki literatüre katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Huzursuz Bacak Sendromu**

#### **2.1.1. Tanım ve tarihçe**

HBS ilk olarak 1683 yılında Thomas Willis tarafından “bazılarında yatariken ve uykudayken kollarda ve bacaklarda görülen sıçramalar ve tendonlarda kontraksiyon ve bundan dolayı oluşan büyük bir huzursuzluk, uzuvlarda atmalar, uyku bozukluğu ve büyük bir ızdıraba neden olan durum” şeklinde tanımlanmış [3] ve on dokuzcu yüzyılda Almanya’da Wittmaack tarafından da “anxietas tibiae” olarak adlandırılmıştır [20]. Bu tarihten itibaren bu konu üzerine eğilen ve “huzursuz bacak” terimini ilk kez kullanan İsveçli nörolog Ekbom olmuştur [4]. Yarım yüzyıl kadar sonra, yeni kurulan IRLSSG; sıklıkla uyku bozukluğuna neden olan bu sensorimotor bozukluk için daha standardize bir tanı koymayı sağlayan bir dizi kriter önermiş ve yayınlanmıştır [2].

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Literatürde HBS’nin görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak bildirilen oranlar %5-15 arasındadır, ancak prevalans oranları incelenen popülasyon, dahil edilen semptom şiddeti ve hastalık etyolojisine göre değişmektedir [21,22,23].

HBS standart tanı kriterlerinin kullanıldığı bir popülasyon çalışmasında, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’nın beş ülkesinden (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere) 18 yaş üstü 15.391 kişi değerlendirilmiş ve herhangi bir sıklıktaki HBS semptomları olan kişi oranı %7,2, semptomları haftada en az iki kez ortaya çıkan ve orta veya ağır şiddette sıkıntısı olan kişi oranı %2,7, HBS prevalansı erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık iki kat daha yüksek ve HBS prevalansında 79 yaşa kadar yaşla artış ve sonrasında azalma bildirilmiştir [24]. Başka bir çalışmada da HBS (ayda beş veya daha fazla gece semptom varlığı) prevalansının yaşla arttığı saptanmıştır, oranlar 18-29 yaş arası %3, 30-79 yaş arası %10 ve 80 üzeri %19 olarak bildirilmiştir [25].

HBS sıklığı yaşla birlikte artsa da, çocuklarda da görülebilir. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan büyük bir nüfus tabanlı internet anket

alışmasında 8-17 yaşı arası çocuklarda kesin HBS prevalansı yaklaşık %2 saptanmıştır. Haftada 2 veya daha fazla kez ortaya çıkan, orta derecede şiddetli ya da sıkıntı verici HBS semptomu varlığı; 8-11 yaşı arası çocuklarda %0,5 ve 12-17 yaşı arası çocuklarda %1 olarak bulunmuştur. HBS olan çocukların ailelerinin %70'inden fazlasında, HBS semptomu olan en az bir ebeveyn bildirilmiştir [26]. Walters ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %45'inde ilk semptomların 20 yaşından önce ortaya çıktığı belirtilmiştir [27]. Montplaisir ve arkadaşları ise HBS semptomlarının ortalama başlangıç yaşını 27 olarak bildirmiş ve hastaların %13'ünde semptomların 10 yaşından önce ortaya çıktığına dikkat çekmişlerdir [28].

Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz ırk üzerine odaklı çalışmalardaki HBS prevelans oranları; yaşı ve cinsiyet farkları göz ardı edildiğinde yaklaşık %5-15 iken [25,29,30,31], bu oran Asya toplumlarında daha düşüktür [32,33]. IRLSSG kriterlerine dayanarak taranan Singapur'daki iki farklı örneklem alanında HBS prevalansı sırasıyla %0.6 ve %0.1 saptanmıştır [33]. Hindistan'da yapılan ilk HBS prevalansı çalışmasında, Rangarajan ve arkadaşları HBS prevalansını %2.1 olarak bildirilmişlerdir [34].

HBS görülme sıklığı açısından kadın erkek oranına bakılacak olursa birçok çalışmada kadın hasta sayısının daha çok olduğu görülmektedir [25,32]. HBS prevalansı üzerine yapılan REST (HBS Epidemiyolojisi, Semptomları ve Tedavisi-Restless legs syndrome Epidemiology, Symptoms, and Treatment) alışmasında da HBS prevalansı kadınlarda erkeklerin iki katı olarak bildirilmiştir [24].

### **2.1.3. Etyopatogeneze**

Primer HBS vakalarının çoğu idiyopatik gibi görünse de HBS patofizyolojisini anlamada önemli gelişmeler olmuştur; sekonder HBS etyolojisinde ise demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği ve gebelik gibi altta yatan birçok tıbbi durumla karşılaşılır [35].

#### **2.1.3.1. Primer HBS**

HBS hastalarının yüzde kırkında dominant kalıtıma bağlı pozitif bir aile ykws olması bu hastalığın genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir [28]. Bir ikiz çalışmasında 12 monozigot ikizden 10 çiftinde başlangıç yaşı ve semptom şiddetti farklı olsa da HBS saptanmıştır [36]. Desai ve arkadaşlarının ikiz çalışmasında da 933

monozygot ve 1004 dizyot ikiz çiftler halinde HBS semptomları açısından değerlendirilmiş, konkordans oranları sırasıyla %61 ve %45 olarak bulunmuş ve kalıtım derecesi %54 olarak hesaplanmıştır [37].

Moleküler düzeyde bakıldığında HBS için 8 lokus gösterilmiştir. Bunlardan beşi (12q13-23, 14q13-21, 9p24-22, 2q33 ve 20p13) model tabanlı bağlantı analizi ile tespit edilmiş ve bir genom çapı ilişkilendirme çalışmasında da HBS ile ilişkili üç gen bölgesi (6p21.2, 2p 14 ve 15q23) tanımlanmıştır [38,39]. Başka bir genom çapı ilişkilendirme çalışmasındaysa HBS'nin patolojik genetik hipotezi için önerilen MEIS1 (2p), LBXCOR1/MAP2K5 (15q), BTBD9 (6p), nöronal nitrik oksit sentaz (NOS1) (12q) ve protein tirozin fosfataz reseptör tipi delta (9p) genlerinin intronik veya intergenetik bölgeleri içinde varyasyonlar tanımlanmıştır [40]. HBS'deki bu varyasyonların ilişkisi, Yang ve arkadaşları tarafından yapılan toplum tabanlı ve aile tabanlı vaka kontrol çalışmasında konfirme edilmiştir [41]. Sekonder HBS'de genetik temel ilişkisini araştıran ilk çalışmada Schormair ve arkadaşları ilginç olarak idiopatik HBS dışında, son dönem böbrek yetmezliği olan HBS hastalarında da MEIS1 ve BTBD9 gen varyasyonlarını göstermişlerdir [42].

HBS olan hastalarda azalmış motor korteks inhibisyonu, spinal fleksör refleksi hiperaktivitesi ve beyinsapı refleksi anormallikleri dahil olmak üzere birçok nörofizyolojik değişiklik saptanmıştır ancak bu değişikliklerin önemi henüz belirsizdir [43].

Dopaminerjik hipofonksiyon ilk kez 1982 yılında Dr. Şevket Akpınar tarafından L-Dopa tedavisi ile HBS semptomlarının ortadan kalktığına gösterilmesi ile gündeme gelmiş ve bu buluş gerek patofizyoloji gerekse nörofarmakolojiye yönelik çalışmalarda yeni bir çığır açmıştır [44]. Beyin dopamin metabolizmasıyla ilgili çalışmalar HBS'nin santral sinir sistemi kökenli olduğunu öne sürmektedir. Bir hipotez olarak spinal kordun dopamin kaynağı olan hipotalamik dopaminerjik hücre disfonksiyonu sonucu HBS ortaya çıktığı ileri sürülmektedir [45]. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan fonksiyonel görüntülemelerden elde edilen veriler de çelişkilidir; kontrol grubuna göre HBS hastalarında bazal ganglionlardaki dopamin reseptör bağlanması ve 18F-Dopa alımının azaldığı [46,47], arttığı [48] ve değişmediğinin [49] gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, A11-A14 çekirdeklerinden orijin alan diensefalospinal dopaminerjik yolak dopaminerjik disfonksiyonun potansiyel

anatomik bölgesi olarak kabul edilir. Bu sitemin hipotalamusun sirkadiyen kontrol merkezlerine yakınlığı HBS'deki sirkadiyen paterninin nedeni olabilir [35].

Diğer nörotransmitterlerin HBS'deki rolüne bakılacak olursa, Allen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken başlangıçlı HBS grubunda beyin omurilik sıvısında hipokretin düzeylerinde bir artış olduğu belirlenmiştir ve bu çalışma erken ve geç başlangıçlı HBS hastaları arasındaki anlamlı farkın gösterildiği ilk çalışmadır [50]. Hipokretinler hipotalamus tarafından üretilen ve normal uyku siklusu kontrolü için gerekli olan nöropeptidlerdir [51]. Stiasny-Kolster ve arkadaşları tarafından yapılan konuyla ilgili başka bir çalışmada ise erken ve geç başlangıçlı HBS ile hasta ve kontrol grupları arasında hipokretin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır [52].

#### **2.1.3.2. Sekonder HBS**

Bazı HBS hastalarında semptomlar başka bir hastalık süreci, geçici bir bozukluk veya madde / ilaç kullanımına sekonder olarak ortaya çıkar. Sekonder HBS'nin birçok nedeni vardır [53].

#### **Demir eksikliği**

Demir eksikliği bu hastalıkla ilgili bildirilen ilk yayınlardan bu yana HBS'nin olası bir nedeni olarak kabul edilmiştir [54]. Nordlander üç hastada ilk kez HBS ve anemi bildirmiş ve yine HBS ve demir eksikliği anemisi olan 10 olguda intravenöz demir tedavisi ile sadece birkaç enjeksiyondan sonra dahi bacaklardaki elektriklenme hissinin durdurduğunu saptamıştır [55]. 18 erişkin HBS hastasının 18 kontrol vakasıyla eşleştirildiği bir çalışmada serum ferritin konsantrasyonu HBS hastalarında anlamlı derecede düşük bulunmuş (ortalama 33 mcg/L'e karşı 59 mcg/L;  $p<0.01$ ) ve semptom şiddeti ile ters korelasyon saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki hemoglobin konsantrasyonlarının yakın olmasına rağmen, iki ay boyunca demir sülfat ile tedavi edilen 15 hastanın 14'ünde HBS belirtileri azalmıştır [7]. Başka bir çalışmada, HBS hastalarında yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha düşük bir beyin omurilik sıvısı ferritin konsantrasyonu ve daha yüksek bir beyin omurilik sıvısı transferin konsantrasyonu saptanmış olup iki grup arasında serum ferritin ve transferrin düzeylerinde hiçbir fark bulunamamıştır [56].

Az sayıda HBS hastasıyla yapılan beyin demir konsantrasyonu ölçümüne dayalı bir MRG çalışmasında substantia nigra'da önemli ölçüde indirgenmiş demir saptanmıştır [57]. Başka bir çalışma, kontroller ile karşılaştırıldığında, HBS hastalarında mikrovasküler yatakta transferin reseptör ekspresyonunda azalmaya bağlı olarak rölatif beyin demir eksikliğiyle birlikte kan-beyin bariyeri ara yüzü bölgesinde beyin demir alımında temel farklılıklar olduğunu düşündüren demir yönetim protein profilindeki değişiklikleri ortaya koymaktadır [58]. Nöropatolojik çalışmalarda HBS hastalarının substantia nigra neuromelanin hücrelerinde demir yetersizliği saptanması, demir yönetim protein düzeylerinde değişim olduğunu düşündürmektedir [59,60]. Kantitatif analizlerde kontrollerle karşılaştırıldığında ferritin, divalent metal taşıyıcı 1 (DMT1), ferroportin, transferrin reseptör ve demir düzenleyici protein 1 (IRP1) düzeylerinde azalma gösterilmiştir [60].

Demir metabolizmasıyla ilgili olarak yukarıda bahsedilen çalışmalar, beyinde demir eksikliğinin HBS patofizyolojisinde yeri olduğunun kanıtı olmakla birlikte demir dopamin ilişkisinin de önemini vurgulamak gerekmektedir. Demir dopamin sentezi için hız sınırlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür, bu nedenle demir eksikliğinde dopamin sentezi bozulur. Ayrıca tirozin hidroksilaz aktivitesinin sirkadien bir patern göstermesi HBS semptomlarının gece kötüleşmesini açıklayabilmektedir [61].

### **İnflamasyon ve immün mekanizmalar**

HBS'de ince bağırsak bakteri aşırı üremesi prevalansında artış bildirilen çalışmalar olduğundan ve enfeksiyon hastalıklarından HIV, streptokok, mikoplazma, borrelia ve hepatit C enfeksiyonu ve konnektif doku hastalıklarından sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromunda HBS varlığı, vaka bildirimi şeklinde sunulduğundan inflamasyon ve immün disfonksiyonun HBS patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Yine sistemik inflamasyon, immün değişiklikler ve ince bağırsak bakteri aşırı üremesine bağlı ortaya çıkan gastrointestinal hastalıklardan Crohn hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı da HBS ile ilişkilidir. Peptid yapılı bir hormon olan hepsidin düzeylerindeki artışın da santral sinir sistemindeki HBS ile ilişkili olan demir eksikliğini tetikleyebildiği öne sürülmektedir. Hepsidin primer demir düzenleyici hormondur ve inflamasyona bağlı olarak karaciğerde demir depolarında artışa sebep olarak up-regülayona uğrar, hepsidin



hücrelerden dolaşıma demir veren ferroportin ile bağlanır ve degradasyon olur, bu durum hastalarda BOS'ta azalmış demir düzeylerini açıklayan sistemik demir eksikliğine sebep olmaktadır [62].

### **Son dönem böbrek yetmezliği**

HBS ile son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve üremi arasında bir ilişki olduğu ilk kez Callaghan tarafından tanımlanmıştır [63]. HBS diyaliz hastalarında %6-62 arasında değişen bir prevelans oranıyla sık görülmektedir [64,65]. Bir çalışmada düşük doz eritropetin tedavisi alan hemodiyaliz hastalarında HBS'nin önemli oranda azaldığı bildirildiği için aneminin bu vakalardaki HBS patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir [66]. Başka bir çalışmada da diyaliz hastalarında intravenöz demir tedavisiyle HBS semptomlarında geçici süreyle düzelme gösterilmiştir [67]. Üçüncü bir çalışmada ise HBS'si olan 136 diyaliz hastasında serum hemoglobin değerleri normalken düşük serum paratiroid düzeyleri saptanmıştır [68]. HBS ile ilgili semptomları olan birçok hastanın üremisi diyalizle tedavi edilse de semptomları yönetmek zordur, HBS diyaliz tedavisi öncesi ve sonrasında ortaya çıkmakta fakat renal transplantasyon sonrası iyileşebilmektedir [69].

