



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
HUZURUZ BACAK SENDROMU SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Buğrahan ERDEM

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA
HUZURUZ BACAK SENDROMU SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Buğrahan ERDEM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tiraje TUNCER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminden sonra uzmanlık eğitiminde de yolumuzun kesiştiği, tez konusunun belirlenmesinden basım aşamasına kadar hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, noktasından virgülüne kadar her detayda emeği bulunan, talebesi olmaktan kıvanç duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e teşekkürü borç bilirim.

Uzman hekim olmamda çok büyük payı olan, en buhranlı günlerimden en mutlu anıma her zaman yanımda bulunan, bendeki yerini ve emeğini anlatmaya kelime bulamadığım, bir hocadan çok daha fazlası, bazen bir baba, bazen bir ağabey, bazen ise arkadaş, pîrim Prof. Dr. Cahit Kaçar'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, bir harf öğretenin kırk yıl kölesi olunası dünyada; kendilerinden bir meslek öğrendiğim, pek kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bülent Bütün, Prof. Dr. Nehir Samancı Karaman, Prof. Dr. Sibel Çubukçu Fırat, Doç. Dr. Ahmet Hakan Nur, Doç. Dr. İlhan Sezer ile Prof. Dr. Nilüfer Balcı ve Dahiliye rotasyon eğitimimde yakın ilgilerini gördüğüm, değerli eşi, İç Hastalıkları ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beni yetiştiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme ve babama, kardeşime; hayatımın her anında varlığıyla bana güç ve yaşam enerjisi veren, desteğini her hücremde hissettiğim, ezelden ebede gönül yoldaşım biricik eşim Dr. Hatice Çetin Erdem'e ve cennet mekân rahmetli kayınvalidem Emine Çetin'e şükranlarımı sunarım.

Yedi sene boyunca aynı evi aynı ekmeği paylaştığım, 11 yıllık sözde değil özde kardeşim Dr. Gökhan Cemal Tuncer'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve FTR ABD tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelip böylesi imkânlara sahip olmamızı sağlayan; başta Gazi Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşları olmak üzere, aziz şehitlerimize ve mensubu olmaktan gurur duyduğum yüce Türk milletine teşekkürü borç bilir, şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid artrit	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı	7
2.1.5 Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri	13
2.1.6. Görüntüleme	14
2.1.7. Tedavi	14
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu	17
2.2.1. Epidemiyoloji	17
2.2.2. Klinik Özellikler ve Tanı	18
2.2.3. Ayırıcı Tanı	21
2.2.4. Patofizyoloji	22
2.2.5. Genetik	24
2.2.6. Tedavi	24
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	29
3.1. Gereçler	29

3.2. Yöntem	30
3.2.1. İzlem Formu	30
3.2.2. DAS-28	30
3.2.3. MCKİ	31
3.2.4. HAQ	31
3.2.5. IRLSSG HBS Şiddet Skalası	32
3.2.6. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. RA ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	33
4.2. HBS Olan ve HBS Olmayan RA Hastalarının Karşılaştırılması	35
4.3 RA’da HBS Subgrup Analizi	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55
10. EKLER	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

FTR	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
RA	Romatoid Artrit
HBS	Huzursuz Bacak Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
IRLSSG	Uluslararası Huzursuz Bacak Çalışma Grubu
RF	Romatoid Faktör
HLA-SE	İnsan Lökosit Antijeni Ortak Epitop
PTPN22	Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22
CTLA4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
MHC	Major Doku Uygunluk Kompleksi
ACPA	Anti Sitrüline Protein Antikorları
Anti-CCP	Anti Siklik Sitrüline Peptid Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
ANA	Antinükleer Antikorlar
PADI4	Peptidylarginin Deiminase Type 4
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
Anti-TNF	TNF inhibitörleri
ECAM	Endotelial Hücre Adezyon Molekülü
IL	İnterlökin
Ig	İmmünglobülin
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
PİF	Proksimal interfalangeal
DİF	Distal interfalangeal

MKF	Metakarpofalangeal
MTF	Metatarsofalangeal
CRP	C-reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
DAS-28	Disease Activity Score-28
SDAI	Simplified Disease Activity Index
CDAI	Clinical Disease Activity Index
RAPID3	Routine Assessment of Patient Index Data 3
HAQ	Health Assessment Questionnaire
USG	Ultrasonografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DMARDs	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
csDMARDs	Konvansiyonel sentetik DMARD'lar
SSS	Santral Sinir Sistemi
PLMS	Uykuda Periyodik Uzun Hareketleri
EMG	Elektromiyografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
mCKİ	Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi
VAS	Vizüel Analog Skala
AD	Anlamlı Değil
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
OR	Odds Ratio
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.4.	2010 ACR RA sınıflandırma kriterleri	8
4.1.1.	Bireylerin demografik özellikleri	33
4.1.2.	Bireylerin alışkanlıkları	34
4.1.3.	Gruplarda HBS sıklığı	34
4.2.1.	RA alt gruplarının demografik özellikleri	35
4.2.2.	RA alt gruplarının alışkanlıkları	36
4.2.3.	RA alt gruplarının hastalık özellikleri	37
4.2.4.	RA alt gruplarının serolojik özellikleri	37
4.2.5.	RA alt gruplarında hastalık süreleri	37
4.2.6.	RA alt gruplarında antiromatizmal ilaç kullanımı	38
4.2.7.	RA alt gruplarında biyolojik DMARD kullanımı	38
4.2.8.	RA alt gruplarında TNF inhibitörü kullanımı	39
4.2.9.	RA alt gruplarında ek hastalıklar	40
4.2.10.	RA alt gruplarının ek ilaç kullanımı	41
4.2.11.	Laboratuvar sonuçlarının analizi	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi tam olarak belli olmayan, patogeneğinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı, başlıca diartrodial eklemlerin infektif olmayan kronik inflamasyonu ile karakterize sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Özellikle sinoviyal eklemleri ve tendon kılıflarını etkilediği için başlıca sinovium hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Hedef organ sinoviyum olmasına rağmen bazı olgularda eklem dışı tutulumlar da görülmektedir [1].

RA hastalarında uyku bozuklukları ve ilişkili hastalıkların normal popülasyondan daha sık görüldüğü bilinmektedir. Dahası, zayıf restoratif uykunun RA hastalarında ağrı, duygu durum bozukluğu, yorgunluk, stres ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu verilere rağmen spesifik uyku bozuklukları romatolojik popülasyonda yeteri kadar ele alınmamıştır [2, 3].

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyularla karakterize, görece sık görülen, ancak sıklıkla tanı konulmamış, kronik, ilerleyici sensorimotor bir bozukluktur. HBS genellikle uyku ve yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahiptir [4, 5]. Bu sendrom, primer idiopatik bir bozukluk olarak ya da demir eksikliği, periferik nöropati, gebelik, son dönem böbrek hastalığı, Romatolojik hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarla ilişkili sekonder bir semptom kompleksi olarak tanımlanabilir[6].

HBS tanısı klinik olarak konulur, hastalığın spesifik bir belirteci yoktur[7]. Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri Uluslararası Huzursuz Bacak Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından 1995 yılında geliştirilmiş ve aynı grup tarafından, sonuncusu 2014 yılında olmak üzere modifiye edilmiştir [8, 9].

Biz bu çalışmada; polikliniğimizde RA tanısı ile takip edilen hastalarda, HBS sıklığını saptamak ve bunun hastalık aktivitesi, hastanın demografik özellikleri, tedavi, seroloji ve komorbiditeleri yönünden ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit, başlıca sinoviyal eklemlerin inflamasyonu ile karakterize, kronik, progresif, otoimmün, bir hastalıktır. Kronik sinovit hastaların büyük çoğunluğunda ilerleyici eklem hasarına neden olur. Bu fonksiyonel kapasitenin ve yaşam kalitesinin bozulmasının başlıca nedenidir [1, 10]. Asıl tutulum yeri sinoviyum olmasına karşın eklem dışı sistemik tutulumlar da görülebilir. Özellikle kardiyovasküler riskleri arttırarak yaşam süresinde ortalama 3-18 gibi kısaltmaya yol açabilir [11].

RA 19. yüzyıldan beri artan sıklıkta görülmesine rağmen, antik insanları da yaygın şekilde etkilemiş bir hastalıktır [12]. 1955'ten 2007'ye kadar olan dönemi inceleyen bir çalışmada, 1955'ten 1994'e kadar RA insidansının azalışını, 1995'ten 2007'ye kadarki dönemde ise insidansın arttığını göstermiştir [13].

RA dünya genelinde toplumun ortalama %1'ini etkilemekle birlikte bu oran değişik toplumlarda farklılıklar gösterebilmektedir [14]. Örneğin, Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir [15]. Ülkemizdeki RA prevalansı %0.56 olup, Antalya'da ise %0.38'dir [16, 17]. Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Birçok otoimmün hastalık gibi RA'da kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/Erkek görülme oranı 2/1-4/1 arasında değişmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilmektedir [18]. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte hiçbir yaş hastalıktan korunmuş değildir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır. Geç başlangıçlı RA 'da Kadın/Erkek oranı 1.4/1'dir [19].

2.1.2. Etiyoloji

19. yüzyılın ortalarında Garrod, RA'yı; gut ve romatizmal ateşten ayıran ve RA terimini kullanan ilk kişiydi. 1940'lı yıllarda Waaler ve Rose tarafından Romatoid Faktör'ün (RF) bulunmasıyla RA etiyolojisinde otoimmünitenin rolü ortaya çıkarılmıştır [20].

Uzun yıllardan beri yapılan yoğun araştırmalara rağmen RA etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır ancak birçok olası etiyoloji tanımlanmıştır. Örneğin; antik iskeletlerdeki RA'ya bağlı olduğu düşünülen bozuklukların belirli coğrafi bölgelerde kümелendiğinin keşfedilmesi, etiyolojide çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir [12]. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etiyoloji söz konusudur. Çevresel faktörlere ek olarak cinsiyet, hormonal nedenler, enfeksiyonlar, travma, genetik ve stresin etiyolojideki rolleri araştırılmaktadır [1].

Muhtemelen genetik olarak duyarlı konakçılarda birden fazla faktör, poliartiküler sinoviti başlatmak gerekli etkileşimi sağlamaktadır. Başladıktan sonra süreç kendi kendini idame ettirir [21].

2.1.2.1. Genetik Faktörler

RA hastaları ile yapılan aile araştırmalarında, ikizlerden birinde RA varsa, diğerinde ortaya çıkma olasılığı çift yumurta ikizlerinde %5 iken, monozigot ikizlerde % 15-35 arasında bulunmuştur [22]. Seropozitif hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazladır [1]. Monozigot ikizlerde hastalık ortaya çıkma olasılığının %50'den az olması, RA etiyolojisinde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de etkili olduğu hipotezini destekler [23]. RA için genetik risk faktörü olarak düşünülen genler; İnsan Lökosit Antijeni Ortak Epitop (HLA-SE), Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22 (PTPN22) ve Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4 (CTLA4)'dür [24].

Genetik risk faktörlerinin önemli bir bölümü 6. kromozomda yer alan Major Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) adlı gen bölgesidir. HLA DRB1 zinciri 70-74. aminoasitlerin dizilişindeki farklılık ortak epitop olarak adlandırılır. HLA-

SE sahip kişilerde RF, Anti Sitrüline Protein Antikorları (ACPA) ve Anti Siklik Sitrüline Peptid Antikor (Anti-CCP) daha sık görülebilmektedir[25]. Gen çevre etkileşimleri gözlemlendiğinde; sigara içen HLA-DRB1 pozitif bireylerde artmış bir RA insidansı saptanmıştır [14].

Romatoid artrit, HLA DR1 pozitif olgularda daha hafif seyrederken HLA DR4 pozitif olgularda daha şiddetli seyretmektedir. HLA DR4'ün hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimine neden olduğu iddia edilmiştir [26]. T hücre fonksiyonlarında görev alan PTPN22 geni, aynı zamanda B hücre fonksiyonlarında da rol alır. Bu gendeki polimorfizm anormal T hücre aktivasyonuna neden olarak otoimmün hastalıklara yol açabilir [27].

RA yatkınlığında genetik bağlantının yalnız %30-50 kadarı HLA genleri ile ilgilidir. HLA bölgesi dışında, ilk olarak Japon toplumunda saptanan, Peptidylarginin Deiminase Type 4 (PADI4) geni saptanmıştır. PADI4 arginin rezidülerini sitrulinize eden enzimleri kodlar. Avrupalılarda PTPN22, Asya ülkeleri ve Japonya'da ise PADI4 genlerinin hastalık yatkınlığında rolleri olduğu düşünülmektedir [1].

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Sigara: RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır. Ağır sigara içicilerinde, her iki cinsiyette RA riski 13 kat artmaktadır. Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir [28]. Bu ilişki sigara içenlerde sitrulinize olmuş proteinlerin artmasıyla bağlantılıdır. RA'da etkinliği kanıtlanmış tek çevresel faktör sigaradır[29].

Enfeksiyonlar: Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktive olmasına neden olarak RA gelişimine yol açabilir [30]. Gastrointestinal enfeksiyonlardan, influenzaya kadar çok çeşitli ajanlar, otoantikor pozitif RA gelişimine sebep olabilmektedir [31].

Genetik yatkınlığı olan kişilerde, mikroorganizmaların konağa girişi ile yeni antijenlerin oluşması ve bunlara karşı gelişen otoantikorlar, moleküler benzerlik ile tolerans kaybı gelişmesi, mikroorganizmaların oluşturduğu T hücre

reaktivitesindeki değişiklikler ve mikrobiyal enfeksiyonların eklem dokusuna direk etkisinin RA başlangıcında etkili olduğu düşünölmektedir [32].