### **Diabetes Mellitus**

HBS'nin diyabetik nöropatinin önemli bir özelliği [10,70] ve tip 2 diyabetin de HBS ortaya çıkması için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [71]. HBS ve nöropatiye bağlı diğer duyuşal semptomlar başarılı bir pankreas-böbrek transplantasyonunu takiben genellikle iyileşmektedir [72].

### **Gebelik**

Gebelik HBS ortaya çıkması ya da kötüleşmesi için bir risk faktörü gibi görünmektedir [4,11,73]. Tek merkezden başvuran 606 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, HBS tanısı IRLSSG kriterleri ile belirlenmiş ve bu gruptaki kadınların gebelik öncesi HBS prevelansı %9,9 iken, gebelik sırasında %26,6'ya yükselmiştir [11]. Gebelikte HBS sıklığındaki artışın nedeni belli değildir, ancak olası nedenler demir eksikliği, folat eksikliği ve hormonal değişikliklerdir [11,74].

### **Romatolojik hastalıklar**

HBS ve romatolojik hastalık ilişkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada, HBS sıklığı osteoartrit veya seronegatif artropatisi olan kontrollerde %4 iken, romatoid artritli hastaların %25'inde saptanmış ve daha fazla hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [75]. Sjögren sendromu [76] ve sistemik lupus eritematosus [77] tanılı hastalarda HBS prevalansı sırasıyla %24 ve %37,5 ile beklenenden daha yüksek bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da fibromiyaljisi olan 135 hastanın %42'sinde HBS saptanmıştır [78]. Buna karşın özelleşmiş bir nöroloji kliniğinde 68 HBS tanılı hastada klinik romatolojik hastalıkla ilgili hiçbir kanıt bulunamamış ve sadece dört hastanın romatizmal hastalık için serolojisi pozitif saptanmıştır [79].

### **Venöz yetmezlik**

Variköz venler ve kronik venöz yetmezlik tedavisinin bazı HBS hastalarında yararlı olabilmesi nedeniyle varisler ve HBS ilişkilendirilebilir. Kanter, varis için tedavi planlanan 1397 hastanın 312'sinde tarama anketi ve görüşmeyle HBS belirtileri olduğunu saptanmış, 113'üne skleroterapi uygulamış ve hastaların %98'i işlem sonrası HBS semptomlarında rahatlama bildirmişlerdir. 2 yıllık takipte bu durum %72'sinde korunmuştur [80].

### **Parkinson hastalığı**

HBS ve Parkinson hastalığının (PH) dopaminerjik nörotransmitter sistemindeki bozuklukları içeren ortak bir mekanizmayla ortaya çıktıkları düşünülmektedir, ancak PH ve HBS ile ilgili etyolojik ve patofizyolojik bilgiler hale sınırlıdır [81]. Her iki hastalığın da bozulmuş bir dopaminerjik sistem nedeniyle akatizi ve nokturnal motor fluktuasyonlar göstermesi, dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermeleri, belirgin uyku bozukluğu sebebi olmaları, ileri yaşla birlikte artan prevalans ve kronik progresif seyirleri gibi birçok ortak özellikleri mevcuttur [82]. Patofizyolojilerindeki benzerliğe rağmen bu iki hastalık arasındaki ilişki üzerine odaklanan az sayıda çalışma mevcut olup bunlar da insidans çalışmalarıdır. Krishnan ve arkadaşlarının 126 Parkinson hastası ve 128 yaşıt sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada PH'da HBS görülme oranı %7.9 iken sağlıklı kontrollerde bu oran %0.8 saptanmıştır [83]. Ondo ve arkadaşlarının çalışmasında 308 Parkinson hastası değerlendirilmiş ve HBS görülme

oranı %20.8 bulunmuştur [84]. Bu yüksek oranlara karşın Tan'ın Singapur'da 125 Parkinson hastası üzerinde yaptığı araştırmasında, hastalarda motor huzursuzluk oranının %15,2 ile yüksek olmasına rağmen sadece bir (%0.8) hastada HBS benzeri semptomlar saptanmıştır ve bu oran Asya popülasyonundaki HBS görülme oranı ile örtüşmektedir. Bu çalışmadaki hiçbir hasta HBS için IRLSSG tanı kriterlerini karşılayamamıştır [85]. PH'da HBS sıklığının bu kadar farklı oranlarda bulunmasının mantıklı açıklamalarından biri levodopa tedavisine bağlı wearing-off epizodlarında hoş olmayan duyular ve bacakları hareket ettirme dürtüsü gibi HBS benzeri semptomların görülmesidir [86].

#### **2.1.4. Klinik özellikler**

Huzursuz bacak sendromu en sık diz ve ayak bileği arasında lokalize, alt ekstremitelerde hoş olmayan ürperme veya karıncalanma gibi hislerle karakterizedir. Bu duyular uylukta ve bazen ayaklarda hissedilebilir. Semptomlar tek taraflı olabilir ama genellikle iki taraflı ve simetriktr. Kollar da hastalığa dahil olabilir, ancak semptomlar sıklıkla alt ekstremitelerde daha şiddetlidir [53]. Bazı hastalarda belirgin semptom ağrıdır ve sendroma kronik ağrı problemi gibi yanlış bir tanı konulabilir [87].

Bu rahatsızlık verici hisler, sadece bacaklar herhangi bir süre için istirahate alındığında ortaya çıkar ve tipik olarak hareket etmekle rahatlar. Hastalar bacaklarını hareket ettirmek için neredeyse dayanılmaz bir dürtü yaşadıklarını ve bu sıkıntıdan kurtulmak amacıyla yürümeleri gerektiğini belirtmektedirler. HBS semptomları örneğin tren veya uçak yolculuğu sırasında, sinema ya da tiyatrodan çok şiddetlidir. Şikayetler özellikle akşam geç saatlerde hasta yatağa girdiğinde sıkıntı yaratır. Semptomlar saatlerce sürebilir ama ara vererek de devam edebilir ve bazı şanssız hastalarda sabah 3:00, 4:00 veya 05:00'a kadar sebat eder. Hastaların rahatlamak için genellikle birçok kez kalkıp yürümeleri gerekir ve bu durum hem hasta hem de uyku partneri için uykusuzluk gibi ciddi bir sonuç doğurur [53].

Klinik deneyimler şiddetli HBS'nin bir kez başladığında genellikle ömür boyu tedavi gerektiren progresif bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Klinik seyirdeki farklılıklar remisyon dönemleriyle birlikte, genç erişkinlerde özellikle sık görülür [87].

HBS sıklıkla ayak parmak dorsifleksiyonu veya yelpazelenme hareketi, ayak bileği, diz ve kalça fleksiyonu gibi “Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri” (UPBH) olarak adlandırılan alt ekstremitelerde istemsiz, ritmik kas hareketleriyle ilişkilidir [53], bu hareketler hastalarının %80’den fazlasında görülür ve genellikle polisomnografi sırasında elektromiyografi (EMG) ile kaydedilir [6,88]. Her hareket yaklaşık 0,5-5 saniye sürer ve 20-40 saniyede bir tekrarlanır. UPBH birkaç dakikadan bir saate kadar sürebilen kümelenmiş epizodlar halinde ortaya çıkar. Genel olarak, bu epizodlar gecenin ilk yarısında daha çoktur ve yoğun hareketler arousal nedeni olabilir [89]. UPBH genellikle otonomik aktivite artışı ile ilişkilidir ve kan basıncında artış da eşlik edebilir [53].

HBS önemli bir insomnia nedenidir ve uyku bozukluğu HBS hastalarını konsültasyona getiren sık bir yakınmadır [24]. Uyku yapısı hem HBS’ye bağlı uykunun başlatılması ve sürdürülmesindeki sorunlar hem de UPBH nedeniyle ortaya çıkan mikroarousallar sonucu bozulabilmektedir. İnsomnia ve HBS’nin de sağlık, ruhsal durum, üretkenlik, güvenlik ve genel yaşam kalitesi üzerinde yaygın olarak kısa ve uzun vadeli etkileri olmaktadır [53].

#### **2.1.5. Tanı**

HBS tanısı öncelikle dikkatli bir klinik öykü ve detaylı bir fizik ve nörolojik muayeneye dayanmaktadır. Henüz HBS tanısını teyit edebilecek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Fizik muayene semptomatik (sekonder) HBS olan ve komorbid hastalığı bulunan hastalar dışında genellikle normaldir [53]. Sekonder HBS ileri yaşlarda görülür ve özellikle HBS semptomlarını taklit edebilen nörolojik durumların varlığında tanı koymak zorlaşır. Çizelge 2.1’de sekonder HBS’nin sık karşılaşılan nedenleri listelenmektedir [35].

**Çizelge 2.1.** Sekonder HBS nedenleri [35].

| Sekonder HBS nedenleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Gebelik</li><li>• Demir eksikliği anemisi</li><li>• Venöz yetmezlik</li><li>• Multipl skleroz</li><li>• Parkinsonizm</li><li>• Romatoid artrit</li><li>• Diyabet</li><li>• Polinöropatiler</li><li>• Alkol kötüye kullanımı</li><li>• Amyotrofik lateral skleroz</li><li>• Vitamin eksiklikleri</li><li>• Spinal stenoz</li><li>• Aşırı kafein ve çikolata alımı</li><li>• Lumbosakral radikülopati</li><li>• Akut spinal kord lezyonları</li><li>• Hipoglisemi</li><li>• Hipotiroidi</li><li>• İlaçlar (trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörü -SSRI- olan antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, beta blokerler ve lityum)</li><li>• Obezite</li></ul> |

Standart klinik tanı kriterleri IRLSSG tarafından ilk kez 1995 yılında sunulmuş [2] ve 2002 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri toplantısında IRLSSG üyeleri ve epidemiyoloji ile anket ve ölçek tasarımı uzmanları tarafından revize edilerek 2003 yılında yayınlanmıştır [1]. Dört temel tanı kriteri (Çizelge 2.2) mevcuttur ve kesin tanı için tüm kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Ayrıca HBS ayırıcı tanısında kesinlikle faydalı olan ancak tanı için tamamen gerekli olmayan üç destekleyici kriter (Çizelge 2.3) daha bulunmaktadır [53].

**Çizelge 2.2.** HBS için temel tanı kriterleri [1].

| HBS için temel tanı kriterleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bacaklarda hoş olmayan ve rahatsız edici his ile birlikte olan hareket etme isteği (Bazen hareket etme isteği rahatsız edici hisler eşlik etmeden de var olabilir ve bazen bacaklara ek olarak kollar ve diğer vücut bölgelerinde de olabilir)</li><li>2. Hareket etme isteği veya hoş olmayan hisler; yatma ya da oturma gibi hareketsizlik veya istirahat dönemlerinde başlar veya kötüleşir</li><li>3. Hareket etme isteği veya hoş olmayan hisler, yürüme ve gerinme gibi hareketlerle en azından hareket devam ettiği sürece kısmen ya da tamamen rahatlar</li><li>4. Hareket etme isteği veya hoş olmayan hisler, akşam veya gece ortaya çıkar ya da gündüze göre kötüleşir (semptomlar çok şiddetli ise geceleri kötüleşme belirgin olmayabilir, fakat hastalığın önceki dönemlerinde bu kriter mutlaka olmalıdır)</li></ol> |

**Çizelge 2.3.** HBS’yi destekleyici klinik özellikler [1].

| HBS’yi destekleyici klinik özellikler                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Aile öyküsü</li><li>2. Dopaminerjik tedaviye yanıt</li><li>3. Periyodik ekstremitte hareketleri (uyanıklık veya uykuda)</li></ol> |

#### 2.1.6. Ayırıcı tanı

HBS’nin dört temel tanı kriterini karşılamayan ancak HBS’ye benzeyen birkaç durum söz konusudur (Çizelge 2.4) [53]. Aşağıda bu durumlara değinilecektir.

**Çizelge 2.4.** HBS ayırıcı tanısı [53].

| HBS ayırıcı tanısı                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Akatizi</li><li>• Nokturnal bacak krampları</li><li>• Periferik nöropati</li><li>• Lumbosakral radikülopati</li><li>• Ağrılı bacak ve hareketli ayak parmağı sendromu</li><li>• Büyüme ağrıları</li><li>• Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)</li></ul> |

Akatizi fenotiyazin grubu antipsikotik ilaçlar ve SSRI olan antidepresanların sık görülen bir yan etkisidir. Akatizi (Yunanca "oturmak yok") bacaklara lokalize sübjektif bir rahatsızlık ile ilişkilendirilmemiş daha sabit ve jeneralize bir motor huzursuzluk hissidir. Akatizinin aksine, HBS bir sirkadiyen ritme sahiptir ve genellikle parestezi ve uyanma esnasında miyoklonik jerkler eşlik eder [90].

Noktürnal bacak krampları genellikle baldır kaslarında tekrarlayıcı ve ağrılı kasılmalar şeklinde meydana gelir ve şiddetli uykusuzluğa yol açabilir. Kramplar izometrik olabilir ya da ayağın aşırı plantar fleksiyonu gibi bir bacak hareketiyle ortaya çıkabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. HBS’de ağrı ve görünür kas krampları olmamasına rağmen, çalışmalar ayırıcı tanıda zorluk çekildiğini göstermişlerdir [91].

HBS periferik nöropati veya radikülopati nedeniyle tetiklenebilir olsa da, bu hastalıklar arasında bir ayırım yapılmalıdır. Saf periferik nöropati ve radikülopatili hastaların bacak huzursuzluklarını gidermek için hareket etmek gibi zorunlu bir ihtiyaçları yoktur ve semptomlar tutarlı bir şekilde istirahatte veya geceleyin kötüleşmez [87].

Ağrılı bacak ve hareketli ayak parmağı sendromu ayak parmaklarının istem dışı, spontan fleksiyonu ve ekstansiyonu ile karakterize çoğunlukla travmaya sekonder gelişen omurilik veya kauda ekuina ya da kök lezyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan bir sendromdur [53].

Klinik pratikte hastaların çoğu orta yaş ve üzerinde olmasına rağmen, HBS çocuklarda da görülebilir. Bu sendromun görüldüğü ailelerle yapılan çalışmalar hastalıktan şiddetle etkilenen hastalarda semptomların çocukluk çağında başlayabildiğini ve büyüme ağrısı olarak yanlış tanı konulabildiğini göstermektedir [87]. HBS tanı kriterlerini karşılayan ve büyüme ağrısı tanısı almış bazı hastalarda semptomlar tedavi gerektirecek kadar şiddetlidir [92].