Romatoid artrit ayrıca gingiva tutulumu yapan periodontal hastalıklarla da ilişkili olabilir. Porphyromonas gingivalis RA’da rolü olduğu bilinen PADI4 enzimini salgılayabilen tek bakteridir. Bu bakterinin,endojen sitrölinlenmiş protein salgıladığı ve PADI4 enzimiyle de diğer peptidleri sitrölinize ettiği bulunmuştur[33].

Meslek: Silika maruziyetinin sigara içilmesinden bağımsız olarak RA gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir [34]. RA geliştirme riskiyle ilişkili meslekler arasında elektrik ve ahşap işçiliği ile asbest maruziyetine yol açan meslek grupları bulunur [35]. Bu sonuçlar, mesleki maruziyet ile RA arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirten diğer araştırma sonuçlarıyla örtüşmektedir [36]. Ayrıca sosyoekonomik durum ile RA gelişiminin ters orantılı olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur [37].

2.1.2.3. Cinsiyet ve Hormonlar

RA kadınlarda daha fazla görölen bir hastalıktır. Postmenapozal dönemde cinsiyet farklılığının azalması, hastaların gebelikte remisyona girmeleri, ancak doğumu takiben tablonun tekrar alevlenmesi hormonal disregölasyonun rol oynadığını düşöndürmektedir [38]. Östrojenlerin immün yanıtı şiddetlendirici, androjenlerin ise tersine baskılayıcı etkileri vardır. RA’da androjen düzeyinin düşöklük patogenezdaki olası mekanizmayı açıklayabilir [19]. Ayrıca sinoviyal dokuda HLA-DR pozitif makrofajlarda ve Th1 hücrelerinde androjen-östrojen reseptörleri saptanmıştır [39].

Yapılan çalışmalarda obez hastalarda RA riskinin artmış olduğu ortaya konmuştur. Yağ dokusunda üretilen proinflamatuvar adipokinler, inflamasyon oluşumu ve otoimmünite gelişiminde rol oynamaktadır [40, 41].

2.1.2.4. Isı Şok Proteinler

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentezlenirler. İntrasellüler translokasyonları kolaylaştırır. Hücreyi mikroorganizma, serbest oksijen radikalleri gibi etmenlerden korur. İnflamatuvar artritlerde sinoviyal hücrelerin ısı şok proteinleri oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir [10].

2.1.3. Patogenez

Romatoit artrit patogenezinde; monosit/makrofajlar, CD4+T lenfositler ve B lenfositler yer alır. B lenfositler tarafından üretilen oto-antikorlar (RF, anti-CCP) immun komplekslerin oluşumuna, kompleman aktivasyonuna ve granülosit göçüne neden olur. T hücre aktivitesiyle osteoklast fonksiyonlarındaki artış kemik dekstrüksiyonuna neden olmaktadır. İnflamasyonun devamıyla irreversibl doku değişikliği oluşur [10, 42].

Romatoid artritte Th1 hücre kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin belirgin etkilerine karşın, koruyucu Th2 fonksiyonları yetersizdir. Aktif RA'da sinoviyal dokuda CD4/CD8 oranı 4/1-14/1 şeklinde görülür. Plazmositlere dönüşen B hücreleri otoantikor oluşumundan sorumludur. Nötrofiller sinoviyal sıvıda bulunur ve aktif dönemde serbest oksijen radikali salgırlar. Sinoviyal membranda makrofaj, mast hücresi, natural killer hücresi ve sitokinler yer alır. Sinoviyal makrofajlar diğer inflamatuvar hücreleri aktive eder, matriks yıkım enzimleri sekresyonu arttırır ve anjiogenezde rol alır. Yani sinoviyal makrofajlar, inflamasyonu başlatmaktan ziyade inflamasyonu devam ettirici özelliktedir[1, 10].

Romatoid artritte erken evredeki ve kronik evredeki sitokin paterni değişiklik göstermektedir. Sinoviyal membrandaki ve kartilaj pannus bileşkesindeki makrofajlar tarafından yapılan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α); sitokin ve kemokin salınımında, endotelyal hücre adezyon molekülü 'Endothelial Cell Adesion Molecule' (ECAM) salınımında, anjiogenezde ve ağrı oluşumunda esas rol oynar [41, 43]. İnterlökin-6 (IL-6) hem makrofajlar hem de sinoviyal fibroblastlar tarafından salınır, lökosit aktivasyonu ve otoantikor üretiminin yanında önemli bir akut faz reaktanıdır [44]. TNF- α 'dan sonra en etkin

mediatörün IL-1 olduğu düşünülmektedir. Metalloproteaz ve kollejenaz yapımını indükler ve kemik rezorbsiyonunu şiddetlendirir [45].

Tüm bu sitokinlerin üretimi, RA'da patolojik ve klinik bulgulara neden olmaktadır. RA'da, sinoviyal subintimal bölgede görece az olan hücre sayısı, inflamatuvar hücre göçüyle artar. Anjiogenezis ve devamında sinoviyal membranda ödem meydana gelir. Sinoviyal hiperplazi hızlanır ve hiperplastik granülasyon dokusu olan "pannus" oluşur. Pannus kıkırdığa, subkondral kemiğe ve tendon kılıflarına yavaş yavaş saldıran bir granülasyon dokusudur. Bu doku, kemik ve kıkırdığı harap ederek eklem aralığını daraltır ve sonunda ankiloza neden olur [1].

2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı

RA genellikle yavaş ilerleyen, sinsi bir başlangıç gösterir. RA çoğu kez el küçük eklemlerini tutan poliartrit şeklinde karşımıza çıkmasına rağmen, monoartrit ve ya oligoartrit şeklinde de başlayabilir. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, kilo kaybı ve depresyon gibi non spesifik bulgular eşlik edebilir [10].

RA klinik tablosu ve prognozu açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Bazı olgularda hastalık hafif bir yeti yitimi ile seyrederken, bazılarında kalıcı, agresif ve birkaç yıl içinde eklem hasarı oluşturacak şiddette gelişebilir. RA'nın erken evrede tanınması erken tedavi olanağı sağlar. Hasta için bir fırsat penceresi açılmış olur [1]. Hastalığın erken evrelerinde tanı koyabilmek ve uygun tedaviyi başlatabilmek amacıyla 2010 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) iş birliğinde sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır [46]. (Çizelge 2.1.4)

Çizelge 2.1.4. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri

Hedef kişiler (kimler test edilmeli?): - En az 1 eklemden kesin olarak klinik sinoviti (şişliği) olanlar * - Sinoviti başka bir hastalıkla daha iyi açıklanamayanlar		
RA için sınıflandırma kriteri: - A'dan D'ye tüm kategorilerde karşılık gelen puanlar toplanır. $\geq 6/10$ ise hasta RA olarak sınıflandırılır. **		
A. Eklem tutulumu	1 büyük eklem	0 puan
	2-10 büyük eklem	1 puan
	1-3 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	2 puan
	4-10 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	3 puan
	>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5 puan
B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekmektedir)	Negatif RF ve negatif ACPA	0 puan
	Düşük pozitif RF ya da düşük pozitif ACPA	2 puan ***
	Yüksek pozitif RF ya da yüksek pozitif ACPA	3 puan
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	Normal CRP ve normal ESH	0 puan
	Anormal CRP ya da anormal ESH	1 puan
D. Semptomların süresi	<6 hafta	0 puan
	≥ 6 hafta	1 puan

* Bu kriterler ile yeni başvuran hastaların sınıflandırılması amaçlanmıştır. Bunlara ek olarak romatoid artrit özgül eroziv hastalığı olanlarda 2010 kriterlerini karşılayan öykü varsa RA olarak sınıflandırılır. Uzun süreli hastalığı olanlardan inaktif hastalığı olanlar dahil, retrospektif verilere göre 2010 kriterlerini karşılayanlar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

** Puanı $<6/10$ olan hastalar RA olarak sınıflandırılmazsa da durumları zaman içinde tekrar değerlendirilebilir ve kriterleri tamamlayabilirler.

***Düşük pozitif değerler; normalin üst sınırından yüksek ancak 3 katından yüksek olmayan değerleri ifade eder. Yüksek pozitif değerler; normalin üst sınırının 3 katından daha yüksek değerleri ifade eder. RF sadece pozitif ya da negatif olarak raporlanıyorsa, pozitif sonuç düşük pozitif değer olarak puanlanır.

2.1.4.1. Eklem Tutulumu

Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek; omuz ve kalçaya göre daha sık tutulmaktadır. Eklemlerde inflamasyonun 3 kardinal bulgusu (şişlik, hassasiyet, ısı artışı) vardır. Şişlik intraartiküler veya periartiküler olabilir. Sabah tutukluğu yaygın bir şekilde görülmektedir ve genellikle hareketsizlik dönemlerinden sonra en fazladır. Bir saatten fazla süren sabah sertliği görülmektedir [1].

El: RA'da en sık tutulan eklemler MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleridir. PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfarengal (DİF) eklemlerin tutulumu hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir. RA'da el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalarda eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir [47].

Parmak ekstensör yüzlerinde romatoid nodül oluşabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Ciddi hastalıkta el bileğinde subluksasyon görülebilir. RA'da görülen ekstensör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekildedir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır. Uzun süre devam eden tenosinovit 4. ve 5. parmak ekstensör tendonlarında ruptür ile sonuçlanabilir. RA; elde Z deformitesi, kuğu boynu deformitesi, mekik parmak ve düğme iliği deformitesi olarak adlandırılan spesifik görünümlere yol açabilir [1].

Dirsek: Dirsek eklemi tutulumu RA'da oldukça sık görülmektedir. Dirsek tutulumunun ilk bulgusu ekstansiyon kısıtlılığıdır. Dirsek supinasyon kaybı radius başının tutulumunu gösterir. Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursa romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir [47, 48].

Omuz: RA hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuz tutulumu görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmektedir. Akromioklaviküler ve glenohumeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemlerde tutulum olur.

Aksiyel tutulum: Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Atlantoaksiyal bileşke en sık tutulan kısımdır. Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Servikal vertebra dislokasyonu; paresteziden tetraplejiye kadar oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir [47].

Kalça eklemi: Kalça tutulumu hastalığın erken dönemlerinde görülmemektedir. Majör trokanterik bursit görülebilen bir diğer bulgudur [10].

Diz: RA'da diz tutulumu sıktır, erken dönemde, bazen ilk tutulan eklem olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Erken evrede dizde ekstansiyon kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen baker kistidir.

Ayak bileği: Ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve hastaların %10'unda ilk erozyonlar MTF eklemlerde görülür. MTF eklem tutulumu ile yürüyüşün push-up fazında ağrı geliştiği için yürüyüş değişebilir. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon deformitesi gelişebilir (çekiç parmak). Ayak bileğinde tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde progresif hasar sonucu ayak ve ayak bileğinde pronasyon ve transvers ark kaybına bağlı pes planus görülebilir. Hallus valgus deformitesi de sık görülmektedir. Tarsal tünel sendromu RA hastalarında ayak ağrısının bir diğer sebebidir [49].

2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid Nodüller: RA'da en sık gözlenen inflamatuvar eklem dışı bulgu romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık %20-35'in de görülür. Bu nodüller genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde veya mekanik irritasyonun yoğun olduğu bölgelerde ortaya çıksa da tendonlarda ve iç organlarda dahi görülebilir. Hemen daima RF pozitif olan hastalarda gelişir [50].

Göz Tutulumu: Kuru göz, episklerit ya da sklerit ortaya çıkabilir. Nadiren üveit ve iritis görülebilir. Sekonder katarakt gelişebilir [51].

Akciğer Tutulumu: En sık plevral effüzyon olmakla birlikte; romatoid nodül, intertisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon da görülmektedir[52].

Kalp Tutulumu: RA'nın en yaygın kardiyak tutulumu perikardittir ancak nadiren klinik oluşturlar. Erkeklerde ve seropozitif aktif RA'lı hastalarda daha sıktır [53]. Başta aort ve mitral kapak olmak üzere, kapak tutulumu olabilir [54]. Birinci dereceden tam kalp bloğuna kadar değişen elektrokardiyografik değişiklikler görülebilmektedir. Yine RA hastaları miyokart enfarktüsü, sessiz iskemi açısından yüksek risk altındadır ve bu durum hastalık süresi ile ilişkilidir[55].

Nörolojik Tutulum: RA'da nörolojik bozuklukların en sık görülen sebebi tuzak nöropatileridir. Median, ulnar ve posterior tibial sinir; en çok tutulan sinirlerdir. Küçük damarların vaskülitisi sonucu diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks oluşabilir. Bu hastalarda düşük ayak gibi kuvvet kaybı, parestezi ve distalde dokunma duyusunda azalma görülebilmektedir. Atlantoaksiyel subluksasyon kord basısına bağlı servikal miyelopatiye yol açabilir [56].

Vaskulit: Otopsi yapılan RA'lı hastalarda %25-30 gibi yüksek oranlarda kan damarlarını etkileyen inflamasyon saptanırken, klinik olarak tespit edilen vaskülit çok daha nadirdir. RA'da görülen klinik bulguların çoğu küçük damar vaskülitisi ile ilişkilidir. Seropozitif RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda subklinik vaskulit görülür. Subklinik vaskülitlerin uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Romatoid vaskülitin son yıllarda daha nadir görüldüğü öne sürülmektedir [56].

Hematolojik Tutulum: En sık görülen hematolojik bulgu kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisidir. Hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ile anemi düzelebilir. Trombositoz aktif RA'nın en sık görülen bulgularından birisidir. Trombositoz aktif sinovitli eklem sayısı ile koreledir. RA'da aksiller ve inguinal bölgede genelde mobil ve yumuşak yapıda lenfadenopatiler sık görülür. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında non-hodgkin lenfoma riski artmıştır [57].

Felty Sendromu: Klasik triadı splenomegali, lökopeni ve RA'dır. Bu sendrom RF pozitif, subkutan nodülleri ve deformiteleri olan hastalık süresi uzun RA hastalarının %1'inde görülür [58].

Amiloidoz: Son yıllarda yapılan çalışmalarda RA'lı hastaların %5 kadarında sekonder amiloidoz tespit edilmiştir. Uzun süreli ve tedavi edilmeyen hastalarda görülür [59].

Hepatik Tutulum: Aktif RA'de anemi, trombositoz ve artmış eritrosit sedimentasyon hızına ilave olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar olabilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye yol açabilir [56].

Renal Tutulum: RA'da böbrekler nadiren tutulur, sekonder amiloidoz ve glomerülonefrit görülebilir. Asıl etkilenim kullanılan ilaçlara bağlıdır [56].

2.1.4.3. Laboratuvar Bulguları

Romatoit artritte spesifik bir tanı testi olmamakla birlikte; hastalık tanısını koymak, aktivitesini değerlendirmek, prognozu belirlemek, tedaviye ait yan etkileri belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır [60].

Oto-antikorlar: Klinik pratikte sıklıkla başvuru alanlar anti-sitrüline peptid antikorları (anti-CCP, ACPA) ve RF'dir. Bunlar hastalık ortaya çıkmadan kanda mevcut olabilirler [1].

RF, immünglobulin (Ig) G antikorlarının Fc kısmına karşı gelişen antikorlardır. Hastaların serumunda %75-80 pozitif olarak bulunur. IgM, IgG, IgE ve IgA sınıfından da olabilirler. IgG RF ekstraartiküler hastalıkla, IgA RF ise agresif eklem hastalığı ve radyolojik erozyon ile ilişkili bulunmuştur [61]. RF'nin diğer hastalıklarda da pozitif olabileceği unutulmamalıdır.

Anti-CCP, erken tanı ve ayırıcı tanıda önemli rol oynar. Bu antikorlar çok erken evrede saptanabilirler. Kemik erezyonları ve kötü prognoz açısından belirleyicidir. ACPA'lar RA hastalarının eklemlerinde lokal olarak da üretilmektedir [62]. Eklemlerde bulunan major sitrülenilmiş protein fibrin olup sinoviyal ve non sinoviyal proteinler de sitrülenizasyon için hedef oluştururlar[63].

RA hastalarının 1/3'ünde Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) pozitifliği görülür. Uzun süreli ve aktif hastalıklarda, Felty sendromunda ve böbrek patolojilerinde ANCA pozitifdir [1].

Ekstra artiküler tutulum ve yüksek titrede RF pozitif hastalarda daha fazla olmak üzere, antinükleer antikorlar (ANA) bulunabilir. Ancak titreleri sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarından daha düşüktür ve anti-DNA antikorları negatiftir [64].

C-reaktif protein: C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentezlenen, inflamasyon ile birlikte birkaç saat içinde düzeyi artan ve inflamasyon gerilediğinde konsantrasyonu hızla normale dönen bir proteindir. CRP; RA'da akut faz cevabının direkt bir ölçümüdür. Aktiviteyi belirleyen en iyi belirteç olmasının yanında inatçı olarak yüksek seviyelerde seyretmesi eroziv hastalığa işaret eder ve daha agresif tedavi uygulanmasını zorunlu kılar [65].

Eritrosit sedimentasyon hızı: İnflamatuvar durumlarda yükselen fibrinojen düzeyi eritrositlerin çökmesini hızlandırır, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artar. Nonspesifik bir testtir; eritrositlerin sayı, şekil ve morfolojisinden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez [10]

Tam kan sayımı: Trombositoz ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki belirgindir. Felty sendromunda yada kullanılan immünosupresiflere bağlı lökopeni ve trombositopeni görülebilir. %5 yada daha yüksek eozinofili mevcudiyetinde vaskülit, perikardit, plörit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül olma olasılığı yüksektir. Özellikle vaskülit komplikasyonu açısından eozinofili belirleyici bir testtir. %50 oranında hastada anemi görülür. Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi bazen her ikisi birlikte bulunabilir [1].

2.1.5. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri

RA'da aktivite değerlendirimi, tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından çok önemlidir. Aktivite takibi için birçok yöntem ileri sürülmüştür. Bunlardan en sık kullanılanı; 28 eklem üzerinden incelenen, hastalık aktivite skoru 'Disease Activity Score-28' (DAS-28)'dir. DAS-28 dışında, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi 'Simplified Disease Activity Index'

(SDAI), klinik aktivite indeksi 'Clinical Disease Activity Index' (CDAI), hasta indeks verisinin rutin değerlendimesi 'Routine Assessment of Patient Index Data 3' (RAPID3) de kullanılmaktadır [66].

EULAR yanıt kriterleri, hastalık aktivitesini (DAS-28) ve tedavi sonrasında bazale göre değişimi değerlendirir, yanıtın kategorize edilmesini sağlar[67].

Sağlık Değerlendirme Anketi 'Health Assessment Questionnaire' (HAQ), fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığın ve hastalığın yol ağtığı yapısal hasarın değerlendirildiği bir ölçeğdir [68].

2.1.6. Görüntüleme

Radyolojik inceleme konvansiyonel radyografiler ile başlatılmalıdır. Gerektiğinde MRG ve ultrasonografi (USG) sinovit ve erozyonun erken bulgularının saptanmasında kullanılabilir. Hastalığın erken döneminde ultrasonografi eklemlerdeki sinoviti ve küçük eklemlerin erozyonlarını tespit etmek için faydalı olabilir. Erken dönemde eklem grafileri tanı koymada genellikle yardımcı değildir. Hastalık ilerledikçe, anormallikler daha belirgin hale gelir ama radyografik bulgulardan hiçbirisi RA için tanı koydurucu değildir. Ancak simetrik tutulum, jukstaartiküler osteopeni gibi tipik bozukluklar ile tanı desteklenir. Hastalığın başlangıcından sonraki haftalar içinde jukstaartiküler osteopeni belirgin hale gelebilir [69-71].

2.1.7. Tedavi

RA tedavisinin temel amacı tam ve kalıcı remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini arttırmaktır. RA için standart bir tedavi yoktur, tedavinin kişiye özel planlanması gerekir. Hastalık bulgularının ilerlemesini engellemek, kontrol edebilmek açısından tedavinin olabildiğince erken başlaması çok önemlidir [72, 73]. Farmakolojik, nonfarmakolojik tedaviler ve gereken durumlarda cerrahi tedaviler uygulanabilir.

A) Nonfarmakolojik Tedavi

Tedavide ilk basamak eğitimidir. Hastanın ve hasta yakınlarının, hastalık ve tedavi konusunda bilgilendirilmeleri ve tedaviye aktif katılımlarının sağlanması önemlidir [1].

Hastalık aktivitesine uygun eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmeli, hafif germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılmalı, gerekli vakalarda splintleme yapılmalıdır. Günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının en iyi şekilde kullanabilmesi amacıyla iş uğraşı tedavisi gerekebilir [74]. Ev içi alışkanlıklarının değiştirilmesi ve hastanın değişik alanlara adaptasyonu için ergoterapi devreye sokulmalıdır [75].

B) Farmakolojik Tedavi

Amaç mümkün olduğunca erken ve doğru tedavinin sağlanmasıdır. RA tanısı konduktan sonra tüm hastalarda Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlarla (DMARDs) tedavi başlatılmalıdır. DMARD'lar eklem hasarı ve destrüktif değişiklikleri baskılayan ilaçlardır. Erken DMARD kullanan olgularda radyolojik hasarın; aynı tedaviyi daha geç kullananlara oranla önemli derecede az olduğu saptanmıştır. Tedaviyi 9 ay geciktirmenin bile gelecek yıldaki eklem hasarında önemli bir artışa sebep olduğu öne sürülmüştür [76]. Daha etkili tedaviler sayesinde RA, son yıllarda daha az şiddetli bir hastalık haline gelmiştir.

EULAR 2013 yılında oluşturduğu tedavi kılavuzunda; DMARD'ları aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır [77]:

- 1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARDs):** Metotreksat, Leflunomid, Sülfasalazine, Hidroksiklorokin
- 2. Biyolojik DMARD'lar:**
 - TNF inhibitörleri (anti-TNF); Adalimumab, Etanercept, İnfliximab, Golimumab, Certolizumab Pegol.
 - T hücre kostimülatör inhibitörü; Abatacept
 - B hücre deplesyonu yapan; Rituximab
 - IL-6 reseptör antagonisti; Tocilizumab
 - IL-1 inhibitörü: Anakinra

3. **Target DMARD (yeni sentetik DMARD):** Janus kinaz inhibitörü; Tofacitinib
4. **Biosimilar DMARDs:** Biyolojik DMARD'lardan sentetik olarak üretilen ilaçlar

Özellikle csDMARDs tedavisinden beklenen etkinliğin ortaya çıkması 4-6 ayı bulabilmektedir. Bu gecikme sebebiyle tedaviye glikokortikoidler eklenebilir. Glikokortikoidler inflamasyonu hızla azalttığından, hastalığın alevlenme dönemlerinde de kullanılabilir [10, 78].

Glikokortikoidlerin RA'lı hastalarda kısa ve orta vadede radyografik ilerlemeyi geciktirdiğini gösteren kanıtlar olmasına rağmen[79, 80]; bu ajanlar uzun süre tek başlarına kullanılmamalı ve glikokortikoidlerle tedavi mümkün olan en az seviyeye indirilmelidir çünkü kullanımları artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir [81].

C) Cerrahi Tedavi

Son yıllarda erken tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde RA'ya bağlı ağır deformiteler görülmemektedir. Ancak çeşitli nedenlerle hastanın günlük yaşam aktivitelerini ileri derecede bozacak ağır deformitelerin varlığında; eklem replasmanı, yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır [82].

Karpal tünel sendromu gibi periferik tuzak nöropatilerinde veya sinir basısı yapan ve ağrıya neden olan nodüllerin varlığında yumuşak doku operasyonları yapılabilir [1].

2.2. Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HBS'nin ilk tanımı 1683'te Thomas Willis tarafından yapılmıştır. Wittmaack 1861'de HBS semptomlarını "Anxietas tibiae" başlığı altında yayınlamıştır. 1945 yılında Karl Ekblom HBS'nin klasik semptomlarını ve özelliklerini ortaya koymuştur. Bu sebeple HBS, Wittmaack – Ekblom sendromu olarak da bilinir [83].

Günümüzde HBS; akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşen, istirahat halinde ortaya çıkan veya dinlenmekle artan, hareketle azalan, genellikle bacaklarda görülmekle birlikte vücudun herhangi bir yerinde, huzursuzluk veya hareket ettirme dürtüsü ile karakterize sensorimotor bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Semptomların sirkadiyen özelliği, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması HBS için karakteristiktir [84].

Literatürde HBS görülme sıklığı ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda prevalans %1-15 arasında değişmektedir [85]. Olguların çoğuna tanı konulamadığı için kesin prevalans bilinmemektedir. HBS prevalansı bölgeye, etnik kökene ve cinsiyete göre değişmektedir [86]. Kuzey Avrupa ülkeleri, en yüksek prevalans değerlerine sahiptir. Bunu, Anglo-Sakson ülkeleri ve daha sonra Akdeniz ülkeleri izlemektedir. Prevalans daha güney ve doğu bölgelerde azalmaktadır. Hindistan'daki çalışmalarda prevalans % 3 ila %4 arasında bulunmuştur; Doğu Asya'da ise daha da düşüktür (örneğin, Singapur'da < % 1). HBS Afrika'da çok nadir görülmektedir (< %0.1) [87].

Hastalık çocukluk döneminden itibaren her yaşta başlayabilmesine rağmen genellikle ileri yaştaki erişkinlerin hastalığıdır ve sıklığı yaşla birlikte artar [88]. Kadınlar erkeklerden daha yüksek HBS oranlarına sahiptir (yaklaşık iki kat) [89]. Ancak sadece nullipar kadınlar değerlendirilirse bu oran eşitlenmektedir. Bu nedenle paritenin bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür [90]. Ülkemizde Mersin'de yapılan bir çalışmada prevalans %3,19 olarak [89], Kandıra bölgesinde yapılan bir çalışmada ise %3,4 olarak tespit edilmiştir [91]. Toplumlar arasındaki

farklı prevalans değerleri hastalığın genetik yönünü desteklemektedir. HBS hastalarının yaklaşık yarısında ailevi özellikler mevcuttur. Aile öyküsü pozitif olanlarda hastalık daha erken yaşta başlamakta ve hızlı ilerlemektedir [92].

2.2.2. Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

HBS tanısı 2014 yılında revize edilen IRLSSG tanı kriterlerine dayanır. Beş tanı kriteri, HBS'nin karakteristik özelliklerine odaklanmıştır. Kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısı alırlar. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır [9]. Tanı esasen klinik öyküye dayanmaktadır. Öyküde; temel kriterler, destekleyen kriterler ve eşlik eden özellikler sorgulanır (Ek 1). Kesin tanı için 5 temel kriterin tümünün karşılanması gereklidir. Bu kriterler:

- Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle ya da bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı.
- Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin istirahatte (yatma, oturma gibi) başlaması ya da kötüleşmesi.
- Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin; yürüme, germe gibi hareketlerle kısmen ya da tamamen düzelmesi.
- Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da sadece akşam/gece ortaya çıkması.
- Yukarıda sayılan özellikler başka medikal veya davranışsal durumların (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) primer semptomlarıyla ilişkili olarak değerlendirilemezler.