Çocuklarda HBS DEHB’den ayırt edilmelidir. Bacaklardaki rahatsız edici his nedeniyle ortaya çıkan hareket etme ihtiyacı, HBS’yi DEHB’den ayırır. Bununla birlikte HBS hastalarında DEHB kontrollerden daha sık görüldüğünden durum daha karmaşıktır [87].

### **2.1.7. Tedavi**

HBS tedavisinin hedefleri; dinlenme veya uyku sırasında sıkıntı verici semptomları ortadan kaldırmak ya da azaltmak, ilgili uyku bozukluğunu, gündüz yorgunluğu veya uykululuğunu azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir [35]. Tedavi kapsamında ilaç dışı seçenekler ve farmakoterapiyle birlikte sekonder HBS hastalarında sebebe yönelik tedavi yaklaşımları da ele alınır [53].

#### **İlaç dışı seçenekler**

Nonfarmakolojik yaklaşım alkol, kafein ve nikotin gibi agreve edici faktörlerden kaçınma; zihin açıcı egzersizler (video oyunları ve kitap okuma); arka bacak kasları için germe egzersizleri ve sıcak banyo ya da ısıtma yastığı ile ısı uygulaması gibi yaşam tarzı değişikliklerini kapsar [93].

#### **Farmakolojik tedavi**

Dopaminerjik ajanlar nonfarmakolojik yaklaşıma yanıt vermeyen hastalarda kullanılır [35]. HBS hastalarında ilk kullanılan dopaminerjik ajan olan levodopa 1982 yılında Türkiye’de Akpınar tarafından verilmiştir [44]. Daha sonra yapılan bir dizi kısa ve uzun süreli kontrollü çalışma levodopanin HBS tedavisinde etkili olduğunu doğrulamıştır [94,95]. HBS tedavisinde kullanılabilen diğer dopaminerjik ilaçlar pramipeksol, ropinirol, rotigotin, kabergolin ve pergolidin de içinde yer aldığı dopamin agonistleridir [93].

Pramipeksol ve ropinirolün yararları, orta ve şiddetli HBS olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Uluslararası Huzursuz Bacaklar Ölçeğiyle (IRLS) değerlendirildiğinde plaseboda üstün bulunmalarıyla kanıtlanmıştır [35].

Winkelman ve arkadaşlarının yaptığı çift kör çalışmada pramipeksolün 0.25 mg, 0.50 mg ve 0.75 mg/gün şeklindeki her üç dozu da plaseboda üstün bulunmuştur [96]. Montplaisir ve arkadaşları tarafından yapılan uzun süreli takip çalışmasında, bir yıldan fazla izlenmesi planlanan 195 pramipeksol tedavisindeki hastanın en az 1 yıl süreyle ilaca devam edebilen 152’si HBS semptomlarında iyileşme ve bunların da %96’sı ortalama 30 aylık tedavi süresi sonrası kalıcı etkinlik bildirmişlerdir. Pramipeksola devam etmeyen 46 hastanın 20’si yan etki nedeniyle, 6’sı ilaç etkin olmadığı için, 6’sı her iki gerekçeyle ve 11’i de diğer nedenlerden dolayı ilacı kesmişlerdir. Tedavinin başlangıcında, en sık görülen yan etkiler mide bulantısı



(%30), yorgunluk (%9), baş dönmesi (%8), baş ağrısı (%4), uykusuzluk (%3), ağız kuruluğu (%2), konsantrasyon güçlüğü (%1.3) ve uyku hali (%0.7) şeklinde sıralanmaktadır ve 30 ayda çoğu hastada (n= 124/152, %81.6) yan etkilerin ortadan kalktığı bildirilmiştir [97]. IRLS skorlarında iyileşme ve artan HBS şiddetiyle birlikte tedavi edici etkisinin artması ropinirolün de etkinliğini göstermiştir ve bu ajanın bir diğer yararı da hastaların global semptomlarında, uyku ve yaşam kalitesinde iyileşme olmasıdır. Yan etkilerine bakıldığında ropinirol diğer dopamin agonistleriyle benzer bir profil çizer [98,99].

Bunlarla birlikte asıl vurgulanması gereken dopaminerjik ilaçların bilinen bir komplikasyonu olan ve semptomların her zamanki başlangıç saatinden en az 2 saat önce ortaya çıkması şeklinde tercüme edilen augmentasyondur. Augmentasyon sırasında semptomlar kollar gibi vücudun daha önce tutulmayan bölgelerine yayılma ve şiddetlenme eğilimindedir, ayrıca “doz artışıyla semptomlarda artış, doz azalmasıyla semptomlarda azalma, tedavi başlangıcıyla karşılaştırıldığında terapötik yararın azalması ve periyodik bacak hareketlerinin uyanırken ortaya çıkması veya kötüleşmesi” şeklindeki dört semptomdan herhangi ikisinin varlığı tanı koydurucudur [35]. Bu fenomen muhtemelen merkezi sinir sistemindeki aşırı artmış dopamin konsantrasyonu sonucu spinal kordtaki D2 reseptörleriyle karşılaştırıldığında D1 reseptörlerinin aşırı uyarılarak D1-ilişkili ağrı ve periyodik bacak hareketleri ortaya çıkmasına bağlanmakta ve demir eksikliğinin muhtemelen dopamin taşıyıcı sistemlerin fonksiyonunu azaltması sonucu augmentasyon için ana predispozan faktör olduğu düşünülmektedir [100].

Augmentasyon yönetimi, eğer hasta levodopa tedavisindeyse, kademeli olarak doz azaltılıp yerine daha az sıklık ve şiddette bu duruma yol açabilen ropinirol veya pramipeksol gibi bir dopamin agonistine geçme şeklinde yapılır. Diğer seçenekler ise ilaç dozunun bölünerek günün daha erken bir saatinde daha düşük dozda verilmesi ya da toplam dozu artırarak semptomların başlangıcından 1-2 saat önce standart dozda ilaç vermektir, bu stratejilerle başarısız olunursa, metadon veya levorfanol gibi uzun etkili ve yüksek potensli ilaçlara geçilebilir [35]. Trenkwalder ve arkadaşları [101] pramipeksol kullanan 150 hastada 9 ay sonunda augmentasyon bildirmemesine rağmen, pramipeksolün uzun süreli kullanımında hastaların yaklaşık üçte biri için augmentasyon riski mevcuttur [97]. Garcia-Borreguero ve arkadaşlarının 52 haftalık açık etiketli çalışmasında ropinirolle augmentasyon

insidansı da %2,3 olarak bildirilmiştir [102]. Bu komplikasyon levodopa gibi dopamin prekürsörleriyle daha sık görülür ve bu nedenle HBS tedavisinde dopamin agonistlerinin tercih edilir. [35]. Högl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 300 mg/gün levodopa tedavisi altında 6 ay içinde augmentasyon riskinin %60 olduğu gösterilmiştir, bu nedenle maksimum levodopa dozunun 200 mg'ı aşmaması önerilir [103]. Augmentasyon olasılığı tüm hastalar ile tartışılmalı ve doktor tavsiyesi olmadan levodopa dozunda değişiklik yapmamaları önerilmelidir [35]. Bu nedenle HBS konusunda uzman danışma kuruluna göre levodopa sadece intermitan tedavi gerektirecek kadar sıkıntılı, ancak günlük tedavi için yeterli sıklıkta semptomu olmayan hastalara tavsiye edilir [104].

Rotigotin transdermal bant formu şeklinde bulunan kısa etkili bir dopamin agonistidir. Oertel ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık açık etiketli uzatma çalışmasında rotigotin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği, etkinliğinin sabit dozda 5 yıla kadar devam ettiği ve özellikle gündüz semptomları olup uzun süreli tedavi gerektiren orta ve şiddetli HBS hastalarında bir tedavi seçeneği olarak tavsiye edilebileceği sonucuna varılmıştır. Karşılaşılan en sık yan etkiler uygulama yeri reaksiyonları (%58) ve 5 yıllık çalışma sonunda klinik açıdan anlamlı augmentasyon (%13.2) olarak bildirilmiştir [105].

HBS tedavisinde diğer dopamin agonistlerinden kabergolinin yüksek etkinliği kanıtlanırsa da kalp kapak hastalığı riski olması rutin klinik uygulamada önerilmesini engeller. Pergolid ise restriktif valvüler kalp hastalığı ve retroperitoneal fibrozis olarak bildirilen toksik etkileri nedeniyle Amerika Birleşik Devletlerinde geri çekilmiştir ve bu yüzden HBS tedavisinde kullanımı kontrendikedir [35].

Opioidlerin HBS tedavisindeki etkinliği düşük kanıt düzeyindedir [104]. Uzun süreli bir takip çalışmasında opioidler HBS ile ilişkili uyku bozuklukları, arousallar ve UPBH sıklığını azaltmada plasebodan üstün bulunmuştur, ancak uzun süreli opioid tedavisi görecektir hastalar klinik olarak veya polisomnografiyle uyku apnesi açısından düzenli aralıklarla takip edilmelidir [106]. Metadon kullanan 76 hastanın değerlendirildiği 10 yıllık bir retrospektif derleme çalışmasının sonunda da yan etki olarak hiç augmentasyon bildirilmemiştir [107]. Dikkat edilmesi gereken diğer bir durum da yatkınlığı olan kişilerde opioid kötüye kullanımı açısından belirlenemeyen muhtemel bir risk olmasıdır [104]. Genel olarak, bu ilaçlar iyi tolere edilmelerinde

rağmen endikasyonları augmentasyonun ikinci basamak tedavisi, dopamin tedavisine yanıtızlık ve dirençli HBS şeklinde sıralanır [35].

HBS tedavisinde benzodiazepinlerin etkisiyle ilgili yeterli bilgi yoktur [104]. Saletu ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmasında 1 mg klonazepam objektif uyku etkinliğı ve sübjektif uyku kalitesinde iyileşme sağlamış ancak periyodik bacak hareketi indeksini azaltmada başarısız olmuştur [108]. Bir HBS uzman paneli algoritması benzodiazepinleri veya benzodiazepin agonistlerini özellikle HBS'ye ek olarak başka bir uykusuzluk sebebi de olan intermitan HBS hastaları için önermektedir. HBS'ye bağı uykuyla dılamama şeklindeki insomnia tedavisinde triazolam, zolpidem ve zaleplon gibi kısa etkili ajanlar yardımcı olabilir, ancak gecenin ilerleyen saatlerinde uyanan hastalarda temazepam gibi orta etkili bir ilaç tercih edilmelidir [93]. Sonuç olarak, kanıtlar klozepamı adjuvan tedavi şeklinde bir seçenek olarak önerir [35].

Gabapentinin hafif-orta HBS tedavisinde etkili olduğı Happe [109] ve Garcia-Borreguero [110] tarafından yapılan iki ayrı çalışmada gösterilmiştir. Özellikle ağrısı olan hastaların gabapentin ile rahatlama yaşadığı saptanmıştır [110]. Düşük düzeyde kanıt HBS tedavisinde gabapentin kullanımını desteklemekle birlikte gabapentinin potansiyel yan etkileri olan sedasyon, baş dönmesi, görme bozukluğu ve intihar düşüncesi ve girişimi açısından da kar zarar oranı gözetiilmelidir [104].

Farmokokinetik özellikleri değıştirilerek bir ön ilaç olarak geliştirilen gabapentin enakarbil yüksek kanıt düzeyiyle orta-şiddetli HBS tedavisinde etkili bulunmuştur [104]. Yapılan dört çalışmanın verileri plaseboya göre gabapentin enakarbil tedavisi ile IRLS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ve uyku mimarisi ve duyu durumda düzelme olduğunu göstermektedir ve sık görülen yan etkiler somnolans ve sersemlik olarak bildirilmiştir [111-114]. Ellenbogen ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir analizde ise bildirilen yan etkiler arasında augmentasyon veya ribaund semptomları ya da dürtüsel davranış bozuklukları bulunmamaktadır [115]. Bu tedavi seçeneğı önceki uygulamalara göre yeni bir öneri olmasına rağmen tedavi kılavuzlarına girebilecek kadar kanıt düzeyine sahiptir [104].

Pregabalinin orta-şiddetli HBS tedavisinde etkili olduğunu gösteren iki çalışma mevcuttur. Allen ve arkadaşları pregabalinle HBS semptomlarını azaltmada %90 etkinlik bildirmiştir [116]. Garcia-Borreguero'nun çalışmasında pregabalinin HBS'nin hem sensoriyal, hem de motor semptomları üzerine terapötik etki gösterdiği

ve uyku mimarisi ve periyodik bacak hareketlerinde iyileşme sağladığı bulunmuştur, bildiren sık yan etkiler dengesizlik ve uyku halidir [117].

Karbamazepinin HBS tedavisindeki etkinliği önceki araştırmalarda gösterilmiş olsa da bu tarihi verileri destekleyecek yeni çalışmalar bulunmamaktadır. Bu ajanın sedasyon, karaciğer fonksiyon anormallikleri, nadiren intihar düşüncesi ve girişimi ve Stevens-Johnson sendromu gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle tedavideki yeri açısından kar-zarar oranı dikkate alınmalıdır [104].

### **Diğer farmakolojik yaklaşımlar**

Demir eksikliği sekonder HBS'nin sık bir nedeni olduğu için tüm HBS hastalarının demir depoları değerlendirilmeli ve demir eksikliği saptananlarda serum ferritin düzeyleri 50 mcg/L'nin üstüne çıkana kadar demir replasman tedavisinde devam edilmelidir. Bununla birlikte sekonder HBS nedeni olan ya da komorbid hastalık nedeniyle kullanıldığında semptomlarda kötüleşmeye sebep olan ilaçlardan kaçınılmalıdır [53]. Bu ilaçlar içinde birçok antidepresan da yer almaktadır, eğer HBS olan bir hastanın antidepresan kullanması gerekiyorsa, HBS semptomlarını ağırlaştırmediği gösterilen bupropionun makul bir seçim olduğu düşünülmektedir [118].

## **2.2. Nöropsikolojik Testler**

### **2.2.1. Mini mental durum testi (Mini Mental State Examination-MMSE)**

MMSE 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından kognitif bozuklukların derecelendirmesi amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulama farklılıklarını gidermek amacıyla standardize uygulama kılavuzu eşliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Test kesin tanı testi olmayıp klinisyenler tarafından hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesi açısından gerek tanı aşamasında gerekse tedavi sürecinin izlenmesine yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Ayrıca araştırmacılar tarafından da epidemiyolojik araştırmalarda tarama testi olarak kullanılmaktadır.