Hastaların çoğu semptomlarını ifade etme güçlüğü yaşarlar. Azalan sıklık sırasına göre en çok kullanılan ifadeler; hareket ettirme isteği, emekleme, huzursuzluk, karıncalanma, kramp, ürperti, ağrı, elektrik hissi, gerginlik, kaşıntı, yanıcı, batıcı ve diğerleridir. Tipik olarak HBS duyuları kasların ve kemiklerin derinlerinde hissedilir fakat bazı hastalar deri yüzeyinde hissettiklerini söylerler [91] Semptomların karmaşıklığı ve güç tanımlanır olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Hastalık prevalansının arttığı ileri yaştaki hastalarda, komorbiditeler, kognitif

defisit ve konuşma bozuklukları nedeniyle doğru tanı koymak daha da güçleşmektedir [93].

Semptomlar genellikle tek bacakta rahatsızlık hissi biçiminde başlar. Hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda her iki bacak veya kalçalar, gövde, kollar hatta yüz gibi bedenin diğer bölümlerinde de rahatsızlık hissedilebilir [94]. Rahatsızlık hissi istirahatle birlikte başlar. Bu rahatsızlık, başlangıçta belirgin değilken, istirahat süresinin uzaması ile belirginleşir. Semptomlar otururken veya yatarken ortaya çıkabilmektedir. Şikayetlerin ortaya çıkması veya hafiflemesi için özel bir vücut pozisyonu yoktur. Sadece fiziksel istirahat değil, Santral sinir sistemi (SSS) inaktivitesi de rahatsızlığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle istirahat sırasında mental uyanıklığı arttıran bulmaca, bilgisayar oyunu gibi aktivitelerin şikayetleri azalttığı düşünülmektedir [6, 94-96].

Huzursuzluk hissinin hareketle geçmesi beklenmektedir. Bacaklarda fleksiyon-ekstansiyon hareketi veya germe-ovalama manevraları etkili olabilir. Ancak semptomlar çoğunlukla yataktan kalkıp yürümeyi, sıcak veya soğuk banyoları gerektirebilmektedir. Bir çalışmada hastaların %82'sinin ısı değişiminden fayda gördüğü bildirilmiştir [97]. Rahatsızlık hareket halindeyken kaybolur, ancak istirahat hali başlar başlamaz tekrar ortaya çıkabilir. Ciddi HBS durumunda, hareketle rahatlama görülmeyebilir, semptomlar 24 saat boyunca süreklilik gösterebilir. Ancak doğru tanı için, bu hastalar, en azından hastalığın başlangıcında, hareketle rahatlama sağladığı bir dönem olduğunu ifade etmelidirler [95].

Uyku sırasında, HBS'li hastaların çoğunda uykuda periyodik uzuv hareketleri -periyodik leg movement of sleep- (PLMS) adı verilen, karakteristik uzuv hareketleri vardır. PLMS; uyku sırasında ortaya çıkan, tekrarlayan ve oldukça stereotiplenmiş bacak hareketlerinin periyodik atakları olarak tanımlanabilir. PLMS, Polisomnografi uygulanan HBS'li hastaların % 80'inden fazlasında görülmektedir [98].

Her ne kadar PLMS çoğu HBS olgusuna eşlik etse de, bu hastalığa özgü değildir. Diğer bir deyişle, HBS'li çoğu insanda PLMS vardır, ancak PLMS'li birçok insanda HBS yoktur. PLMS HBS başta olmak üzere, narkolepsi, obstrüktif

uyku apnesi gibi uyku hijyeninin bozulduğu bir çok klinik durumda ve nörolojik rahatsızlıklarda karşımıza çıkabilen bir semptomdur [99, 100].

Klinik seyir hastalığın başlama yaşına göre farklılık göstermektedir. Geç başlangıçlı olgularda, hastalık hızlı progresyon göstermekte ve genellikle tıbbi tedavi ihtiyacı yaratmaktadır. Erken başlangıçlı olgularda ise, semptomlar yıllar içinde sinsi olarak ilerlemekte, hastalık genellikle 40-60'lı yaşlarda persistan hale gelmektedir [95].

HBS primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılabilir:

-Primer (idiopatik) HBS: Erken yaşta ortaya çıkan, olası tüm sekonder nedenlerin dışlandığı, aile öyküsü dışında altta yatan herhangi bir nedenin bulunamayan olgulardır. Primer formun erken yaşta görülmesi ve hastaların birinci derece akrabalarında % 50-70 oranında ortaya çıkıyor olması, otozomal dominant bir geçişin varlığını desteklemektedir [101]. Çeşitli çalışmalarda genetik geçişin otozomal dominant biçimde olduğu gösterilmiş ve 12q, 14q, 9p, 2q ve 20p olmak üzere 5 kromozomal fokus tanımlanmıştır [102]. Aile öyküsünün olmadığı (sporadik) primer HBS formları da mevcuttur. Ancak bu sporadik olguların genetik geçişin gösterilemediği hereditör form veya henüz belirlenememiş sekonder form olabileceği tartışılmaktadır [96].

-Sekonder HBS: Daha geç yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte sendromun ortaya çıkmasına neden olabilecek fizyopatolojik neden iyi araştırılmalıdır. Olası klinik durumlar demir eksikliği, üremi, gebelik, polinöropati, radikülopati, multiple skleroz, diyabet, hipotroidizm, periferik vasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar, maruz kalınan kimyasallar (kafein, nöroleptikler, lityum, SSRI, SNRI, kalsiyum kanal blokörleri) olarak sıralanabilir. En sık görülenleri; demir eksikliği, gebelik ve son dönem böbrek yetmezliğidir. Bu sekonder sebeplerin ortak noktası olan demir metabolizması bozukluğu, HBS gelişiminde önemli bir etkidir [103]. Bu klinik durumların düzelmesi veya tedavi edilmesi, HBS semptomlarında azalma ve bazı olgularda tam remisyon sağlayabilmektedir [95].

Tedavi ihtiyacının olup olmadığı, hangi tedavi biçiminin uygun olduğu ve tedaviye verilen yanıtın objektif olarak ölçülebilmesi amacıyla; 2003 yılında IRLSSG tarafından geliştirilen HBS şiddet skalası (Ek 6) kullanılmaktadır [104].

2.2.3. Ayırıcı Tanı

Primer HBS'de fizik, lokomotor sistem ve nörolojik muayeneler normaldir. Ayrıca, tanıyı doğrulayan herhangi bir objektif test bulunmamaktadır [7]. IRLSSG kılavuzuna göre tanı kriterleri doldurmayan olası HBS'de, tanıyı desteklemek amacıyla Polisomnografi, zorlamalı hareketsizlik testi (suggested immobilisation test) ve aktigrafi gibi diagnostik araçlardan faydalanılabilmektedir [94, 95].

Polisomnografide; 5-90 saniyelik intervallerde, 0,5-10 sn süren 4 ardışık hareket tespit edildiği takdirde 1 puan verilir. Tüm gece boyunca >15 skoru patolojiktir [95]. Zorlamalı hareketsizlik testinde, hastanın 1 saat boyunca 45° eğimli bir yatakta uyanık ve bacaklarını germiş olarak uzanması istenir. Bu provakatif testte, yüzeysel EMG ile bacak kaslarından kayıt alınır ve periyodik bacak hareketleri ortaya çıkıp çıkmadığı gözlenir [94]. Aktigrafi ise gece boyunca motor aktiviteyi monitörize etmekte kullanılan, küçük, ucuz, portatif bir araçtır. Uyku kalitesini ve PLMS'nin sirkadiyen karakterini izlemede faydalıdır [96].

HBS'nin tanı kriterlerinin net olması sebebiyle, şüphelenilen hastalarda, tanı koymada güçlük çekilmez. Ancak ekstermitelerde ağrı, hareket bozukluğu ve uyku problemi gibi benzer klinik özellikler gösteren kimi klinik durumlardan ayırt edilmesi gereklidir [96].

İstemli hareketler: Ayak vurma ve zıplatma, bacak sallanma ve bacağın izole stereotipik hareketleri gibi çeşitli hareketler HBS ile karıştırılabilir. Genellikle bu, sirkadiyen bir modele sahip değildir ve hastayı rahatsız etmez, zorunlu olarak herhangi bir "dürtü" ile ilişkili değildir ve kolayca bastırılır. Bunlar genellikle patolojik olarak kabul edilmez.

Akatizi: Nöroleptikleri kullanan hastalarda görülen motor huzursuzluk, yerinde duramama halidir. Bu motor huzursuzluk gövdenin tümünde görülür, hareketle rahatlamaz ve sirkadiyen ritm göstermez. Ayrıca HBS'den farklı olarak, akatizi olan hastalar tipik olarak parastezi veya diğer hoş olmayan duyuusal fenomenlerden şikayet etmezler [105].

Nokturnal Kramplar: Genellikle bacak veya baldır kaslarını içeren paroksizmal, dağınık spazmlar ile ortaya çıkan yaygın, çok faktörlü bir hastalıktır. HBS semptomlarının aksine, nokturnal bacak krampları başlangıçta ani, kısa

sürekli ve genellikle palpe edilebilir bir kas kasılmasıyla ilişkilidir. Herhangi bir hareketten ziyade, tutulan kasın kuvvetli gerilmesi ile rahatlar [106].

Pozisyonel Rahatsızlık (Discomfort): Sinirleri komprese eden veya kan akımını engelleyen herhangi bir bası sonucu gelişir. Bu semptomlar basit bir pozisyon değişimi ile düzelir. HBS’de olduğu gibi hareket ihtiyacı hissedilmez[105]

Ağrılı Bacak ve Hareketli Parmak Sendromu (Painful Legs and Moving Toes Syndrome): Ayakların birinde veya her ikisinde nöropatik vasıflı ağrı ve buna eşlik eden, ayak başparmaklarında tekrarlayıcı hareketler ile karakterizedir. HBS’den farklı olarak, geceleri kötüleşmez ve hareketle düzelmez [107].

2.2.4. Patofizyoloji

HBS’nin patofizyolojik temeli henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir ancak yapılan çalışmalarda, hem merkezi hem de periferik sinir sistemi anormallikleri saptanmıştır. Nörodejenerasyonun rol oynadığına dair kanıt yoktur[108].

Periferik sinir sistemi patofizyolojisi: Yapılan bir çalışmada HBS hastalarının %72’sinde ve idiyopatik HBS hastalarının %55’inde elektrofizyolojik testlerde sıcaklık algısında bozulma tespit edilmiştir [109]. Başka bir çalışmada ise; statik hiperaljezinin anlamlı derecede yüksek bulunmuş, dinamik hiperaljezi ya da allodini saptanmamıştır. Otörler bu durumu yüksek eşikli mekanoreseptör A-delta liflerinin santral sensitizasyonuna bağlamıştır [110]. Ayrıca HBS’li hastalarda bacaklarda intramusküler kan akışı değişiklikleri, periferik hipoksi ve endotel fonksiyon bozukluğunun dahil olduğu mikrovasküler fonksiyon anomalileri de saptanmıştır [111-113].

Santral sinir sistemi patofizyolojisi: HBS’li hastaların büyük bölümünde görülen SSS değişikliği; merkezi demir depolarının azalmasıdır. Demir metabolizmasındaki bu değişikliğin yanında; dopaminerjik sistemde, sirkadiyen fizyolojide, talamik fonksiyonlarda, glutamat ve gama-aminobütirik asit başta olmak üzere diğer nörotransmitterlerin aktivitesinde değişiklik saptanmıştır.

Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda, HBS'li hastalarda BOS ferritini düşük saptanmıştır [114]. Gelişmiş manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları striatum, substansia nigra ve talamusta demir depolarının azaldığını göstermiştir [115, 116]. HBS'li hastaların otopsi örneklerinde; ferritin ve demir boyanması azalmış, transferrin boyanması artmış ancak transferrin reseptörleri azalmıştır. Azalmış transferrin reseptörü bulgusu özellikle önemlidir çünkü demir depolarının azaldığı durumlarda transferrin reseptörlerinin artması beklenir. Bu da basit bir bulunabilirlik eksikliğinden ziyade, daha karmaşık bir sürece işaret etmektedir [117].

HBS ve SSS dopaminerjik sistemler arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Semptomların dopaminerjik tedaviye yanıt vermesi nedeniyle, HBS'nin patogeneğinde SSS dopamini sorumlu tutulmuştur. Ancak ne patolojik çalışmalarla ne de görüntüleme çalışmalarıyla dopaminerjik sistemde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır [118, 119]. Aslında dopamin döngüsünün HBS'de artmış olabileceğine dair dolaylı kanıtlar vardır. Bir çalışmada dopamin katabolitlerinin HBS deneklerinde arttığının saptanması üzerine dopamin metabolizmasında genel bir artış ya da dopamini metabolize eden monoamin oksidaz B aktivitesinde artış olduğu düşünülmüş [120, 121]. Ancak, bu model HBS'de dopaminerjik tedavinin dramatik etkinliğini açıklayamamaktadır. HBS – dopamin ilişkisinin, sirkadyen dopaminerjik nöronlarla ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [122].

Ön veriler, endojen opioidler [123], glutamat, glutamin [124] ve gama-aminobutirik asit dahil olmak üzere HBS patogeneğinde çeşitli başka nörotransmitterlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür [125].

HBS'de talamik anormallikler sıklıkla bildirilmiştir. Küçük bir patolojik çalışmada; HBS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, talamik beta-endorfin pozitif hücrelerin ve metenkefalin pozitif hücrelerin sayısının azaldığı saptanmıştır[126]. Voxel bazlı MRG çalışmaları, HBS'li hastalarda artmış pulvinar çekirdek volümünü ve bazen talamik gri cevherde azalma olduğunu göstermiştir [127, 128].

Yapılan son çalışmalar HBS ile ilişkili 54 klinik tablo tanımlamıştır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Tanımlanan 54 hastalığın 38'inin HBS ile daha

yüksek ilişkili olduğu ve bu 38 hastalığın 36'sının patogeneğinde ise inflamatuvar / immün değışikliklerin bulunduğı tespit edilmiştir. Özellikle inflamasyonda artan IL-6 seviyesinin; hepsidin sentezini arttırarak, serum ve SSS demir seviyelerini düşürdüğü düşünülmektedir. Bu sebeple son zamanlarda HBS patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalar, inflamatuvar ve immün mekanizmalar üzerine yoğunlaşmaktadır [129].

2.2.5. Genetik

HBS sendromunun genetik alt yapısının olabileceğı görüşünü ilk defa ortaya atan araştırmacı Carl Ekblom'dur. Genetik geçişli olduğu düşünülen HBS formları ile idiopatik olan formlar arasında klinik öykü ve hastalığın seyri açısından bir fark olmadığı bilinmektedir. HBS tanısı alan hastaların yaklaşık %50'si ailevi özellik taşımaktadır [130]. Tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordansa sahip olduğu bilinmektedir [131]. Ailesel formların 12, 14, 9, 2, 20 ve 19. kromozomlar üzerinde çeşitli gen lokuslarıyla ilişkili olabileceğı bildirilmiştir [132]. Hastalığın çocuklarda da görülmesi sendromun genetik temelini olabileceğı görüşünü güçlendirmektedir [133].

HBS genetiğı karmaşıktır ve muhtemelen birden fazla risk alelinin varlığını içerir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde HBS'nin ortaya çıkmasına neden olacak doğrudan bir gen veya mutasyon bulunamamıştır [134]. Bununla birlikte çevresel faktörlerin HBS semptomlarının görülme yaşını etkilediğini gösteren çalışmalar HBS'nin mendeliyen kalıtım modelinden daha çok multifaktöriyel kalıtım modeline uygun olabileceğini de düşündürmektedir.

2.2.6. Tedavi

HBS, genel olarak farmakolojik tedaviye iyi yanıt veren tedavi edilebilir bir durumdur. Tedavi endikasyonu uyku ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmadır. HBS'de tedavi şekli hastalığın ciddiyeti ve semptomların çeşitliliğine göre belirlenmekle birlikte, altta yatabilecek sekonder sebepler iyi sorgulanmalıdır. Sekonder sebebe yönelik tedavinin; semptomlarda tam düzelme sağlayabileceğı veya verilecek ilaç dozunun azaltılmasını mümkün kılabileceğı unutulmamalıdır.

Hafif semptomları olan hastalarda, farmakolojik olmayan tedaviler semptomların giderilmesi için yeterli olabilir.

2.2.6.1. Farmakolojik olmayan tedavi

Uyumadan önce germe egzersizleri gibi hafif-orta dereceli fiziksel aktivite, sıcak banyo işe yarayabilmektedir. Gene istirahat sırasında bilgisayar oyunu, bulmaca gibi mental aktiviteyi artırıcı uğraşlar önerilmektedir [135]. Ayrıca yatak odasının serin olması, rahat pijamalar kullanılması, aynı saatte uyuyup aynı saatte uyanma, gündüz uyumama şeklinde düzenli bir uyku paterninin oluşturulması gibi düzenlemeler önerilmektedir. HBS'si olan hastaların, semptomları şiddetlendirdiği bilinen kafein, nikotin, alkol, antihistaminik, antidopaminerjik aktivite gösteren antiemetik, antipsikotik ve antidepresanlardan kaçınmaları gerekmektedir [136]. Kesin kanıtlar gösterilemese de, SSRI ve SNRI kullanımında semptomların tetiklendiği veya kötüleştiği bilinmektedir [137]. HBS hastalarında, gerekli olduğunda buprapion gibi dopamin salınımını stimüle eden antidepresanların kullanılması önerilmektedir [138]. Ayrıca HBS hastalarına programlarını hastalık semptomlarına göre düzenlemeleri önerilmektedir. Örneğin, uzun süre istirahati gerektiren uçak yolculuğu veya sinema izlemek gibi sedanter aktiviteler sabah saatlerinde, ev işi veya egzersiz gibi şikayetleri azaltan aktiviteler ise günün geç saatlerinde yapılabilir [96].

2.2.6.2. Farmakolojik tedavi

Tedavinin seçimi, hastalık şiddeti, hasta yaşı, komorbiditeler, ilaç yan etkileri ve hasta tercihleri gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Tedavinin amacı, HBS semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve gündüz işlevini, uykusunu ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Demir tedavisi

45 ila 50 mcg / L (ng / mL) 'den daha düşük serum ferritin konsantrasyonu, HBS şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve serum ferritin düzeyi 75 mcg / L'nin altındaysa demir replasmanı önerilmektedir [139]. Demir tedavisi ampirik olarak reçete edilmemelidir, çünkü aşırı demir yüklenmesine neden olabilir.

Demir takviyesi oral veya intravenöz yolla sağlanabilir. İntravenöz uygulama ile demir depoları, oral tedaviden daha hızlı doldurulabilir ancak anafilaksi dahil ciddi infüzyon reaksiyonları riski taşır. HBS'li hastalarda intravenöz veya oral demir tedavisinin doğrudan karşılaştırması yoktur. Oral demirin uygulaması kolay ve daha güvenlidir. Başlangıç tedavisi olarak, demir sülfat gibi bir oral rejim önerilmektedir. Demir emilimini arttırmak için tedaviye C vitamini veya küçük bir bardak portakal suyu eklenebilir. Demir, kalsiyum takviyesi veya önemli miktarda süt ürünü ile aynı zamanda alınmamalıdır [140].

Üç ila dört aylık bir tedaviden sonra serum ferritin seviyeleri ölçülmeli, serum ferritin seviyesi > 75 mcg / L olana kadar tedaviye devam edilmeli ve bu sırada her üç ila altı ayda bir serum ferritin değeri kontrol edilmelidir. Düzenli serum ferritin monitörizasyonu, aşırı demir yükünden kaçınmak açısından önemlidir. Demir eksikliğine neden olan durum tedavi edilirse, demir tedavisi sonlandırılabilir. Erişkinlerde demir eksikliğinin etiyolojisi iyi araştırılmalıdır.

Dopaminerjik tedavi

Farmakolojik olmayan tedaviye ve demir eksikliğinin düzeltilmesine yanıt vermeyen hastalarda, birinci basamak tedavi olarak; dopamin agonisti veya alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandları ile farmakolojik tedaviyi önerilmektedir. Bu sınıf ilaçların çoklu randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya kıyasla etkili olduğu gösterilmiştir [140, 141].

Çok şiddetli HBS, komorbid depresyon, obezite veya metabolik sendromu olan hastalar için başlangıç tedavisi olarak bir dopamin agonisti tercih edilir. HBS'de kullanılan dopaminerjik ajanların dozları, Parkinson hastalığında kullanılanlardan daha düşüktür ve genellikle sadece akşamları verilir [139].

Levodopa: Günümüzde tedavideki yerini, kısa yarı ömrü ve yan etkilerinden dolayı yavaş yavaş kaybetmiş olsa da; HBS tedavisinin tarihsel gelişimi açısından önemlidir. Levodopanın etkinliği ilk olarak Dr. Şevket Akpınar tarafından gösterilmiştir [142]. Bu keşif sayesinde HBS patofizyolojisinin anlaşılmasında yeni ufuklar açılmıştır.

Levodopa ile tedaviyi kısıtlayan faktörlerin başında rebound ve ogmentasyon tablosu gelmektedir. Rebound ilacın etkisini kaybettiği sabah saatlerinde ortaya çıkar ve tedavi edilmezse daha şiddetli olmaktadır [143].

Ogmentasyon tablosunda ise HBS semptomları daha şiddetli olarak ve daha erken saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bu tabloda vücudun diğer kısımlarında da etkilenim olabilmektedir ve ilaç dozunun azaltılması ile düzelme gösterir [144].

Dopamin agonistleri: Levodopa tedavisinin uzun dönem yan etkileri nedeniyle HBS tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanlarla ogmentasyon daha seyrek ortaya çıkmaktadır. Özellikle D2 ve D3 reseptör agonistleri tedavide etkilidir. Bu özelliklere sahip tüm dopamin reseptör agonistlerinin etkili olmasına karşın pramipeksol [145], ropinirol [146] ve rotigotin [147] HBS tedavisinde onay almıştır. Üç ilacın da etkili dozları Parkinson hastalığında kullanılan dozlardan çok daha düşüktür ve tedaviye iyi yanıt alınmaktadır [148]. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ropinirol ve rotigotin kullanılmamalıdır. Sürekli tedavi gören hastalar düzenli olarak (örn, her 6 ila 12 ayda bir) incelenmeli, yan etkiler ve uzun süreli dopaminerjik tedavinin sık görülen bir komplikasyonu olan ogmentasyon açısından taranmalıdır [143].

Antikonvülzanlar ve Alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandları

Karbamazepin, bu grupta HBS’de etkili olduğu gösterilen ve kılavuzlara girmiş ilk ilaçtır [149] Ancak artık HBS için sık reçete edilmemektedir. Bir çalışmada valproik asitin de HBS’de etkili olduğu gösterilmiştir ancak valproik asit rutin pratikte kendine yer bulamamıştır [150].

Eşlik eden ağrı, anksiyete, uykusuzluk, dopamin agonistinin kullanımıyla ilişkili dürtü kontrol bozukluğu veya bağımlılığı öyküsü olan hastalar için, alfa-2-delta kalsiyum kanalı ligandı (gabapentin, pregabalin) başlanması önerilmektedir. Dopamin agonistlerinde görülen ogmentasyon ve rebound riskinin bu ilaçlarda olmaması başlıca avantajlarıdır ancak bunlarda uyku hali, baş dönmesi, bulantı, sıvı retansiyonu gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir.

Gabapentin, randomize kontrollü çalışmalarla HBS’de etkinliği ispatlanmış bir moleküldür [151]. Özellikle hafif şiddetteki, ağrılı periferik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda iyi bir alternatiftir [152]. Nöropatik ağrı tedavisinden farklı olarak, günde tek veya iki doz biçiminde akşamüstü ve yatmadan önce alınması önerilir. Günlük 1300-1800 mg kullanımı önerilmektedir, ancak hastaların çoğu daha düşük dozlarda da fayda görmektedirler [139].

Pregabalin, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan başka bir ilaç olup, sekonder HBS'de ortalama 300 mg/gün kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir [153]. Pramipeksol ile yapılan karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü bir çalışmada ise plasebodan üstün olduğu ve ogmentasyon oranlarının pramipeksol'den anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir [141].

Benzodiazepinler

Özellikle genç hastalarda hafif HBS vakalarında yararlı olabilir [154]. HBS'de en iyi çalışılmış benzodiazepin klonazepamdır. Küçük bir randomize, çift kör çalışmada günlük 1 mg klonazepam ile tedavi, HBS'de etkin bulunmuştur[155].

Tolerans gelişmesi ve olası ilaç kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle benzodiazepinler ile uzun süreli tedavi sınırlı olup, sadece aralıklı tedavi gerektiren hastalarda veya refrakter semptomları olan hastalarda ek ilaç olarak kullanılması önerilmektedir. HBS semptomları düzelmesine rağmen insomnia persistan hale gelen hastalarda, uyku bozukluğunu düzenleyici etkilerinden yararlanmak amacıyla da tedavi rejimine eklenebilir [135].

Opioidler

Düşük potentli opioidler veya opioid reseptör agonistleri, özellikle uyumadan önce alındığında etkili olabilmektedirler. Ancak bağımlılık gelişme riski, solunum depresyonu, üriner retansiyon, konstipasyon gibi yan etkileri sebebiyle yakın takip gerektirirler. Bu nedenle ancak, diğer ilaçlara yanıt vermeyen dirençli HBS veya ogmentasyon gelişmiş hastalar gibi, dikkatli seçilmiş olgularda kullanım önerilir. Çok ciddi HBS semptomları olan hastalarda uzun yarı ömrü nedeniyle oral metadon kullanılabilir. Kodein veya tramadol bu grupta kullanılan ilaçlardandır [96].

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Hasta Seçimi

Kasım 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında hastanemiz FTR polikliniklerinde 2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış ve bu nedenle takipli, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayıp, dışlanma kriterlerine sahip olmayan 149 hasta ardışık olarak seçildi.

Kontrol Grubu

Kontrol grubuna aynı tarihlerde, RA grubuyla yaş ve cinsiyet yönünden benzer, bilinen inflamatuvar hastalığı olmayan 100 birey seçildi.

Hasta Grubu Çalışmaya Alınma Kriterleri

- ACR/EULAR 2010 RA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik değerlendirme formlarını doldurmaya yeterli kognitif düzeyde olmak
- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Hasta Grubu Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kognitif fonksiyonları bozuk olanlar

Kontrol Grubu Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Yaş, cins benzer; bilinen inflamatuvar hastalığı olmayan bireyler

3.2. Yöntem

Primer olarak RA tanısı ile takip edilen hastalarda HBS sıklığını saptamak, sekonder olarak ise RA ve HBS birlikteliğinin hastalık aktivitesi, hastanın demografik özellikleri, komorbiditeler, hastanın tedavisi ve serolojisi yönünden ilişkisini araştırmayı amaçladığımız tez çalışmamız; kesitsel/ analitik/ kontrollü bir çalışma olup Kasım 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde tek merkezli olarak yürütüldü.

Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı. RA grubu ve kontrol grubu çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildi. RA ve kontrol grubundaki tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2.1. İzlem Formu

Çalışma için hazırlanan bu formla RA ve kontrol grubunun; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, meslek, ikamet adresi (kırsal-kent), vücut kitle indeksi, spor aktiviteleri, beslenme alışkanlıkları (çay-kahve-alkol), sigara, modifiye Charlson komorbidite indeksi skorları (mCKİ), ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi (Ek 2).

RA grubunda ek olarak hastalık süresi, antiromatizmal ilaçları, HAQ skoru, DAS-28 skoru ve son vizitte yapılan kan tetkikleri kayıt altına alındı. Fizik muayenede şiş, hassas eklem sayısı ve dağılımı ve hastalık aktivitesinin hasta tarafından global değerlendirilmesi Vizüel Analog Skala (VAS) ile 100mm üzerinden not edildi, ve bu bilgiler DAS 28 skor hesaplanması için kullanıldı.

Tüm olgular HBS yönünden sorgulandı. HBS tanısı alanlara HBS şiddet skalası doldurularak kayıt altına alındı.

3.2.2. DAS-28

DAS-28, romatoid artrit hastalık aktivitesi için yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme metodudur (Ek 3). Bu değerlendirmede hastanın 28 adet eklemi hassasiyet ve şişlik açısından değerlendirilir. Hastanın, hastalık aktivitesini belirttiği global değerlendirmesi (VAS ile 100mm üzerinden) CRP değeriyle

birlikte, DAS28 hesaplaması yapan bilgisayar programına giriş yapılır. Skor 5.1'den büyükse yüksek hastalık aktivitesi, 5.1'den küçük veya eşit ve 3.2'den büyükse orta hastalık aktivitesi, 3.2-2.6 (aralıklar dahil) arasında ise hafif hastalık aktivitesi, 2.6'dan küçükse remisyon şeklinde yorumlanır. Hasta takibinde DAS-28 değerlerindeki değişimin izlenmesi tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde hekime çok değerli bilgi vermektedir [156, 157]. Değerlendirilen eklemler; bilateral MKF, PİF, el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemleridir.

3.2.3. MCKİ

Charlson ve ark. tarafından 1987 yılında oluşturulan bu indeksin amacı, boylamsal çalışmalarda kullanılmak üzere, komorbid hastalıktan ölüm riskini tahmin etmek için, ileriye dönük olarak uygulanabilir bir yöntem geliştirmektir [158]. İndekste başlıca morbidite sebebi 19 hastalığa 1 ila 6 arasında değişen puanlar vererek 0-37 arasında sayısal değer elde edilir.

İndeks 2000 yılında Beddhu ve ark. tarafından revize edilmiş, puanlamaya yaş faktörü (40 yaşından sonra her 10 seneye ilave 1 puan) de eklenmiş ve adına mCKİ (Ek 4) denilmiştir [159]. Çeşitli hasta gruplarında validasyon çalışmaları yapılmıştır [160, 161].

3.2.4. HAQ

HAQ eskiden beri RA ve birçok diğer hastalıktaki gelişmelere önemli katkıları olmuş bir hasta değerlendirme anketidir. Günümüzde de RA'da dizabilliteyi değerlendirmede kullanımı devam etmektedir. HAQ günlük yaşam aktivitelerini, bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılıkları değerlendirerek, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir (Ek 5). 8 bölüm şeklinde 20 maddeden oluşan ölçekte giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler şeklinde bölümler olup, her bölüm iki veya üç madde içermektedir. Katılımcıdan sorular ile ilgili aktiviteyi yapabilme durumlarına göre derecelendirmeli yanıt vermesi istenmektedir (0: rahatça yapıyorum, 1: biraz zorlanarak, 2: çok zorlanarak, 3: hiç yapamıyorum). Ayrıca skorlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Toplam skor en fazla 60

olabilir. HAQ'ın geçerlilik ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiş, çeşitli dillere ve toplumlara adaptasyonları yapılmıştır [162-165]. Ölçeğin toplumumuzda validasyon çalışması da yapılmış olup, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir [166]. Hastanın kendisi tarafından doldurulan bir sorgulama olup, uygulanması 10 dakikadan kısa sürmektedir. Pratik ve sık kullanılan bir ölçektir.

3.2.5. IRLSSG HBS Şiddet Skalası

HBS'de hastayı en çok rahatsız eden semptomu ve hastalığın şiddetini numerik olarak belirleyebilmek oldukça önemlidir. Tedavi ihtiyacının olup olmadığı, hangi tedavi biçiminin uygun olduğu ve tedaviye verilen yanıtın objektif olarak ölçülebilmesi amacıyla bir takım ölçekler geliştirilmiştir. Ayrıca bu ölçekler sayesinde epidemiyolojik çalışmalar daha objektif olarak uygulanabilir hale gelmiştir [96].

2003 yılında IRLSSG tarafından geliştirilen hastalık şiddet skalası altın standart kabul edilmektedir. Bu skala her biri 0-4 arasında derecelendirilen 10 sorudan oluşmaktadır (Ek 6). İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik iken, son 5 soru HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yöneliktir. Toplamda elde edilen skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'dır ve 1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmiştir[104].

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS 24.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. İstatistik öncesi güç analizi uygulandı; güven aralığı %95 olarak belirlendiğinde, çalışmanın gücü %98 olarak hesaplandı. Gruplar arası parametrelerin kıyaslanmasında Student's T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates Ki Kare (Continuity Correction) ve Fisher Ki Kare (Fisher's Exact Test) testleri kullanıldı. Laboratuvar sonuçları; lojistik regresyon analizi uygulanarak Nagelkerke R Square ile değerlendirildi. Subgrup analizinde, hastaların IRLSSG şiddet skorlarının hastalık özellikleriyle korelasyonunu değerlendirmede Pearson korelasyon ve Spearman sıralı korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı, $p < 0.001$ değeri ise çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. RA ve kontrol grubunun karşılaştırılması

a) Demografik veriler

Çalışmaya yaşları 19 ila 85 arasında değişen 149 RA ve 100 kontrol grubu olmak üzere 249 kişi alındı. Gruplar demografik özellikleri açısından kıyaslandı. (Çizelge 4.1.1)

Kişilerin eğitim düzeyi okuryazar, ilköğretim, lise ve üniversite olarak kategorize edildi. RA grubunun eğitim düzeyi; 26 hasta (%17.4) okuryazar, 76 hasta (%51) ilköğretim, 26 hasta (%17.4) lise ve 21 hasta (%14.1) üniversite olarak bulundu. Kontrol grubunun eğitim düzeyi; 5 gönüllü (%5) okuryazar, 38 gönüllü (%38) ilköğretim, 21 gönüllü (%21) lise ve 36 gönüllü (%36) üniversite olarak bulundu. Çalışmaya okuryazar olmayanlar dahil edilmedi ($p<0.05$).

Kişilerin mesleki durumları çalışmıyor, ev hanımı, emekli, çiftçi, işçi, serbest meslek, memur-kamu çalışanı olmak üzere 7 kategoride değerlendirildi. RA grubunda 1 hasta (%0.7) çalışmıyor, 77 hasta (%51.7) ev hanımı, 23 hasta (%15.4) emekli, 12 hasta (%8.1) çiftçi, 8 hasta (%5.4) işçi, 16 hasta (%10.7) serbest meslek, 12 hasta (%8.1) memur-kamu çalışanı olarak bulundu. Kontrol grubunda 2 (%2) gönüllü çalışmıyor, 36 gönüllü (%36) ev hanımı, 23 gönüllü (%23) emekli, 4 gönüllü (%4) çiftçi, 6 gönüllü (%6) işçi, 4 gönüllü (%4) serbest meslek, 25 gönüllü (%25) memur-kamu çalışanı olarak bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.1.1. Bireylerin demografik özellikleri

	RA grubu (N=149)	Kontrol grubu (N=100)	p değeri
Yaş	53.97($\pm$ 12.55)	53.62($\pm$ 15.07)	AD
Kadın	109(%73.2)	73(%73)	AD
Erkek	40(%26.8)	27(%27)	AD
VKİ	27.35($\pm$ 4.92)	27.33($\pm$ 5.09)	AD
Kırsal	28(%18.8)	5(%5)	0.002
Kentsel	121(%81.2)	95(%95)	0.002
Evli	132(%88.6)	83(%83)	AD
Bekar	17(%11.4)	17(%17)	AD

Çalışmaya alınan kişilerin spor, çay, kahve, sigara ve alkol alışkanlıkları değerlendirildi. Sosyal içiciler düzenli olarak alkol almayan grupta değerlendirildi (Çizelge 4.1.2).

Sigara kullanımı güncel ve yaşamın herhangi bir döneminde olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirildi. RA grubunda güncel olarak sigara kullanan 26 (%17.4) hasta, kullanmayan 123 (%82.6) hasta mevcuttu. Kontrol grubunda güncel olarak sigara kullanan 23 (%23) kişi, kullanmayan 77 (%77) kişi mevcuttu. RA grubunda hayatının herhangi bir döneminde sigara kullanan 58 (%38.9) hasta, hiç kullanmayan 91 (%61.1) hasta mevcuttu. Kontrol grubunda hayatının herhangi bir döneminde sigara kullanan 41 (%41) kişi, hiç kullanmayan 59 (%59) kişi mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

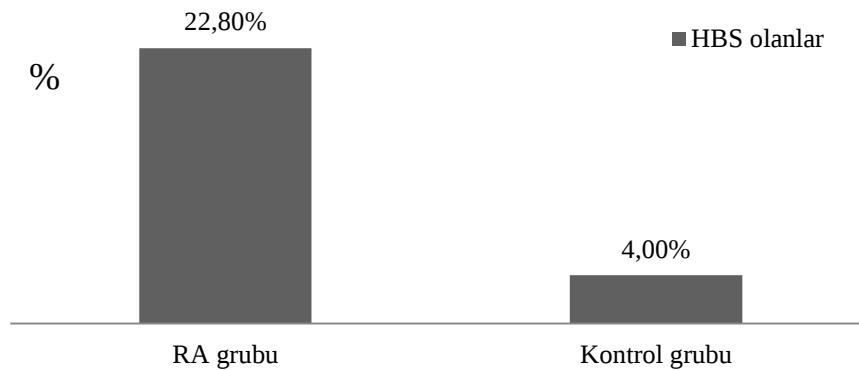
Çizelge 4.1.2. Bireylerin alışkanlıkları

	RA grubu (N=149)	Kontrol grubu (N=100)	p değeri
Spor> 3sa/hafta	18(%12.1)	24(%24)	0.014
Spor <3sa/hafta	131(%87.9)	76(%76)	0.014
Çay(bardak/gün)	5.26(±3.8)	5.2(±4.9)	AD
Kahve(fincan/gün)	0.7(±0.9)	1.24(±1.7)	0.002
Düzenli alkol alımı	4(%2.7)	9(%9)	0.04

b) HBS sıklığı açısından karşılaştırılması

Çalışmamızda RA grubundaki 149 hastadan 34'ünde (%22.8), kontrol grubunda 100 gönüllüden 4'ünde (%4) HBS tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0.001$). (Çizelge 4.1.3)

Çizelge 4.1.3. Gruplarda HBS sıklığı



4.2. HBS olan ve HBS olmayan RA hastalarının karşılaştırılması

a) Demografik veriler açısından karşılaştırma

RA grubu, HBS varlığına göre HBS hastaları ve HBS olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Alt gruplar yaş, cins, VKİ, yaşadığı yer, eğitim, meslek, medeni durum ve alışkanlıklar bakımından karşılaştırıldı.