MMSE birçok farklı ülkede adaptasyonları yapılmış ve farklı dillere çevrilmiş bir testtir. Türkçe formu güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır. Bu çalışmalarda MMSE'nin Türk toplumunda

hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Test oryantasyon, bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal beceri işlevlerini değerlendirmektedir [119].

### **2.2.2. Verbal akıcılık testi**

Bu test dil ve yürütücü işlevleri gösteren kelime üretimini değerlendirilmek için 1972 yılında Goodglass ve Kaplan ve 1976 yılında da Benton ve Hamsher tarafından tanımlanmıştır. Verbal akıcılığın frontal lob disfonksiyonuna karşı çok hassas olduğu ve test performansının davranışsal spontanite ve bir komutla 1 dakika boyunca davranışlara rehberlik ve geri çağırma için strateji oluşturma yeteneğini yansıttığı düşünülmektedir. Düşük skorlar özellikle sol hemisfer lateral veya inferior prefrontal bölge ile ilişkilidir [120].

### **2.2.3. İz sürme testi (İST)**

İST ilk kez 1944’de görsel-motor ve görsel kavramsal iz sürme testi olarak, Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından ‘Army Individual Test Battery’ nin bir parçası olarak geliştirilmiş; izleyen yıllarda sivil kullanıma sunulmuştur. İST A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Bu test motor bileşenleri olan karmaşık bir görsel tarama testi olup, frontal bölge işlevlerine duyarlıdır, özellikle B Bölümü yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir ölçü aracıdır [121].

### **2.2.4. Çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT)**

Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir. Bu testin genelde görsel-mekansal algılamayı ölçtüğü kabul edilmektedir. ÇYBT sağ serebral hemisfer ve bunun özellikle sağ parietal lobu ile ilişkilidir [122].

### **2.2.5. Sayı menzili testi (SMT)**

Revize edilmiş Wechsler bellek ölçeğinin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan sayı menzili testi işitsel dikkati ölçen testlerden birisidir. SMT ileri ve geri sayı menzili olmak üzere birbirinden farklı bilişsel alanlarla ilişkili olan iki alt testten oluşur. İleri sayı menzili kısa süreli bellekle ilişkili olan bilgiyi tutma ve anlık öğrenme işlevine dayalıyken, geri sayı menzili çalışma belleği ve yürütücü işlevlerle ilişkili olan bilginin çevrim içi tutulmasına yöneliktir [123].

### **2.2.6. Wisconsin kart eşleştirme testi (Wisconsin Card Sorting Test-WCST)**

İlk şekli Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş, teste son şeklini Heaton (1981) vermiştir. WCST'nin hangi kognitif fonksiyonu değerlendirdiği hakkında pek çok görüş olmasıyla birlikte araştırmacıların büyük kısmı perseverasyon üzerinde birleşmektedir. Literatürdeki diğer görüşler bu testin soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, çalışma belleği, yönetici işlevler ve dikkati değerlendirdiği üzerinedir. Testin değerlendirdiği bu fonksiyonlara bakıldığında WCST'nin bir frontal lob testi olduğunu düşündürmektedir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalar WCST'nin özellikle sağ dorsolateral prefrontal korteksle ilişkili olduğunu göstermektedir [122].

### **2.2.7. Renkli progresif matrisler testi (Coloured Progressive Matrices Test-CPMT)**

CPMT Raven Standart Progresif Matrisler testinin (RSPM) bir alt testidir. CPMT çocuklar, yaşlılar, alt yetenek düzeyindeki bireyler veya zihinsel bozukluğu olanlarda kullanılmaktadır [122]. CPMT sırasında bir model için bir hedef eşleştirme yapıldığından testin görsel-mekansal algılama fonksiyonuyla ilişkili olduğu kabul edilir [124].

## **2.3. Nörofizyolojik Testler**

### **2.3.1. P300**

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek amplitüde ulaşan pozitif bir dalga olup olaya ilişkin endojen potansiyellerin (OİEP) en iyi bilinenidir. P300 elde edilmesinde değişik uyaran modaliteleri kullanılabilir. Genellikle kullanılan uyarm yöntemi sık yineleyen erek dışı uyaranlar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yinelenen erek uyaranların ayırt edilmesi prensibine dayanan “oddball paradigması/ şaşırtmalı uyaran dizisi”dir. Erek uyaranla karşılaştığında kişinin bunu sayması ya da düğmeye basması istenir [125].

Kişinin yaşı, dikkat derecesi, görevin göreceli uzunluğu gibi bireye ait faktörler, uyaranın şiddeti, modalitesi, probabilitesi, yinelenme sıklığı ve randomizasyonu gibi uyarana ait faktörlerle kullanılan frekans filtreleri, analiz zamanı, elektrod yerleşim yerleri, göz devinimlerinin monitorizasyonu gibi teknik faktörler P300 latans ve amplitüdünü değişik derecelerde etkiler [125]. P300 amplitüdü verilen görevdeki

ayırım için dikkati oluşturan nöronal kaynakların görevini ne kadar yaptığı ile orantılıdır, ayrıca verilen uyaran ile o uyarının bellekteki kaydına ait bilginin karşılaştırılması işlemi sırasındaki santral sinir sistemi aktivitesini yansıtır. P300 latansı ise uyarının sınıflandırılma hızını yansıtır. Dikkatin paylaşılması ve yakın bellek oluşumunun altında yatan nöronal aktivitenin zamansal ölçümünde latans duyarlı bir parametredir [126].

Diensefalon, medial temporal lob yapıları, çeşitli neokortikal alanlar dahil olmak üzere beyinin pek çok bölgesinin P300 jeneratörü olabileceği öne sürülmüştür. Saçlı deriden kayıtlanan P300'ün sentroparietal ya da parietal bölgede en yüksek amplitüde ulaştığı genel bir görüştür [125].

P300 bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirtici olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Bu nedenle şizofreni, demans, infantil otizm, çocukluk çağı dikkat bozuklukları, alkolizm, depresyon, obsesif kompulsiv bozukluk, epilepsi ve multipl skleroz gibi kognitif süreçlerin etkilendiği bir çok hastalıkta klinik kullanımındaki yerini bulmuştur. Çeşitli araştırmacılar, P300'ün karar vermenin bir belirtisi, belirsizliğin çözümü, görevin yerine getirilmesi, yanıt stratejilerinin kayması gibi olaylar sonucunda oluştuğunu bildirmiştir. Bazı araştırmacılar ise P300 oluşumunun daha geniş bir davranışsal çatıya dayandığını ya da birçok mekanizmanın süperpozisyonuna bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir [125].

Şaşırtmalı uyaran düzeneği ile oluşturulan OİEP kayıtlamalarında P300'den başka potansiyel komponentleri de oluşur. Bunların başlıcaları N100, P200 ve N200'dür [125].

N100 ve P200 genellikle ekzojen kökenli oluşu kabul edilen potansiyeller olup erek dışı uyaranlarla daha belirgin olarak kayıtlanır. N100 P300'den farklı olarak frontal ve santral alanlarda parietalden daha yüksek amplitüdedir ve uyaran probabilitasinden etkilenmez [125]. N100 potansiyeli uyarandan sonraki 90-200 ms içerisinde tepe yapan negatif bir defleksiyondur ve genellikle 200 ms'de ortaya çıkan pozitif bir dalga olan P200 bileşeni ile birlikte oluşur. P200 endojen bileşenler de içerir. N100 habitüasyon gösteren bir potansiyel olduğundan uyarının tekrarlama durumunda amplitüdü azalır, uyaran özelliklerindeki herhangi bir değişim habitüasyon etkisinin ortadan kalkmasına ve amplitüdün tekrar artmasına yol açar. Deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N100 amplitüdünde bir artışa yol açarken P200 genliğinde bir azalmaya yol açar. P200 bileşeninin uyaranların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesi ve seçici dikkat ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. P200'ü oluşturan

kaynakların N100'ü oluşturanlarla örtüşen vertekste geniş bir alana yayıldığı gösterilmiştir [127].

N200 iki ayrı komponenti yansıtmaktadır, biri kontrollü işlev diğeri otomatik işlevdir. Başka bir deyişle şaşırtmalı uyaran dizisindeki sık yineleyen uyaranlarla nadir uyaranlar arasındaki karşılaştırmanın bir belirtisidir. Bazı araştırmacılar N200 ile P300'ün erken komponentlerinin aynı nöral olaylardan kaynaklandığını ama N200'ün görevden bağımsız olarak uyaran probabilitasini yansıtırken P300'ün uyaran probabilitasıyla görev arasındaki etkileşime bağımlı olduğunu belirtmektedir [125].

### **2.3.2. Uyumsuzluk negativitesi (Mismatch Negativity-MMN)**

MMN ilk olarak Näätänen tarafından 1978 yılında N200'ün bir komponenti olarak tanımlanmıştır. MMN 130 ms'de başlayıp 250-300 ms'de son bulan tepe noktası 200-250 ms olan bir negativitedir ve otomatik işlevi yansıtır [128].

MMN duysal analizin otomatik bir şeklidir. Bu yönüyle ele alındığında MMN'nin işitsel bellek ile yakından ilişkili olduğu anlaşılır. Beyin akıp giden seslerle ilgili olarak bu seslerdeki değişiklikleri saptayabilmek için kısa süreli bir bellek oluşturmaktadır. İşitsel uyaranla ilgili kısa süreli belleğin süresinin 6-10 sn kadar olduğu gösterilmiştir [128].

Bu potansiyel ilk uyarı ile oluşmaz, oluşması için uyarı değişimi gereklidir. Frekans, şiddet veya süre bakımından standart uyarandan farklı aykırı bir uyaranla oluşabilir. Ancak hastanın dikkatini vermesi şart değildir [128]. Bu sayede çok genç veya engelli katılımcıların değerlendirilmesi için bir kullanım alanı bulur [129].

MMN aykırı uyaranla elde edilen traseden standart uyaranla elde edilen trasenin çıkarılmasıyla oluşan bir dalga formudur [129]. Bu potansiyel için amplitüd standart ve aykırı uyaran arasındaki farklılığın derecesi ile direkt orantılı, latans ise ters ilişkilidir [128]. Aykırı ve standart uyaranlar arasındaki frekans farkı büyüklüğü arttıkça, MMN pik latansı giderek kısalır ve pik amplitüdü büyür [129].

MMN bilateral işitme korteksinden kaynaklanır, ayrıca oluşmasında sağ frontal korteksin de katkı sağladığı düşünülmektedir [129]. MMN şizofreni, depresyon, demans, gelişimsel disfazi, koma, alkolizm ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalıkta çalışılmıştır. Yaşlanma ile MMN latansında uzama ve amplitüdünde azalma tespit edilmiştir [128].



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Örneklem**

Çalışmaya 1(bir) yıllık süre içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine çalışma yürütücüsünün çalıştığı mesai saatleri içerisinde başvuran ve primer veya sekonder HBS tanısı konmuş hastalar dâhil edildi. Hasta grubunun oluşturulmasından sonra kontrol grubu olarak aynı polikliniğe başvuran ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş gönüllüler belirlendi. Seçilmiş olan hasta grubu karşılaşılma sıklığı nadir olan bir popülasyon olduğu için literatürde yer alan benzer çalışmalardaki [17,18] olgu sayısı temel olarak alındı.

##### **3.1.1. Dahil edilme kriterleri**

Çalışmaya katılmayı kabul eden, nöroloji kliniğinde gerekli tetkikleri tamamlanarak IRLSSG tanı kriterlerine (Bkz. Çizelge 2.2) göre huzursuz bacak sendromu tanısı konan ve primer-sekonder ayrımı yapılmış, 18 yaşından büyük tüm hastalar dâhil edildi. Onam formunu dolduran, nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olmayan tüm gönüllüler çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere değerlendirildi.

##### **3.1.2. Hariç tutulma kriterleri**

Hasta grubu için şikâyetleri HBS tanımına uysa da IRLSSG tanı kriterlerini karşılamayanlar, 18 yaşından küçükler, diğer önemli uyku ve hareket bozuklukları olanlar, demansı olanlar ve onam formunu imzalamayarak çalışma testlerini tamamlamayanlar ile kontrol grubu için nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olan gönüllüler çalışmaya alınmadı.

#### **3.2. Çalışmanın Seyri**

Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve onam formunu imzalayan tüm hastaların Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (Johns Hopkins Restless Legs Severity Scale-JHRLSS) (Çizelge 3.1) [129] ile hastalık şiddeti belirlendi.

HBS'ye yönelik aldıkları bir tedavi varsa kesilmeden nöropsikolojik test bataryası ve elektrofizyolojik olarak P300 ve MMN kayıtlamasıyla kognitif değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların demografik özelliklerinin, hastalık şiddetinin, varsa HBS tedavisi için aldıkları ilaçların ve yapılan testlerin sonuçlarının kaydedildiği bir çalışma formu (Ek-1) dolduruldu. Hasta grubuyla benzer olarak kontrol grubundaki denekler için aynı kognitif değerlendirme test sonuçları ve benzer demografik veriler için başka bir form (Ek-2) düzenlendi. Hastalar ve kontrol grubu; nöropsikolojik test skorları, P300 amplitüdü ve latansı ve MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü açısından karşılaştırıldı.

**Çizelge 3.1.** Johns Hopkins Huzursuz Bacaklar Şiddet Ölçeği (JHRLSS) [130].

| <b>JHRLSS</b>           |                                                                                                                                                |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skor</b>             | HBS semptomlarının genellikle gün içindeki başlangıç zamanı                                                                                    |
| <b>0<br/>(hiç)</b>      | Semptom yok                                                                                                                                    |
| <b>1<br/>(hafif)</b>    | Yatarken ve / veya uyku süresi boyunca (yatma saatinden önceki 60 dk içinde ya da yalnızca yatağa giderken ya da yattıktan sonra gece boyunca) |
| <b>2<br/>(orta)</b>     | Akşam (18:00 veya daha geç) Semptomlar 18:00 ile her zamanki yatma saati arasında herhangi bir zamanda başlayabilir                            |
| <b>3<br/>(şiddetli)</b> | Öğleden sonra (18:00'den önce) Semptomlar öğleden sonra başlayabilir ya da tüm gün boyunca mevcut olabilir                                     |

### 3.3. Veri Toplama Araçları

#### 3.3.1. Nöropsikolojik testler

Farklı kognitif alanları değerlendirmek için tüm hasta ve kontrol grubuna genel bilgilerde ayrıntılı olarak değinilen MMSE (Ek-3), verbal akıcılık testi (harf ve kategori) (Ek-4), İST A ve B (Ek-5,6), ÇYBT (Ek-7), SMT (Ek-8), WCST (64 kartlık) (Ek-9) ve CPMT'yi (Ek-10) içeren bir nöropsikolojik test bataryası sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada yaklaşık 90-120 dakika süre içinde uygulandı.