HBS olan grubun ortalama yaşı, HBS olmayanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). HBS olan ve olmayanlar VKİ, cinsiyet, yaşadığı yer ya da medeni durumları açısından farklılık göstermemektedir. (Çizelge 4.2.1)

Çizelge 4.2.1. RA alt gruplarının demografik özellikleri

	HBS hastaları (N=34)	HBS olmayanlar (N=115)	p değeri
Yaş	57.97(± 10.4)	52.79(± 12.9)	p=0.034
Kadın	28(%82.4)	81(%70.4)	AD
Erkek	6(%17.6)	34(%29.6)	AD
VKİ	28.2(± 4.7)	27.09(± 4.98)	AD
Kırsal	7(%20.6),	21(%18.3)	AD
Kentsel	27(%79.4)	94(%81.7)	AD
Evli	30(%88.2)	102(%88.7)	AD
Bekar	4(%11.8)	13(%11.3)	AD

Kişilerin eğitim düzeyi okuryazar, ilköğretim, lise ve üniversite olarak kategorize edildi. HBS grubunun eğitim düzeyi; 8 hasta (%23.5) okuryazar, 18 hasta (%52.9) ilköğretim, 6 hasta (%17.6) lise ve 2 hasta (%5.9) üniversite olarak bulundu. HBS olmayan grubun eğitim düzeyi; 18 hasta (%15.7) okuryazar, 58 hasta (%50.4) ilköğretim, 20 hasta (%17.4) lise ve 19 hasta (%16.5) üniversite olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların mesleki durumları çalışmıyor, ev hanımı, emekli, çiftçi, işçi, serbest meslek, memur-kamu çalışanı olmak üzere 7 kategoride değerlendirildi. HBS grubunda 0 hasta (%0) çalışmıyor, 24 hasta (%70.6) ev hanımı, 6 hasta (%17.6) emekli, 1 hasta (%2.9) çiftçi, 0 hasta (%0) işçi, 3 hasta (%8.8) serbest meslek, 0 hasta (%0) memur-kamu çalışanı olarak bulundu. HBS olmayan grupta 1 (%0.9) hasta çalışmıyor, 53 hasta (%46.1) ev hanımı, 17 hasta (%14.8) emekli, 11 hasta (%9.6) çiftçi, 8 hasta (%7) işçi, 13 hasta (%11.3) serbest meslek, 12 hasta (%10.4) memur-kamu çalışanı olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan kişilerin spor, çay, kahve, alkol ve sigara alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Çizelge 4.2.2)

Çizelge 4.2.2. RA alt gruplarının alışkanlıkları

	HBS hastaları (N=34)	HBS olmayanlar (N=115)	p değeri
Sigara kullanan	5(%14.7)	21(%18.3)	AD
Spor> 3sa/hafta	1(%2.9)	17(%14.8)	AD
Spor <3sa/hafta	33(%97.1)	98(%85.2)	AD
Çay(bardak/gün)	4.53(±4.1)	5.47(±3.7)	AD
Kahve(fincan/gün)	0.59(±0.74)	0.75(±1)	AD
Düzenli alkol alımı	0(%0)	4(%3.5)	AD

b) Hastalık özellikleri açısından karşılaştırma

HBS olan ve olmayan grupların, hastalık süresi, seroloji, DAS-28 skoru, ve HAQ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (Çizelge 4.2.3)

HBS olan grupta 13 (%38.2) hasta remisyon, 7 (%20.6) hasta düşük hastalık aktivitesi, 12 (%35.3) hasta orta hastalık aktivitesi, 2 (%5.9) hasta yüksek hastalık aktivitesi gösteriyordu. HBS olmayan grupta 57 (%49.6) hasta remisyon, 16 (%13.9) hasta düşük hastalık aktivitesi, 31 (%27) hasta orta hastalık aktivitesi, 11 (%9.6) hasta yüksek hastalık aktivitesi gösteriyordu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çizelge 4.2.3. RA alt gruplarının hastalık özellikleri

	HBS olanlar (N=34)	HBS olmayanlar (N=115)	p değeri
HAQ	8.12(±10.35)	5.5(±8.2)	AD
DAS-28	3.09(±1.09)	2.94(±1.24)	AD
CRP	11.3(±17.1)	11.7(±14.2)	AD
ESH	26.6(±20.6)	26.3(±16.8)	AD
RF	199.5(±453.1)	208.3(±559.1)	AD
Anti-CCP	117.4(±119.8)	117.3(±128.9)	AD

Hastaların RF ve Anti-CCP titreleri negatif ve pozitif olmak üzere kategorize edilerek tekrar değerlendirildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (Çizelge 4.2.4)

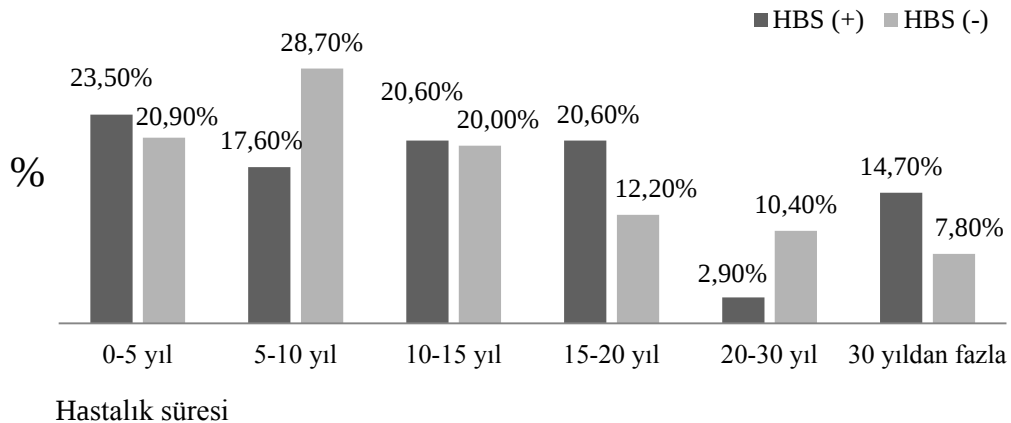
Çizelge 4.2.4. RA alt gruplarının serolojik özellikleri

Gruplar		HBS olanlar (N=34)	HBS olmayanlar (N=115) *	p
Seroloji				
RF	Negatif	13(%38,2)	49(%42,6)	AD
	Pozitif	21(%61,8)	66(%57,4)	
Anti-CCP	Negatif	11(%32,4)	50(%45)	AD
	Pozitif	23(%67,6)	61(%55)	

*HBS olmayan grupta 4 hastanın Anti-CCP değeri kayıp

Hastalık süresi 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10-15 yıl, 15-20 yıl, 20-30 yıl arası ve 30 yıl üstü olmak üzere altı kategoride değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Çizelge 4.2.5)

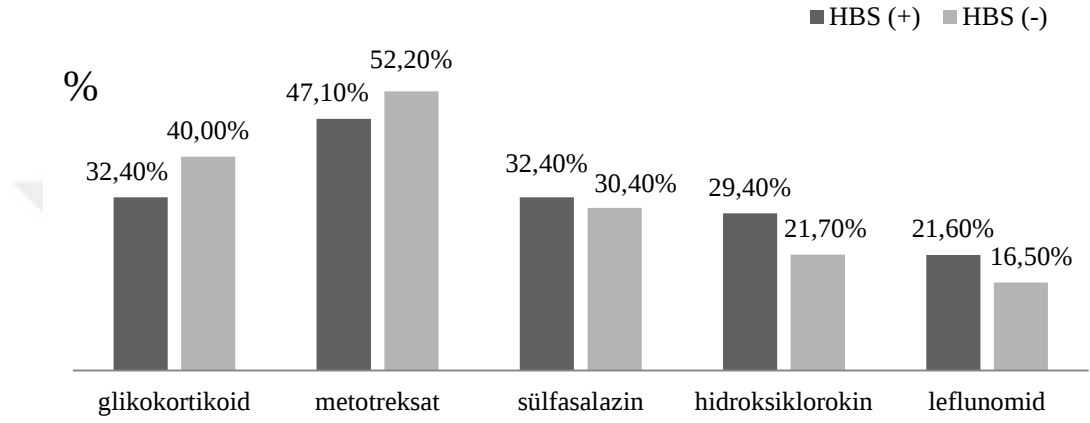
Çizelge 4.2.5. RA alt gruplarında hastalık süreleri



c) Antiromatizmal ilaç kullanımı açısından karşılaştırma

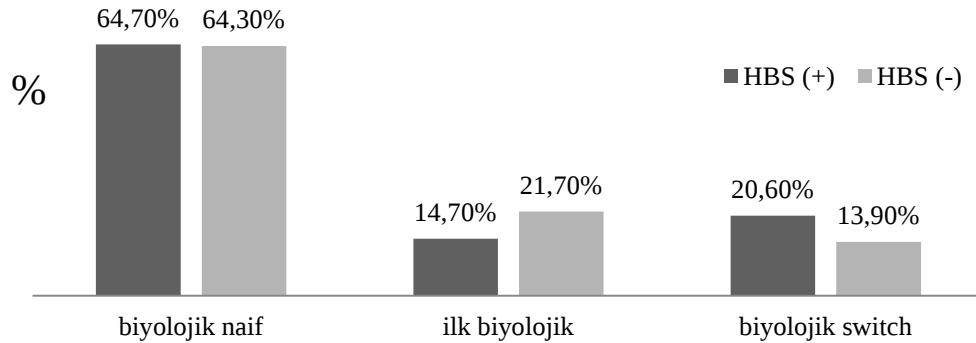
Gruplar metotreksat, sülfasalazin, hidroksiklorokin, leflunomid ve oral glikokortikoid kullanımı açısından kıyaslandı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Çizelge 4.2.6)

Çizelge 4.2.6. RA alt gruplarında antiromatizmal ilaç kullanımı



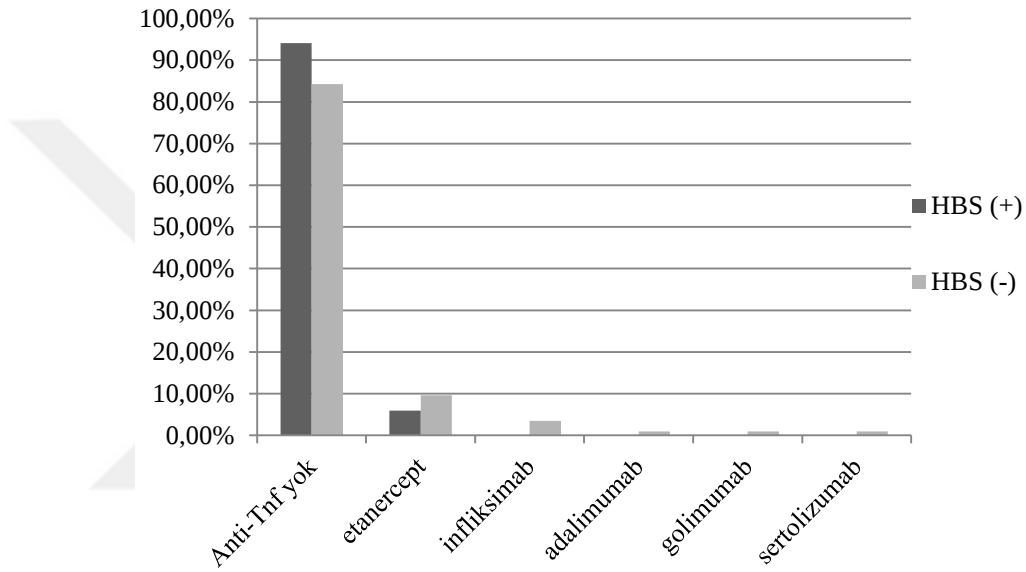
Gruplar biyolojik DMARD kullanımı açısından karşılaştırıldı. Hiç biyolojik ajan kullanmayan hastalar “biyolojik naif” olarak, tedavisi boyunca tek biyolojik kullananlar “ilk biyolojik” olarak ve tedavileri boyunca birden fazla çeşit biyolojik ajan kullananlar “biyolojik switch” olarak kategorize edildi. HBS olan grupta 22 (%64.7) hasta biyolojik naif, 5 (%21.7) hasta ilk biyolojik ve 7 (%13.9) hasta biyolojik switch olarak; HBS olmayan grupta 74 (%64.3) hasta biyolojik naif, 25 (%21.7) hasta ilk biyolojik ve 16 (%13.9) hasta biyolojik switch olarak saptandı. (Çizelge 4.2.7)

Çizelge 4.2.7. RA alt gruplarında biyolojik DMARD kullanımı



TNF inhibitörü kullanımına göre yapılan kıyaslamada; HBS olan grupta 32 (%94.1) hasta anti-TNF kullanmazken, sadece 2 (%5.9) hasta etanercept kullanmaktaydı. HBS olmayan grupta 97 (%84.3) hasta anti-TNF kullanmazken, 11 (%9.6) hasta etanercept, 4 (%3.5) hasta infliksimab ve birer (%0.9) hasta adalimumab, golimumab, sertolizumab kullanmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (Çizelge 4.2.8)

Çizelge 4.2.8. RA alt gruplarında TNF inhibitörü kullanımı



HBS olan grupta rituximab kullanan 5 (%14.7) hasta, tosilizumab kullanan 3 (%8.8) hasta varken; HBS olmayan grupta rituximab kullanan 8 (%7) hasta, tosilizumab kullanan 3 (%2.6) hasta vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

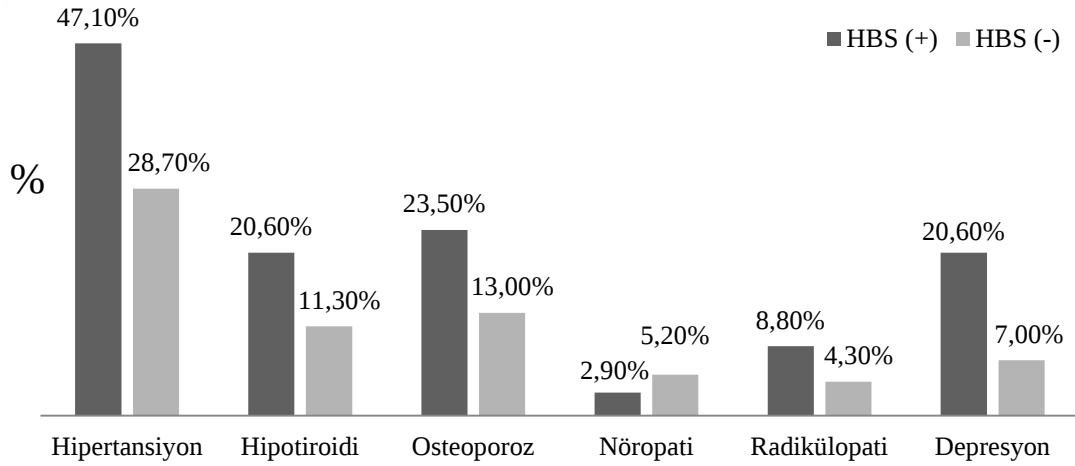
Tofasitinib kullanan bir hasta mevcuttu, istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

d) Komorbidite ve ek ilaç kullanımı açısından karşılaştırma

Gruplar arasında komorbidite açısından yapılan kıyaslamada; HBS olan grubun ortalama mCKİ skoru 3.59 (± 1.76), HBS olmayan grubun ortalama mCKİ skoru ise 2.84 (± 1.76) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