MMSE'de hastaya oryantasyonu değerlendirmek için 10 soru soruldu ve her doğru cevaba 1 puan verildi. Kayıt hafızasını değerlendirmek için 3 kelime söylendi ve tekrar etmesi istendi, yine her doğru cevap için 1 puan verildi. Daha sonra hastadan bu kelimeleri 3 kez daha tekrarlaması istendi ve bu kelimelerin testin ilerleyen aşamasında bir kez daha sorulacağı ve aklında tutmaya çalışması gerektiği

belirtilirdi. Dikkat ve hesap yapmayı değerlendirmek için 100'den geriye doğru 7'şer çıkararak sayması istendi, 65'e gelince durdurularak her doğru işleme 1 puan verildi. Hatırlamayı değerlendirmek için tekrar ettiği o 3 kelimeyi söylemesi istendi ve her doğru cevap için 1 puan verildi. Lisani değerlendirmek için isimlendirme (2 puan), tekrarlama (1 puan), 3 basamaklı komut (3 puan), okuma (1 puan), yazma (1 puan) ve kopyalamadan (1 puan) oluşan alt testler uygulandı ve toplam puan hesaplandı.

Verbal akıcılık testinde hastadan 1'er dakika boyunca harf için K, A ve S harfiyle başlayan ve özel isim olmayan kelimeleri ve kategori için bildiği tüm hayvanları söylemesi istendi ve her harf veya kategori için toplam kelime sayısı tespit edildi.

İST bölüm A'da denekten test formu üzerinde dağınık olarak yerleştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, doğru sırada ardışık (1-2-3-4-.....) olacak şekilde; bölüm B'de ise test formu üzerinde dağınık olarak yerleştirilmiş ve içinde rakamlar ve harfler bulunan daireleri, bir rakam bir harf sırasıyla doğru sırada ardışık (1-A,2-B,3-C,.....) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmesi istendi ve her bir testi tamamlama süresi değerlendirildi.

YBT için hastaya test kitapçığındaki 30 test maddesi sırayla gösterilerek kitapçığın st yarısındaki 2 kısa çizginin alt yarısındaki 1'den 11'e kadar numaralanmış olan çizgilerden hangi ikisiyle aynı konumda olduğu soruldu, her bir madde için her iki kısa çizgi de doğru eşleştirildiyse 1 puan verildi ve toplam puan hesaplandı.

İleri SMT'de hastaya her bir sayı yaklaşık 1 saniye sreye karşılık gelecek hızda yüksek sesle okunarak okunan rastgele sayı dizisinin aynı sırada tekrar edilmesi istendi. Rastgele sayı dizileri 3-8 rakamdan oluşan çiftler şeklindeydi. Hasta okunan diziyi yanlış sırada tekrar ederse aynı sayıdaki ikinci çifti tekrar etmesi istendi, doğru cevap verirse bir sonraki ifte geçildi, eğer yine yanlışsa test sonlandırıldı ve hastanın doğru sırada söylediği son sayı dizisi o hasta için ileri sayı menzili olarak kabul edildi. Geri SMT'de ise hastaya okunan rastgele sayı dizisinin sondan başa doğru tekrar edilmesi istendi. Rastgele sayı dizileri 2-7 rakamdan oluşan çiftler şeklindeydi. Yine hastanın doğru sırada söylediği son sayı dizisi o hasta için geri sayı menzili olarak kabul edildi.

WCST için 4 adet uyarıcı kart masanın üstüne yerleştirildikten sonra hastadan üzerinde farklı renklerde (kırmızı, yeşil, mavi, sarı) ve sayılarda (1,2,3,4) şekiller

(üçgen, yıldız, artı, daire) bulunan 64 adet tepki kartını sırasıyla kendisi için en uygun olduğunu düşündüğü uyarıcı kartla eşleştirerek altına yerleştirmesi istendi. Hastaya testin kuralının söylenemeyeceği ancak eşleştirdiği kartın doğru ya da yanlış olduğunun söyleneceği belirtildi ve hastadan yanlış koyduğu kartları almaması ve teste sıradaki kartı çekerek devam etmesi istendi. Tüm tepkiler WCST formuna işaretlendi ve toplam cevap sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanı hesaplandı, ancak istatistiksel analiz için sadece toplam yanlış sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısı kullanıldı.

CPMT için hastaya test kitapçığının her bir sayfasında bulunan toplam 36 farklı desen sırasıyla gösterilerek hastadan desendeki boşluğa sayfanın altında yer alan 6 adet seçenekten hangisinin gelmesi gerektiğini soruldu ve doğru cevaplar sayılarak toplam puan hesaplandı.

### **3.3.2. Nörofizyolojik testler**

Kognitif fonksiyonları elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için tüm deneklere sessiz ve hastaların dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada Medelec Synergy EMG-Uyarılmış Potansiyel cihazıyla P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. Elektrot yerleştirilme noktaları belirlendikten sonra kafa cildi önce alkolle temizlenip sonrasında cilt abrazyonu sağlayan jel ile silindi. Kayıtlama sırasında, gümüş/gümüş klorid disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrotlar uluslararası 10-20'lik sisteme göre Fz, Cz ve Pz'ye, referans elektrot kulak memesine ve toprak elektrod alna yerleştirildi. Sonra hastaya kulaklık takıldı. Stimülasyon yöntemi olarak %80 sıklıkta yinelenen kalın (1 kHz) tondaki sesler arasından, %20 sıklıkta rastgele ortaya çıkan ince tondaki (2kHz) seslerin ayırt edilmesi prensibine dayanan işitsel “oddball paradigması/şaşırtmalı uyaran dizisi” kullanıldı. P300 kayıtlaması sırasında hastadan duyduğu ince tondaki sesleri sayması istendi. Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan traselerde N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 dalgalarından pikten pike kadar olan amplitüdler ölçüldü. MMN kayıtlaması sırasında

ise hastaya bir görev verilmedi sadece uyaranlara dikkat etmeksizin istediklerini düşünebileceği söylendi. Fz, Cz ve Pz elektrolarından kayıtlanan ve aykırı uyaranla elde edilen traseden standart uyaranla elde edilenin çıkarılmasıyla oluşan fark traselerinde MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü ve pik-“baseline” amplitüdü ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma sonrası elde edilen veriler “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 for Windows” paket programına girildi. Grupları oluşturan denek sayıları parametrik test kullanımına olanak tanımadığından normal dağılıma uysun uymasın değişkenlerin gruplar arasında fark içerip içermediği Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal değerlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 hasta (10 kadın, 5 erkek) ve 15 kontrol (10 kadın, 5 erkek) değerlendirildi. Hasta grubu için ortalama yaş  $48 \pm 10,5$  iken, kontrol grubunda ise  $46,9 \pm 8,7$  idi ( $p=0,562$ ). Hasta grubu için ortalama eğitim süresi  $8,6 \pm 4,1$  yıl iken, kontrol grubunda ise  $9 \pm 4,1$  idi ( $p=0,829$ ). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından anlamlı fark yoktu (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1.** Deneklerin demografik özellikleri.

| Demografik Özellik  | Hasta         | Kontrol        | <i>p</i> Değeri |
|---------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Yaş                 | $49 \pm 10,5$ | $46,9 \pm 8,7$ | 0,562           |
| K/E*                | 10/5          | 10/5           | 1,000           |
| Eğitim süresi (yıl) | $8,6 \pm 4,1$ | $9 \pm 4,1$    | 0,829           |

\*K:kadın, E: erkek

Nöropsikolojik test skorları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı, ancak hasta grubunda 1 kişi İST B'yi tamamlayamadığı için değerlendirme bu hastanın sonucu dikkate alınmadan yapıldı. Tüm nöropsikolojik test sonuçlarının ortanca ve minimum-maksimum değerleri Çizelge 4.2'de özetlendi.

**Çizelge 4.2.** Nöropsikolojik test sonuçları.

| Nöropsikolojik Test                 | Hasta       | Kontrol      | <i>p</i> Değeri |
|-------------------------------------|-------------|--------------|-----------------|
| MMSE                                | 28 (27-30)  | 29 (26-30)   | 0,631           |
| Verbal akıcılık <sub>Harf</sub>     | 29 (14-80)  | 34 (14-64)   | 0,724           |
| Verbal akıcılık <sub>Kategori</sub> | 16 (9-25)   | 17 (11-29)   | 0,253           |
| İST A (sn)                          | 65 (27-138) | 49 (19-91)   | 0,309           |
| İST B (sn)                          | 94 (50-334) | 108 (42-220) | 0,727           |
| ÇYBT                                | 21 (1-27)   | 20 (12-27)   | 0,492           |
| İleri SMT                           | 6 (4-8)     | 5 (4-7)      | 0,309           |
| Geri SMT                            | 4 (2-6)     | 4 (3-6)      | 0,677           |
| WCST <sub>ToplamDoğru</sub>         | 39 (19-55)  | 41 (20-58)   | 0,934           |
| WCST <sub>TamamlananKategori</sub>  | 2 (0-5)     | 2 (0-5)      | 0,473           |
| WCST <sub>PerseveratifTepki</sub>   | 6 (0-25)    | 8 (0-29)     | 0,145           |
| WCST <sub>PerseveratifHata</sub>    | 2 (0-18)    | 6 (0-26)     | 0,118           |
| CPMT                                | 31 (13-35)  | 27 (8-36)    | 0,868           |

Fz, Cz ve Pz elektrodlarından kayıtlamayla elde edilen traselerden ölçülen N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 amplitüdü parametreleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. MMN başlangıç latansı, pik latansı, süresi, başlangıç-pik amplitüdü (Amplitüd<sub>1</sub>) ve pik-“baseline” amplitüdü (Amplitüd<sub>2</sub>) değerlendirildiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen P300 ve MMN için ölçülen değerlerin her gruptaki ortanca ve minimum-maksimum değerleri Çizelge 4.3 ve 4.4’de özetlendi. Hasta grubundan 12 no’lu katılımcıya ait MMN ve kontrol grubundan 5 no’lu katılımcıya ait P300 trase örnekleri Şekil 4.1 ve 4.2’de gösterildi.

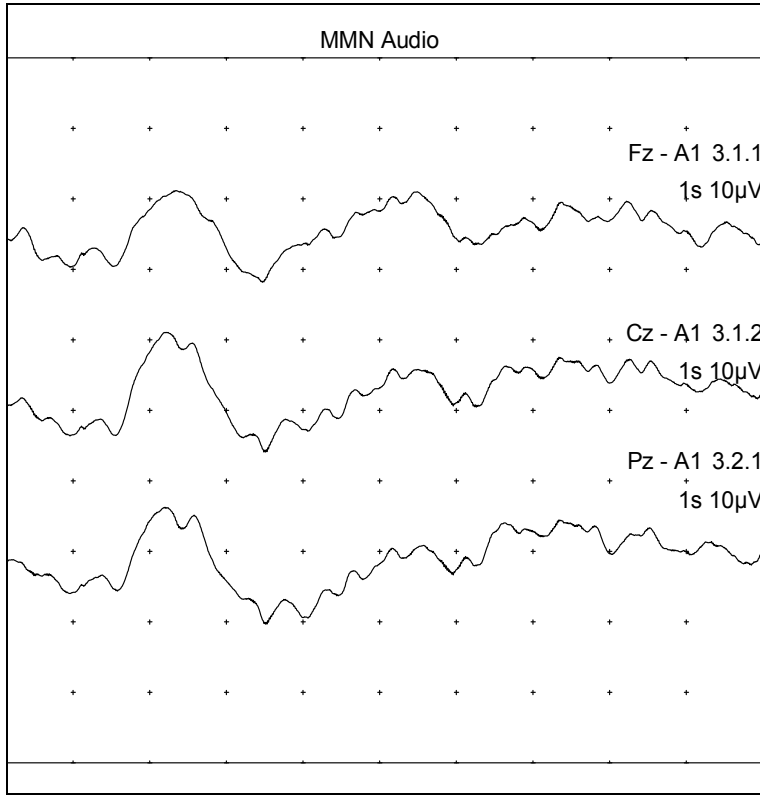
**Çizelge 4.3.** P300 sonuçları.

| P300 |               | Hasta           | Kontrol         | <i>p</i> Değeri |
|------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Fz   | Latans (ms)   | 350 (315-619)   | 339 (299-375)   | 0,110           |
|      | Amplitüd (µV) | 10 (3,3-20,8)   | 13,7 (4-34,8)   | 0,198           |
| Cz   | Latans (ms)   | 350 (314-582)   | 341 (299-375)   | 0,272           |
|      | Amplitüd (µV) | 14,1 (6,4-23,8) | 14,8 (8,2-29,6) | 0,263           |
| Pz   | Latans (ms)   | 306 (314-582)   | 341 (298-375)   | 0,059           |
|      | Amplitüd (µV) | 14,3 (6,8-24)   | 15,2 (8,8-25)   | 0,547           |

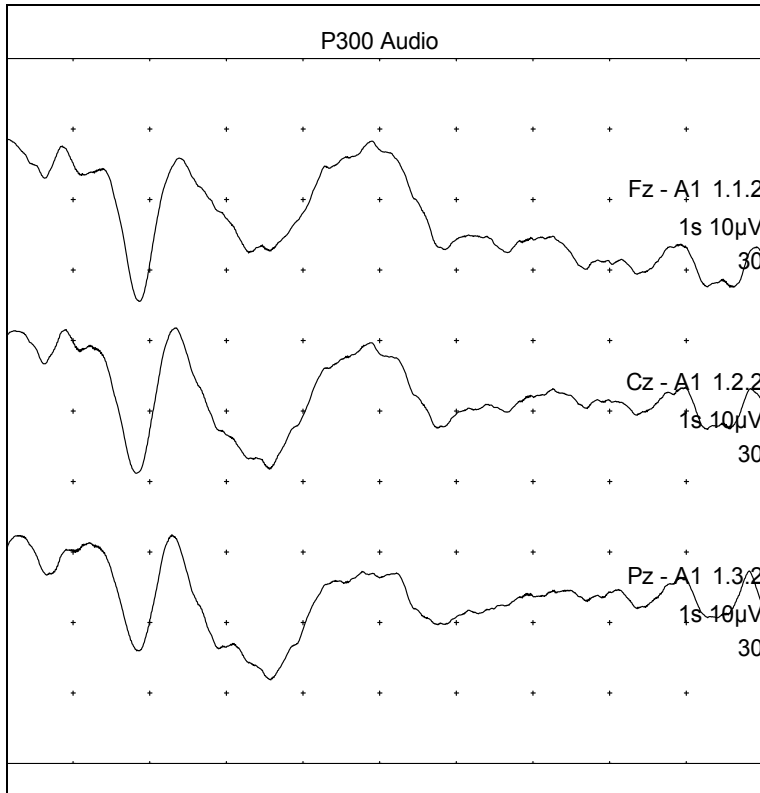
**Çizelge 4.4.** MMN sonuçları.

|    | MMN                        | Hasta          | Kontrol         | <i>p</i> Değeri |
|----|----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Fz | Başlangıç Latansı (ms)     | 111 (82-189)   | 100 (86-143)    | 0,263           |
|    | Pik Latansı (ms)           | 188 (144-285)  | 191 (136-247)   | 0,534           |
|    | Süre (ms)                  | 162 (107-252)  | 180 (108-256)   | 0,561           |
|    | Amplitüd <sub>1</sub> (µV) | 7,5 (2,1-11,7) | 6 (2,6-12,9)    | 0,177           |
|    | Amplitüd <sub>2</sub> (µV) | 9,0 (3,3-20,8) | 7,2 (4,0-19,2)  | 0,430           |
| Cz | Başlangıç Latansı (ms)     | 111 (82-189)   | 100 (76-151)    | 0,125           |
|    | Pik Latansı (ms)           | 188 (144-285)  | 194 (120-247)   | 1,000           |
|    | Süre (ms)                  | 162 (89-252)   | 180 (108-256)   | 0,152           |
|    | Amplitüd <sub>1</sub> (µV) | 7,7 (4,8-17,5) | 8,6 (3,4-12,5)  | 0,561           |
|    | Amplitüd <sub>2</sub> (µV) | 11 (4,0-25,4)  | 10,2 (5,1-24,2) | 0,520           |
| Pz | Başlangıç Latansı (ms)     | 112 (82-189)   | 100 (76-155)    | 0,229           |
|    | Pik Latansı (ms)           | 188 (144-285)  | 192 (119-247)   | 0,740           |
|    | Süre (ms)                  | 148 (89-252)   | 182 (108-256)   | 0,068           |
|    | Amplitüd <sub>1</sub> (µV) | 7,1 (3,1-13,3) | 6,7 (2,9-15,9)  | 0,534           |
|    | Amplitüd <sub>2</sub> (µV) | 8,8 (3,7-22,1) | 7,3 (5,0-19,6)  | 0,740           |





Şekil 4.1. MMN trase örneği.



Şekil 4.2. P300 trase örneği.

Hasta grubundaki deneklerin 13'ü primer, sadece 2'si sekonder HBS idi. Sekonder olanların birinde altta yatan etyoloji demir eksikliği ve SSRI kullanımı, diğerinde ise diabetik polinöropatıydı. Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde hafif, orta ve şiddetli HBS olan hasta sayısının 5'er kişi olarak eşit dağıldığı görüldü. Destekleyici klinik özellikler sorgulandığında hastaların 6'sında aile öyküsü, 10'unda dopaminerjik tedaviye yanıt ve 2'sinde periodik bacak hareketi öyküsü olduğu öğrenildi. Dopaminerjik tedavi alan 10 hastanın hepsi pramipeksol kullanıyordu, sadece 1 hasta beraberinde gabapentin de alıyordu. Hasta grubu içinde HBS etyolojisine, şiddetine veya hastanın tedavi alıp almadığına göre yapılan alt gruplardaki vaka sayıları istatistiksel analiz için yetersiz olduğundan yapılan test sonuçları hasta grubu içinde birbirleriyle karşılaştırılmadı. Ancak test sonuçları her alt grup için yaşları ve eğitim seviyeleri ile uyumlu bulundu ve tedavi alan ve almayan hastaların nöropsikolojik test skorları ve elektrofizyolojik test sonuçları benzerdi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalara tüm kognitif alanların değerlendirildiği bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen OİEP'den P300 ve MMN kayıtlaması yapıldı. Kognitif test sonuçlarını etkileyen yaş, cinsiyet ve eğitim süresi gibi faktörleri ortadan kaldırmak için hastalarla bu özellikler bakımından eşleştirilmiş kontroller alınarak aynı testler onlara da uygulandı. Yapılan istatistiksel analizler sonucu nöropsikolojik test skorları ve P300 ve MMN parametreleri açısından her iki grup arasında fark saptanmadı, eğer hasta grupta kognitif disfonksiyon gösterilseydi, kullanılan nöropsikolojik testlerle nörofizyolojik testlerin korelasyonu da analiz edilecekti.

Bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma 2005 yılında Pearson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [17]. Çalışmada en az iki haftadır ilaç tedavisi almayan ve JHRLSS'ye göre orta derecede semptomatik olan HBS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında uykusuzluğa duyarlı ve prefrontal korteks odaklı olduğu daha önce gösterilen İST B'yi tamamlama süresi anlamlı derecede uzun ve verbal akıcılık-kategori testindeki kelime sayısı anlamlı derecede az saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada total uyku süresi ve uyku etkinliği de değerlendirilmiş ve hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Fulda ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBS hastalarında kognitif bozukluğu araştırmak ve defisit saptanırsa potansiyel belirleyicilerini bulmak amacıyla tedavisiz 23 HBS hastası yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından birebir eşleştirilmiş 23 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve kısa süreli dikkat ve verbal akıcılık performansı hasta grupta daha kötü saptanmıştır [131]. Korelasyon testlerinde ise gösterilen bu kognitif defisit HBS şiddeti, uyku kalitesi ve depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri polisomnografi veya uyku değerlendirme ölçekleri kullanarak deneklerin uyku süresi ve kalitesini değerlendirmemiş olmamızdır. Çünkü bu çalışmalarda gösterildiği üzere uykusuzluğa duyarlı testlerde düşük performans saptanmasının sebebinin HBS'ye bağlı uyku kalitesi ve süresinin azalmasına bağlı olabileceği öne sürülebilir.

Gamaldo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrol grubu olarak uyku kısıtlı gönüllüler seçilmiş ve tedavi almayan HBS hastaları ile yapılan karşılaştırmada uyku süreleri arasında fark olmasa da hasta grubunda uyku verimliliği anlamlı derecede daha az ve verbal akıcılık harf ve kategori testlerindeki kelime sayısı anlamlı derecede daha çok saptanmıştır [18]. Uyku kısıtlı kontrollerin kullanıldığı bu çalışmada Pearson ve arkadaşlarının çalışmasının aksine HBS hastalarının kronik uykusuzluğa adapte oldukları için uyku kaybına duyarlı testlerde daha iyi bir performans sergiledikleri öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda uyku parametreleri değerlendirilmese de kontrol grubu seçilirken uyku bozukluğu olmayan gönüllüler dahil edilmiştir ve iki grup arasında kognitif açıdan fark saptanmaması HBS hastalarının uyku kaybına karşı kompensatuvar bir uyanıklık geliştirdikleri düşüncesini desteklemektedir.

Bir başka çalışmada ise 26 HBS hastası ile 208 kontrol karşılaştırılmış ve ortalama yaş, eğitim süresi ve kognitif skorlarda iki grup arasında fark saptanmamıştır [19]. HBS hastalarının tedavi alan ve almayan alt gruplarına uygulanan nöropsikometrik değerlendirme testlerinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısı az olsa da çalışmamız bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmadaki kontrol sayısının hasta sayısının neredeyse 10 katı olması istatistiksel olarak gücünü arttırmıştır.

2011 yılında yayınlanan ve örneklemin genel popülasyondan seçilerek hasta grubu için 41 HBS pozitif ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 133 HBS negatif katılımcının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kognitif fonksiyon açısından iki grup arasında fark saptanmasa da HBS semptom sıklığı haftada 2'den fazla olan alt grupta kontrol grubuna göre WCST performansında bozulma gösterilmiştir [132]. Yazarlar ilk kez bir popülasyon çalışmasında psikiyatrik bozukluğu olmayan ve psikoaktif ilaç kullanmayan HBS'li olgularda yürütücü işlev bozukluğunun gösterildiğini ve bu kognitif defisit de HBS şiddetiyle bağlantılı olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda semptom sıklığını değil semptomların gün içindeki başlangıç zamanını temel alan bir şiddet ölçeği kullanılmıştır ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği birden fazla test uygulanmış ancak hiçbirinde fark saptanmamıştır.

HBS hastalarında kognitif disfonksiyonun elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği ilk çalışma 2011’de Jung ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [133]. Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasındaki elektroensefalografi (EEG) ve OİEP kayıtlamaları karşılaştırılmıştır. EEG’de küme tabanlı nonparametrik istatistiksel analizle HBS grubunda frontal ve santral bölgelerde 26-30 Hz aralığında kontrollerden daha fazla beta aktivitesi gösterilmiştir. OİEP sırasındaki davranışsal özellikler değerlendirildiğinde rahatsız edicilik vizüel analog skala skorlarının hasta grubunda kontrollerden daha yüksek ve hedef uyarana ortalama reaksiyon zamanının kontrol grubunda hastalardan daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda P300 latansı kontrol grubundan daha uzun, frontal ve santral kayıtlardaki P300 amplitüdlere de kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak görsel uyaran kullanılmış ayrıca ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bu konuyla ilgili yayınlanan son çalışmada Choi ve arkadaşları, HBS hastalarında kognitif defisit varlığını kabul ederek bu durumu ortaya çıkaran mekanizmayı açıklamak için kognitif bir görev performansı sırasında hasta ve kontroller arasındaki nöral aktiviteyi değerlendirmiştir [134]. Çok kanallı OİEP kayıtlaması sırasında görsel oddball paradigması kullanılmış ve HBS hastalarında normal bireylere göre özellikle frontal bölgede P300 amplitüdünde anlamlı şekilde küçülme ve latansında gecikmeyle birlikte indüklenen gama-bant aktivitesinde anlamlı bir azalma ve gama-bant faz senkronizasyonunda da önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle HBS hastalarındaki kognitif fonksiyon bozukluğunun hem bölgeler arası nöral senkronizasyonla hem de lokal nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda HBS hastalarında bilişsel fonksiyonları hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik testlerde değerlendirdik. Ancak hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptayamadık. Çalışmamızın eksikliklerinden birincisi hasta ve kontrol sayısının az olması, ikincisi ise HBS grubunu seçerken dopamin agonisti kullanan hastaları da çalışmaya dahil etmemizdi. Olgular sayısının daha fazla olduğu ve dopamin agonisti kullanmayan hasta grubu ile çalışmanın genişletilmesinin daha anlamlı istatistiksel sonuçlar vereceği kanısındayız.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HBS hastalarında önceki çalışmalarda ileri sürülen kognitif defisit varlığını gösterebilmek için elektrofizyolojik ve nöropsikolojik testleri bir arada kullanmak ve eğer bir defisit saptanırsa bu değerlendirme testlerin korelasyonuna bakmak amaçlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda hem nöropsikolojik hem de elektrofizyolojik testler bir arada kullanılmamıştır ve tez çalışması bu konudaki literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 15 kontrolün farklı kognitif alanları değerlendiren MMSE, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), İST A ve B, ÇYBT, SMT, WCST ve CPMT skorları ve dikkat ve yakın bellekle ilişkili P300 ve MMN parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın hasta sayısının hastalık şiddeti ve etyolojisine göre alt gruplar açısından yetersiz olması, mevcut tedavisi olanların medikasyonlarının kesilmemesi ve uyku değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaması gibi kısıtlılıkları olduğu düşünülmüştür; bu nedenle eğer benzer bir çalışma planlanacaksa bu hususlara dikkat edilmesi ve istatistiksel değerlendirme için çalışmaya yeterli sayıda katılımcı alınması önerilebilir.

## 7. ÖZET

### **HUZURSUZ BACAK SENDROMU HASTALARINDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN NÖROFİZYOLOJİK VE NÖROPSİKOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Huzursuz bacak sendromu (HBS) uyku ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiş ve son çalışmalarda kognitif disfonksiyonu da bünyesinde barındırdığı ileri sürülen sensorimotor nörolojik bir bozukluktur. Bu çalışmanın amacı HBS hastalarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirilerek kognitif defisit varlığını araştırmaktır.

Çalışmaya Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre HBS tanısı konan 15 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara farklı kognitif alanları değerlendiren mini mental durum testi, verbal akıcılık testi (harf ve kategori), iz sürme testi A ve B, çizgi yönünü belirleme testi, sayı menzili testi, Wisconsin kart eşleştirme testi ve renkli progresif matrisler testini içeren bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Elektrofizyolojik olarak olaya ilişkin endojen potansiyellerden P300 ve uyumsuzluk negativitesi (MMN) işitsel oddball paradigması kullanılarak kayıtlandı.

Hasta ve kontrol grubu arasında nöropsikolojik test skorları, P300 ve MMN parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışma HBS hastalarında kognitif fonksiyonların hem nörofizyolojik hem de nöropsikolojik açıdan birlikte değerlendirildiği ilk araştırma olup hastalarda kognitif disfonksiyon varlığını düşündüren bir kanıt rastlanmadı.

**Anahtar sözcükler:** Huzursuz Bacak Sendromu, kognitif fonksiyon.

## **8. ABSTRACT**

### **NEUROPHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME**

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorymotor neurological disorder shown a negative impact on sleep and quality of life. Recent studies also claim that cognitive dysfunction is accompanied with RLS. The purpose of this study is to evaluate cognitive functions detected by neuropsychological and neurophysiological tests of patients with RLS.

Fifteen patients with RLS fulfilled the diagnostic criteria proposed by the International RLS Study Group were enrolled into the study. Fifteen healthy voluntary with similar demographic characteristics were also enrolled into the study as a control group.

Seven cognitive tests were used: Mini Mental State Examination, Verbal Fluency Tests (letter and category), Trail Making Test (A and B), Judgement of Line Orientation Test, Digit Span Test, Wisconsin Card Sorting Test and Coloured Progressive Matrices Test. The event related potentials (ERPs) including P300 and Mismatch Negativity were recorded using auditory oddball paradigm.

There were no statistically significant difference between the cognitive test scores and ERPs results of the RLS patients and control groups.

Consequently this is the first study evaluating cognitive functions in patients with RLS by using neuropsychological and neurophysiological tests at the same time. We cannot find any evidence suggesting cognitive dysfunction in RLS patients group.

**Key words:** Restless Legs Syndrome, cognitive function.



## 9. KAYNAKLAR

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101–19.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634–42.
3. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes. London, Dring, Harper and Leigh 1683.
4. Ekbom KA. Restless legs. *Acta Med Scand* 1945; 158: 1-123.
5. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 305-13.
6. Dhawan V, Ali M, Chaudhuri KR. Genetic aspects of restless legs syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 626-9.
7. O’Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging* 1994; 23: 200-3.
8. Sun ER, Chen CA, Ho G. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7.
9. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-8.
10. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 132–5.
11. Manconi M, Govoni V, De Vito A. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-9.
12. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 70-5.
13. Jones R, Cavanna AE. The neurobiology and treatment of restless legs syndrome. *Behav Neurol* 2013; 26: 283-92.
14. Allen RP, Earley CJ. Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med* 2001; 2: 239-42.
15. Abetz L, Vallow SM, Kirsch J. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health* 2005; 8: 157-67.
16. Abetz L, Allen R, Follet A. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004; 26: 925-35.
17. Pearson VE, Allen RP, Dean T. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006; 7: 25-30.

18. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008; 9: 500-5.
19. Driver-Dunckley E, Connor D, Hentz J. No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24: 1840-2.
20. Wittmaack T. Neurosen Pathologie und Therapie der sensiblen. In: Lehrbuch der Nervenkrankheiten auf der Grundlage physiologischer Berücksichtigung steter Begriffsbestimmung Untersuchungs-Ergebnisse des Krankseins und mit bis auf Die Gegenwart: Pathologie und Therapie der Neurosen-sensibilität Einschlusses mit auf der Primark psychisch bedingten physiologischer Grundlage Begriffsbestimmung des Krankseins Untersuchungsergebnisse bis auf Die Gegenwart und mit der steter Berücksichtigung, vol. 1 Leipzig: E. Schafer 1861.
21. Nichols DA, Allen RP, Grauke JH. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2323-9.
22. Högl B, Kiechl S, Willeit J. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64: 1920-4.
23. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011; 26: 114-20.
24. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286-92.
25. Phillips B, Young T, Finn L. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-41.
26. Picchietti D, Allen RP, Walters AS. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120: 253-66.
27. Walters AS, Hickey K, Maltzman J. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46: 92-5.
28. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12: 61-5.
29. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17: 739-43.
30. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 2000; 54: 1064-8.
31. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 196-202.

32. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1562-9.
33. Tan EK, Seah A, See SJ. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 2001; 16: 577-9.
34. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* 2007; 9: 88-93.
35. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J* 2013; 89: 402-10.
36. Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology* 2000; 55: 1404-6.
37. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Res* 2004; 7: 589-95.
38. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet* 2008; 73: 297-305.
39. Fan A, Rao SQ. Advances in genetics of restless legs syndrome. *Yi Chuan* 2009; 31: 675-82.
40. Trenkwalder C, Högl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol* 2009; 256: 539-53.
41. Yang Q, Li L, Chen Q. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep Med* 2011; 12: 800-4.
42. Schormair B, Plag J, Kaffe M. MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease. *J Med Genet* 2011; 48: 462-6.
43. Chokroverty S, Jankovic J. Restless legs syndrome: a disease in search of identity. *Neurology* 1999; 52: 907-10.
44. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982; 39(11): 739.
45. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-30.
46. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 502-4.
47. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52: 932-7.
48. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006; 129: 2017-28.

49. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1307-9.
50. Allen RP, Mignot E, Ripley B. Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002; 59: 639-41.
51. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 283-313.
52. Stiasny-Kolster K, Mignot E, Ling L. CSF hypocretin-1 levels in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1426-9.
53. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009; 266: 419-31.
54. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868-73.
55. Nordlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953; 145: 453-7.
56. Earley CJ, Connor JR, Beard JL. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54(8): 1698-700.
57. Allen RP, Barker PB, Wehrl F. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56: 263-5.
58. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134: 959-68.
59. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61: 304-9.
60. Connor JR, Wang XS, Patton SM. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1563-7.
61. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22: 440-8.
62. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 341-54.
63. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966; 16: 359-61.
64. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003; 4(2): 143-6.
65. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 763-71.
66. Harris DC, Chapman JR, Stewart JH. Low dose erythropoietin in maintenance haemodialysis: improvement in quality of life and reduction in true cost of haemodialysis. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 693-700.

67. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 663-70.
68. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 324-8.
69. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002; 17: 1072-6.
70. Lopes LA, Lins Cde M, Adeodato VG. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2633-6.
71. Merlino G, Fratticci L, Valente M. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007; 30: 866-71.
72. Müller-Felber W, Landgraf R, Wagner S. Follow-up study of sensory-motor polyneuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects after simultaneous pancreas and kidney transplantation and after graft rejection. *Diabetologia* 1991; 34(1): 113-7.
73. Suzuki K, Ohida T, Sone T. The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep* 2003; 26: 673-7.
74. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M. Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. *Sleep* 2009; 32: 169-74.
75. Salih AM, Gray RE, Mills KR. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 60-3.
76. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1072-6.
77. Hassan N, Pineau CA, Clarke AE. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011; 38: 874-6.
78. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ* 1996; 312: 1339.
79. Ondo W, Tan EK, Mansoor J. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 321-23.
80. Kanter AH. The effect of sclerotherapy on restless legs syndrome. *Dermatol Surg* 1995; 21: 328-32.
81. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003; 61: 49-55.
82. Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. *Neurology* 2004; 62: 9-16.

83. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 181-5.
84. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421-4.
85. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 33-6.
86. Peralta CM, Frauscher B, Seppi K. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2076-80.
87. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4: 465-75.
88. Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2188-95.
89. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 294-301.
90. Walters AS, Hening W, Rubinstein M. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991; 14: 339-45.
91. Allen RE, Kirby KA. Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician* 2012; 86: 350-5.
92. Rajaram SS, Walters AS, England SJ. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27: 767-73.
93. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-22.
94. von Scheele C. Levodopa in restless legs. *Lancet* 1986; 2: 426-7.
95. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007; 22: 1943-51.
96. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67: 1034-9.
97. Montplaisir J, Fantini ML, Desautels A. Long-term treatment with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1306-11.
98. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 17-27.

99. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 92-7.
100. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2006; 5: 878-86.
101. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 1404-10.
102. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 742-52.
103. Högl B, García-Borreguero D, Kohnen R. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 2010; 257: 230-7.
104. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012; 35: 1039-62.
105. Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 710-20.
106. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; 16: 1105-9.
107. Silver N, Allen RP, Senerth J. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011; 12: 440-4.
108. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 153-61.
109. Happe S, Sauter C, Klösch G. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 82-6.
110. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-9.
111. Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009; 72: 439-46.

112. Kushida CA, Walters AS, Becker P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. *Sleep* 2009; 32: 159-68.
113. Walters AS, Ondo WG, Kushida CA. Gabapentin enacarbil in restless legs syndrome: a phase 2b, 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 311-20.
114. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 282-92.
115. Ellenbogen AL, Thein SG, Winslow DH. A 52-week study of gabapentin enacarbil in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 8-16.
116. Allen R, Chen C, Soaita A. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 512-9.
117. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1897-904.
118. Bayard M, Bailey B, Acharya D. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 422-8.
119. Kalem ŞA, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) Betimsel İstatistik Değerlerinin Bir Normal Erişkin Türk Örnekleminde Saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002; 39: 95-102.
120. Obonsawin MC, Crawford JR, Page J. Performance on tests of frontal lobe function reflect general intellectual ability. *Neuropsychologia* 2002; 40: 970-7.
121. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz sürme testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2007; 10: 73-82.
122. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset 2004.
123. Kurt P. Dikkat süreçlerindeki bozulmanın diğer bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesi: 6 yıllık boylamsal çalışma. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 2008.
124. Van Herwegen J, Farran E, Annaz D. Item and error analysis on Raven's Coloured Progressive Matrices in Williams Syndrome. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 93-9.
125. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi 1994.
126. Ekmekçi B. Parkinson demansında rivastigmin'in kognitif fonksiyonlara etkisinin P300 ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya 2010.



127. Kara FS. Multipl skleroz ve nöro-behçet hastalıklarında kognitif süreçlerdeki bozuklukların olaya ilişkin beyin potansiyelleriyle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2006.
128. Eser A. Alzheimer hastalığında tanısal bir yöntem olarak uyumsuzluk negativitesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya 2003.
129. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. Clin Neurophysiol 2009; 120: 1883-908.
130. Mathis J. Update on restless legs. Swiss Med Wkly 2005; 135: 687-96.
131. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients. Mov Disord 2010; 25: 2641-8.
132. Fulda S, Szesny N, Ising M. Further evidence for executive dysfunction in subjects with RLS from a non-clinical sample. Sleep Med 2011; 12: 1003-7.
133. Jung KY, Koo YS, Kim BJ. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: further evidence of cognitive dysfunction? Sleep Med 2011; 12: 416-21.
134. Choi JW, Ko D, Lee GT. Reduced neural synchrony in patients with restless legs syndrome during a visual oddball task. PLoS One 2012; 7: 1-9.

## 10. EKLER

### Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu.

#### HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dosya No:

Telefon No:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim süresi:

HBS:

HBS Şiddeti:

- Primer ( )
- Sekonder ( ) Etyoloji:
- Hafif ( )
- Orta ( )
- Şiddetli ( )

Tedavi:

- Yok ( )
- Var ( ) İlacın Adı:

| P300 | N1 | P2 | N2 | P3 | N1-P2<br>amp | P2-N2<br>amp | N2-P3<br>amp |
|------|----|----|----|----|--------------|--------------|--------------|
| Fz   |    |    |    |    |              |              |              |
| Cz   |    |    |    |    |              |              |              |
| Pz   |    |    |    |    |              |              |              |

| MMN | Latans    |     |       |      |      |
|-----|-----------|-----|-------|------|------|
|     | Başlangıç | Pik | Bitiş | Amp1 | Amp2 |
| Fz  |           |     |       |      |      |
| Cz  |           |     |       |      |      |
| Pz  |           |     |       |      |      |

Nöropsikolojik test skorları:

- Mini mental durum testi
- Verbal akıcılık testi (harf-kategori)
- İz sürme testi A ve B
- Çizgi yönünü belirleme testi
- Sayı menzili testi
- Wisconsin kart eşleştirme testi (WCST) (64 kartlık)
- Renkli Progresif Matrisler Testi (CPMT)

**Ek 2. Kontrol Değerlendirme Formu.**

**KONTROL DEĞERLENDİRME FORMU**

Dosya No:

Telefon No:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim süresi:

| <b>P300</b> | N1 | P2 | N2 | P3 | N1-P2<br>amp | P2-N2<br>amp | N2-P3<br>amp |
|-------------|----|----|----|----|--------------|--------------|--------------|
| Fz          |    |    |    |    |              |              |              |
| Cz          |    |    |    |    |              |              |              |
| Pz          |    |    |    |    |              |              |              |

| <b>MMN</b> | Latans    |     |       | Amp1 | Amp2 |
|------------|-----------|-----|-------|------|------|
|            | Başlangıç | Pik | Bitiş |      |      |
| Fz         |           |     |       |      |      |
| Cz         |           |     |       |      |      |
| Pz         |           |     |       |      |      |

Nöropsikolojik test skorları:

- Mini mental durum testi
- Verbal akıcılık testi (harf-kategori)
- İz sürme testi A ve B
- Çizgi yönünü belirleme testi
- Sayı menzili testi
- Wisconsin kart eşleştirme testi (WCST) (64 kartlık)
- Renkli Progresif Matrisler Testi (CPMT)

### Ek 3. Mini Mental Durum Testi.

#### STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

|                       |              |                      |
|-----------------------|--------------|----------------------|
| Hastanın Adı, Soyadı: | Tarih:       | Aktif kullanılan el: |
| Yaş:                  | Protokol No: | Toplam skor:         |

ORYANTASYON (Her bölüm için 10 saniye kadar süre tanıyın, sadece tam doğru cevaba puan verin)

|                                              |      |
|----------------------------------------------|------|
| A) ZAMAN                                     | Puan |
| 1) Hangi yıldayız? .....                     | ( )  |
| 2) Hangi mevsimdeyiz?.....                   | ( )  |
| 3) Hangi aydayız?.....                       | ( )  |
| 4) Bugün ayın kaç?.....                      | ( )  |
| 5) Hangi gündeyiz?.....                      | ( )  |
| B) MEKAN                                     |      |
| 6) Hangi ülkede yaşıyoruz?.....              | ( )  |
| 7) Hangi şehirdeyiz?.....                    | ( )  |
| 8) Evinizin bulunduğu semtin adı nedir?..... | ( )  |
| 9) Şu an bulunduğumuz bina neresidir?.....   | ( )  |
| 10) Şu an bu binada kaçınıcı kattayız?.....  | ( )  |

#### KAYIT HAFİZASI

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Ayrıca, bunları unutmasın, çünkü biraz sonra yeniden soracağımızı belirtin, kelimeleri birer saniyelik aralarla yavaş biçimde söyleyin. İlk denemede her doğru için ilgili kutuyu işaretleyin. Cevap için 20 saniye bekleyin. Eğer hasta üçüne de cevap veremediyse öğrenene kadar ya da en fazla 3 kez olmak üzere tekrar edin.)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

#### DİKKAT ve HESAP YAPMA

100'den geriye doğru 7 çıkartarak sayın. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)..... ( )

#### HATIRLAMA

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Her doğru cevap için puan verin, cevap için 10 saniye süre tanıyın)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

#### LİSAN

A) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin.)

Kol saati ..... Kalem..... ( )

B) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyip benden sonra tekrar edin. “ Eğer ve fakat istemiyorum”. (Cevap için 10 saniye bekleyin. Doğru ve tam cümle için 1 puan verin.)

..... ( )

C) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. “Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen” (30 sn süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verilir)

Kağıdı doğru tutuyor..... İkiye katlıyor..... Yere bırakıyor..... ( )

D) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.

(Doğru işlem için 1 puan verin)..... ( )

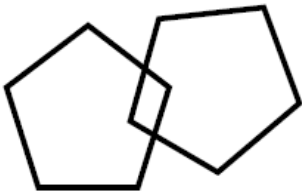
E) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın.

(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin.)..... ( )

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.

(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin). ( )

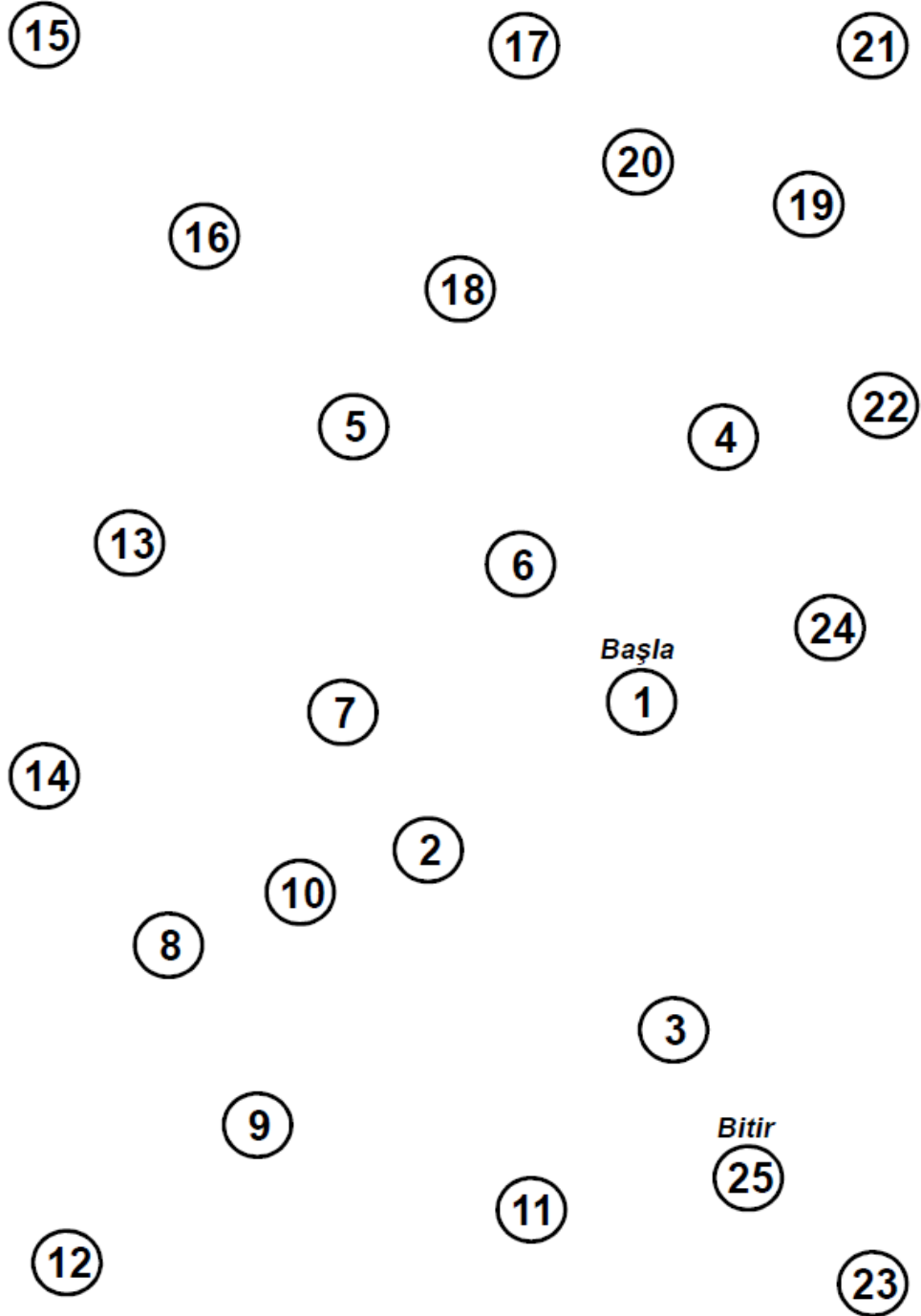
#### GÖZLERİNİZİ KAPATIN



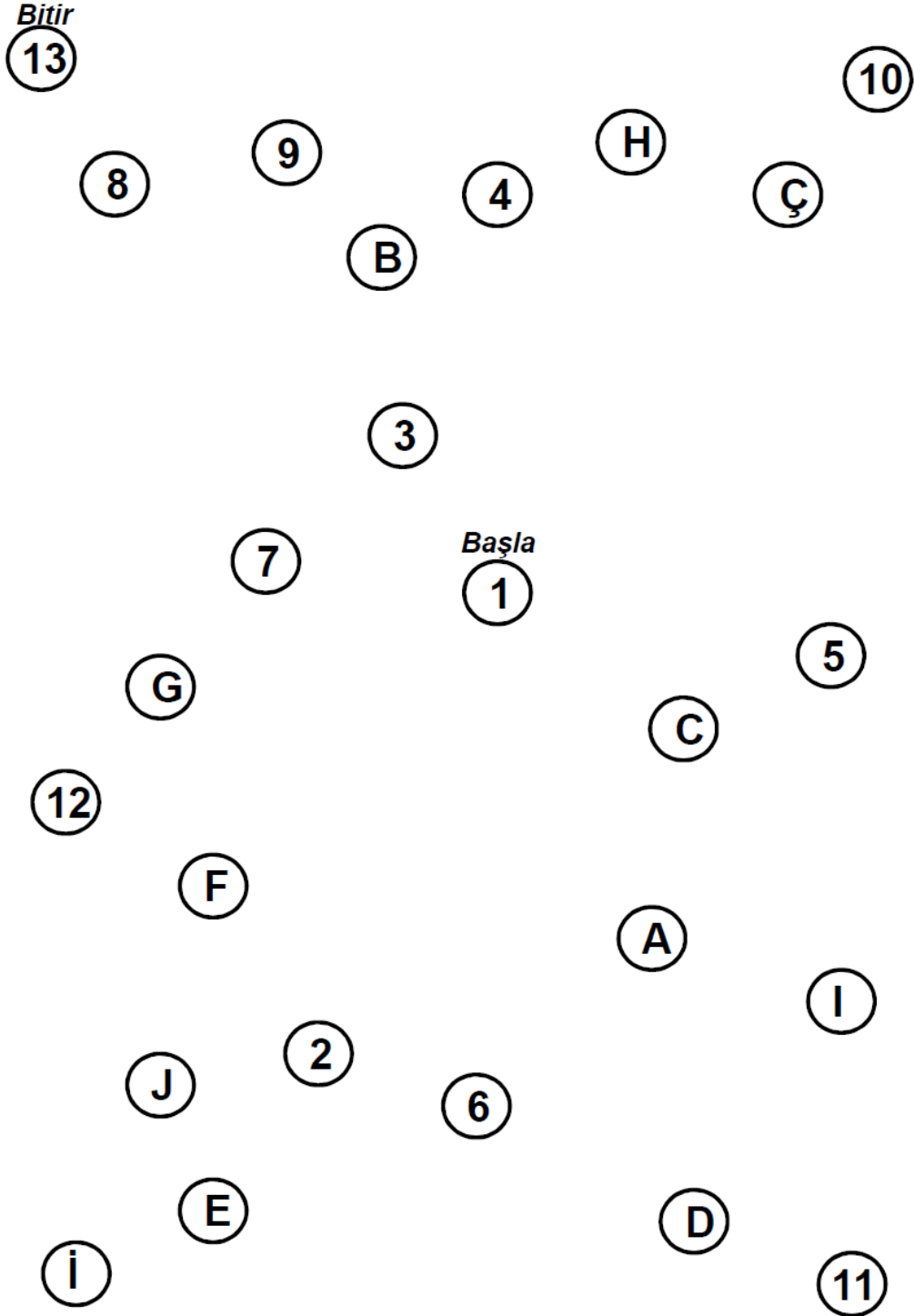
**Ek 4.** Verbal Akıcılık Testi.

| VERBAL AKICILIK – K, A, S harfleri ve hayvanlar |  |  |  |        |
|-------------------------------------------------|--|--|--|--------|
| K harfi                                         |  |  |  | Toplam |
|                                                 |  |  |  |        |
| A harfi                                         |  |  |  | Toplam |
|                                                 |  |  |  |        |
| S harfi                                         |  |  |  | Toplam |
|                                                 |  |  |  |        |
| Hayvanlar                                       |  |  |  | Toplam |
|                                                 |  |  |  |        |

## İZ SÜRME TESTİ-A



## İZ SÜRME TESTİ-B



## Ek 7. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi.

### ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

Adı Soyadı : Cinsiyeti : K ☐ E ☐  
Doğum Tarihi : Yaşı :  
Eğitim Durumu :  
El Tercihi : Sol..... Sağ..... Her ikisi.....  
Devamlı Gözlük Kullanıyor mu ? Evet..... Hayır.....  
Kullanıyorsa : Bozukluğun Türü :  
Derecesi :  
Uygulayıcının Adı Soyadı :  
Uygulama Tarihi :  
Uygulama Yeri :

**DİKKAT** : Verilen her cevabı kaydedin ve hatalı cevapları yuvarlak içine alın.  
Gözlük kullanan deneklerin gözlüklerini takmalarını sağlayın

### ALİŞTIRMA MADDELERİ

A ..... 1-6 B ..... 4-8 C ..... 4-10 D ..... 7-8 E ..... 2-4  
A' .....1..... 6 B' .....4..... 8 C' .....4..... 10 D' .....7..... 8 E' .....2..... 4

### TEST MADDELERİ

| Puan     |        |    | Puan     |         |    |
|----------|--------|----|----------|---------|----|
| 1 .....  | 5 - 10 | DD | 16 ..... | 10 - 11 | OD |
| 2 .....  | 5 - 6  | İİ | 17 ..... | 2 - 5   | Dİ |
| 3 .....  | 6 - 7  | İD | 18 ..... | 1 - 4   | OO |
| 4 .....  | 1 - 2  | İİ | 19 ..... | 1 - 9   | İİ |
| 5 .....  | 2 - 11 | OO | 20 ..... | 2 - 9   | İİ |
| 6 .....  | 1 - 7  | DD | 21 ..... | 9 - 11  | DD |
| 7 .....  | 1 - 10 | DD | 22 ..... | 6 - 10  | İİ |
| 8 .....  | 1 - 7  | OO | 23 ..... | 3 - 11  | İİ |
| 9 .....  | 7 - 9  | OO | 24 ..... | 8 - 9   | İİ |
| 10 ..... | 1 - 3  | OO | 25 ..... | 3 - 8   | DD |
| 11 ..... | 5 - 11 | OO | 26 ..... | 7 - 10  | İİ |
| 12 ..... | 4 - 5  | DD | 27 ..... | 3 - 4   | İO |
| 13 ..... | 7 - 8  | OO | 28 ..... | 3 - 10  | Dİ |
| 14 ..... | 2 - 6  | DD | 29 ..... | 5 - 8   | DO |
| 15 ..... | 3 - 5  | DD | 30 ..... | 8 - 11  | DD |

Toplam Puan : .....

Tanı ya da lezyon ( Hastalar için ) :

Test uygulayıcının, bu uygulama ile ilgili olarak belirtilmesinde yarar gördüğü hususlar :



**Ek 8.** Sayı Menzili Testi.

**SAYI MENZİLİ TESTİ**

| <u>İLERİ</u>                  |  | <u>GERİ</u>               |  |
|-------------------------------|--|---------------------------|--|
| 8 - 1 - 5                     |  | 5 - 1                     |  |
| 2 - 5 - 9                     |  | 6 - 9                     |  |
| 4 - 9 - 6 - 1                 |  | 5 - 8 - 2                 |  |
| 5 - 3 - 9 - 1                 |  | 1 - 7 - 4                 |  |
| 3 - 8 - 6 - 7 - 2             |  | 7 - 2 - 9 - 5             |  |
| 7 - 6 - 2 - 3 - 8             |  | 9 - 7 - 3 - 5             |  |
| 4 - 2 - 6 - 7 - 3 - 8         |  | 5 - 6 - 8 - 9 - 1         |  |
| 9 - 3 - 1 - 6 - 8 - 7         |  | 7 - 1 - 9 - 4 - 8         |  |
| 3 - 5 - 4 - 8 - 9 - 6 - 2     |  | 1 - 5 - 3 - 2 - 9 - 6     |  |
| 1 - 5 - 8 - 7 - 2 - 3 - 9     |  | 4 - 1 - 7 - 8 - 3 - 9     |  |
| 7 - 1 - 6 - 8 - 2 - 4 - 3 - 5 |  | 3 - 7 - 1 - 6 - 9 - 4 - 8 |  |
| 8 - 6 - 5 - 9 - 1 - 4 - 2 - 7 |  | 9 - 1 - 3 - 4 - 8 - 7 - 2 |  |

### Ek 9. Wisconsin Kart Eşleme Testi.

**WİSCONSİN KART EŞLEME TESTİ KAYIT FORMU**

Demek No : .....

Kod No : .....

|                   |                 | WİSKONSİN KART EŞLEME TESTİ                |  |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------------|--|
|                   |                 | PUANLARI                                   |  |
|                   |                 | 1- Toplam cevap sayısı                     |  |
|                   |                 | 2- Toplam yanlış sayısı                    |  |
| Adı Soyadı :      | .....           | 3- Toplam doğru sayısı                     |  |
| Doğum Tarihi :    | ..../..../..... | 4- Tamamlanan kategori sayısı              |  |
| Yaşı :            | .....           | 5- Perseveratif tepki sayısı               |  |
| Cinsiyeti :       | .....           | 6- Perseveratif hata sayısı                |  |
| Eğitim Durumu :   | .....           | 7- Perseveratif olmayan hata sayısı        |  |
|                   |                 | 8- Perseveratif hata yüzdesi               |  |
| Uygulayıcının     |                 | 9- İlk kategoriye tamamlamada              |  |
| Adı Soyadı :      | .....           | kullanılan deneme sayısı                   |  |
| Uygulama Tarihi : | ..../..../..... | 10- Kavramsal düzey tepki sayısı           |  |
| Uygulama Yeri :   | .....           | 11- Kavramsal düzey tepki yüzdesi          |  |
|                   |                 | 12- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı |  |
|                   |                 | 13- Öğrenmeyi öğrenme puanı                |  |

Kategoriler R. Ş. M. R. Ş. M

[illegible]

**Gözlemler :**

**Ek 10.** Renkli Progresif Matrisler Testi.

**CPMT**

|           | <b>A</b> |  | <b>A<sub>B</sub></b> |  | <b>B</b> |  |
|-----------|----------|--|----------------------|--|----------|--|
| <b>1</b>  | 4        |  | 4                    |  | 2        |  |
| <b>2</b>  | 5        |  | 5                    |  | 6        |  |
| <b>3</b>  | 1        |  | 1                    |  | 1        |  |
| <b>4</b>  | 2        |  | 6                    |  | 2        |  |
| <b>5</b>  | 6        |  | 2                    |  | 1        |  |
| <b>6</b>  | 3        |  | 1                    |  | 3        |  |
| <b>7</b>  | 6        |  | 3                    |  | 5        |  |
| <b>8</b>  | 2        |  | 4                    |  | 6        |  |
| <b>9</b>  | 1        |  | 6                    |  | 4        |  |
| <b>10</b> | 3        |  | 3                    |  | 3        |  |
| <b>11</b> | 4        |  | 5                    |  | 4        |  |
| <b>12</b> | 5        |  | 2                    |  | 5        |  |