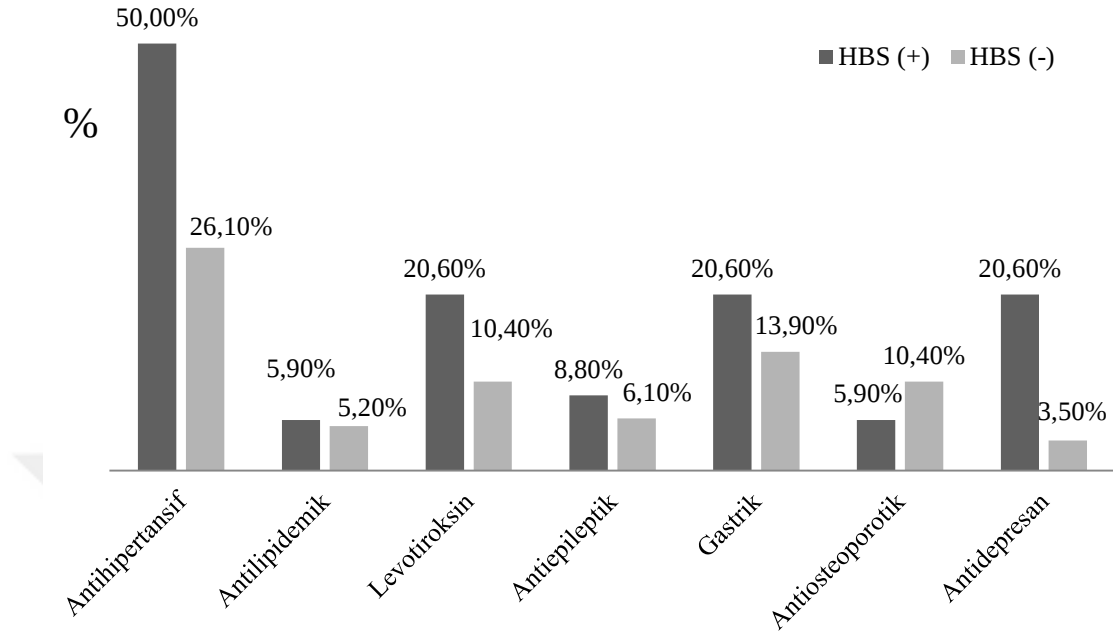
Hastalar; mCKİ’de yer almayan, görece sık görülen 6 klinik durum (hipertansiyon, hipotiroidi, osteoporoz, nöropati, radikülopati, depresyon) açısından da sorgulandı. HBS olan grupta hipertansiyonu olan 16 (%47.1), olmayan 18 (%52.9) hasta varken; HBS olmayan grupta hipertansiyonu olan 33 (%28.7), olmayan 82 (%71.3) hasta vardı. Yine HBS olan grupta depresyonu olan 7 (%20.6), olmayan 27 (%79.4) hasta varken; HBS olmayan grupta depresyonu olan 8 (%7), olmayan 107 (%93) hasta vardı ($p<0.05$). Hipertansiyon ve depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, diğer dört klinik durumla ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (Çizelge 4.2.9)

Çizelge 4.2.9. RA alt gruplarında ek hastalıklar



Gruplar ek ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. Değerlendirmeye antihipertansif, antilipidemik, antiepileptik, gastrik, antiosteoporotik, antidepresan ilaç grupları ve levotiroksin alındı. HBS olan grupta 17(%50) hasta antihipertansif ilaç kullanırken, 17 (%50) hasta antihipertansif ilaç kullanmıyordu. HBS olmayan grupta ise antihipertansif ilaç kullanan 30 (%26.1) hasta varken, 85 (%73.9) hasta antihipertansif ilaç kullanmıyordu. HBS olan grupta 7 (%20.6) hasta antidepresan ilaç kullanırken, antidepresan ilaç kullanmayan 27 (%79.4) hasta vardı. HBS olmayan grupta ise antidepresan ilaç kullanan 4 (%3.5) hasta varken, 111 (%96.5) hasta antidepresan ilaç kullanmıyordu ($p<0.05$). Diğer beş ilaç grubuyla ilgili yapılan kıyaslamada istatistiksel fark bulunmadı. (Çizelge 4.2.10)

Çizelge 4.2.10. RA alt gruplarının ek ilaç kullanımı



e) Laboratuvar

RA'da HBS olan ve HBS olmayan hastaların, hastane sisteminde kayıtlı laboratuvar değerleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Kayıpları (36 hasta verisi) ve modeli anlamsızlaştıran (studentized residuali "11,064" olan 13. hasta) bir hastayı çıkarınca, analize 112 hasta dahil edildi.

Model $\chi^2(4) = 42,799$ ($p = 0,020$). Model, RA'lı hastalarda HBS varyansını %51,3 (Nagelkerke R²) ile açıkladı ve %83 doğru sınıflandırdı. TSH, folat, vitamin B12, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, glukoz ve trombosit istatistiksel olarak modeli tahmin etmede anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Modele göre; TSH, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosforun azalması ve glukoz, folat, vitamin B12, trombositin artması HBS olma olasılığını arttırmaktadır. (Çizelge 4.2.11)

Çizelge 4.2.11. Laboratuvar sonuçlarının analizi

	B	p değeri	OR
TSH	-0,87	0,024	0,41
25-OH Vitamin D3	0,09	AD	1,09
PTH	-0,003	AD	0,99
Ürat	0,14	AD	1,15
Glukoz	0,09	0,005	1,09
Ferritin	0,002	AD	1
Serum Demir	0,02	AD	1,03
Folat	0,16	0,032	1,18
Vitamin B12	0,009	0,008	1,009
Alkalen Fosfataz	-0,039	0,036	0,96
Kalsiyum	-5,95	0,001	0,003
Fosfor	-1,89	0,02	0,15
Albumin	1,99	AD	0,96
Serum Kreatin	-1,03	AD	0,35
LDL	-0,003	AD	0,99
HDL	0,039	AD	1,04
Trigliserit	0,003	AD	1
Hemoglobin	0,33	AD	1,39
Trombosit	0,023	0,002	1,02

4.3. RA’da HBS subgrup analizi

RA’da HBS olan 34 hastadan oluşan subgrup analizinde; hastaların IRLSSG şiddet skorlarının ESH, CRP, HAQ skoru, hastalık süresi, biyolojik DMARD tedavileri, DAS-28 skoru, RF ve anti-CCP düzeyleri ile korelasyonu değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

HBS etiyojisi tam olarak bilinmeyen, yaşla sıklığı artan bir rahatsızlıktır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HBS prevalansı %3.19 olarak saptanmıştır, bu değer diğer Avrupa ülkelerine göre en düşük değerdir[89]. Yine Türkiye’de Kandıra bölgesinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada prevalans %3.4 [91], Ankara’da yapılan bir başka çalışmada ise %5.52 olarak bulunmuştur [167]. Bu oranlar çalışmamızda kontrol grubunda saptadığımız HBS prevalansı ile benzeşmektedir.

Çalışmamız RA grubunda HBS sıklığının kontrol grubuna oranla anlamlı derece yüksek olduğunu gösterdi. RA grubunda HBS sıklığı %22.8 iken kontrol grubunda %4 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuçlar daha önce yapılan RA’da HBS çalışmalarını doğrular niteliktedir. Literatürde RA’da HBS sıklığı ile ilgili ilk yayın; 1986 yılında Reynolds G. ve ark. tarafından 70 RA ve 100 kontrol hastasıyla yapılan bir çalışmaya ait olup, RA grubunda HBS prevalansı %30 olarak bulunmuştur [168]. 1994 yılında 178 RA ve 48 osteoartrit kontrol hastası ile Salih ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada RA’da HBS prevalansı %25 olarak saptanmıştır [169]. 2009 yılında Gjevra ve ark. 148 RA hastası ve 45 osteoartrit kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada; RA ve HBS birlikteliğini %27.7 olarak saptamıştır [170]. 2012 yılında Pakistan’da düşük sosyoekonomik düzeyli RA hastalarında Muhammad Ishaq ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise (240 RA hastası ve 210 kişilik kontrol grubu); RA’da HBS prevalansı %20 olarak bulunmuştur [171].

İleri yaş, kadın cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, sedanter yaşam, obezite ve düşük sosyoekonomik düzeyde HBS görülme sıklığının arttığı bilinmektedir [95]. 2009 yılında Gjevra ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kontrol ve RA gruplarının karşılaştırılması sonucunda; yaş, cinsiyet, VKİ, demir eksikliği veya diğer anemiler, periferik nöropati, insomniya veya eşlik eden diğer uyku bozuklukları ve Epworth uyku bozukluk ölçeği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [170]. 2012 yılında Muhammad Ishaq ve ark. tarafından yapılan çalışma; (çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanan, HBS olan RA’lı 60 kadın hasta) ileri yaş, sigara alışkanlığı ve obezitenin HBS ile ilintili

olduğu saptamıştır [171]. Bizim çalışmamızda kontrol grubu, RA grubuyla yaş ve cinsiyet eşitlemesi yapılarak seçildiği için kıyaslama yapılamadı. Ancak, RA ve kontrol grubu arasında; yaşanan yer, eğitim durumu, meslek, spor aktivitesi, günlük kahve tüketim miktarı ve düzenli alkol tüketimi açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Mesleki sorgulamada RA grubunda daha fazla kişi ev hanımı ve daha az kişi kamu çalışanı-memur olarak saptanmıştı. Ek olarak RA grubunda kırsal alanda yaşayan ve düşük eğitim seviyesine sahip kişi sayısı daha çoktu. Bu bulgular daha önceki çalışmalara benzer şekilde; düşük sosyoekonomik düzeyin HBS açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir [95, 171]. Ancak diğer bilinen risk faktörlerinden sigara açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamakla birlikte; HBS şiddetini arttırdığı bilinen alkol ve kafein (kahve) tüketiminin RA grubunda daha az saptandığı gözlenmiştir [172]. Bir diğer kafein kaynağı olan çay tüketiminde ise anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu; çay tüketiminin Türk toplumunun her kesiminde yaygın olması nedeniyle olabilir.

RA'da HBS sıklığının normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğunun saptanması, bazı spekülasyonları da yanında getirmiştir. Bunlardan en çok dile getirileni; hastaların artrit kaynaklı semptomlarla, HBS semptomlarını ayırt edemeyip yanlış pozitif cevaplar verdiğidir. Literatürde bu konuyla ilgili 2 yayın bulunmaktadır. 2009 yılında Gjevre ve ark. yaptığı çalışmada, hastaların %90.8'inin artritik semptomları ile bacak semptomlarını ayırabildiğini saptamışlardır [170]. PLMS, HBS tansısında majör kriter değil, destekleyici kriter olarak kabul görse de HBS hastalarının %80'inden fazlasında görülebilir ve saptanabilecek en objektif bulgudur. Bu noktadan hareketle, yine Gjevre ve arkadaşlarının 2014 yılında 57 RA hastasıyla yaptığı çalışmada; hastaların PLMS sayıları kayıt altına alınmış, HBS olan RA hastalarında, HBS olmayan RA hastalarına oranla PLMS sayısı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu da artritik semptomlarla HBS semptomlarının ayrımının yapılabildiğini göstermektedir [173].

RA alt gruplarının (HBS olan, HBS olmayanlar) farklarını irdelemeden önce, yol gösterici olması açısından literatürdeki iki yayına göz gezdirmekte fayda vardır. 1994'de Salih ve ark. tarafından yapılan çalışmada; HBS olan RA hastalarında, HBS olmayan RA hastalarına kıyasla kadın cinsiyetin daha fazla olduğu, ferritin ve hemoglobin düzeylerinin daha düşük olduğu, oral

glikokortikoid kullanımının daha fazla olduğu, Ritchie artiküler indeks ve VAS puanlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. İki grup arasında yaş, hastalık süresi, DMARD kullanımı, sigara alışkanlığı, kan RF, TSH, vitamin B12, folat, alkalin fosfataz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından fark saptanmamıştır [169]. 2014’de Gjevre ve ark. tarafından, 23’ünde HBS bulunan 57 RA hastasıyla yapılan çalışmada, serum CRP, ESH, ferritin ve hemoglobin değerleri, VKİ, VAS ve RADAI puanı, hastalık süresi, yaş, cinsiyet ve kadın cinsiyette parite durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [173].

Bizim çalışmamızda RA alt grupları (HBS olan ve HBS olmayanlar) arasında; cinsiyet, VKİ, medeni durum, sosyoekonomik düzey, sigara ve alkol alışkanlığı ile çay ve kahve tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında, sadece yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. HBS olan grupta ortalama yaş 57.97 (± 10.4) ile HBS olmayan grupta 52.79 (± 12.9)’dan daha büyüktü ($p < 0.05$). HBS için ileri yaşın, bilinen bir risk faktörü olduğu daha önce belirtilmiştir [95].

RA alt gruplarının hastalık süresi, DAS-28 ve HAQ skoru, RF ve anti-CCP serolojisi, güncel oral glikokortikoid kullanımı, konvansiyonel ve biyolojik DMARD kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Bu sonuçlar; diğer çalışma sonuçlarıyla örtüşmektedir [169, 171, 173].

Ek olarak, William Ondo ve ark. 2000 yılında yaptığı bir çalışmada; 68 sekonder HBS tanılı olgu, romatolojik hastalık yönünden incelenmiş ve hiçbir hastada klinik romatolojik hastalık kanıtı bulunamamıştı. Sadece 4 hasta serolojik yönden pozitif olarak bulunmuş (2 SSA/SSB pozitifliği ve 2 orta derecede RF pozitifliği), ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildir [174].

Grupların komorbidite ve ek ilaç kullanımları açısından yapılan karşılaştırılmasında; HBS olan grubun mCKİ skor ortalaması 3.59 ile HBS olmayan grubun mCKİ skor ortalamasından (2.84) daha fazlaydı ($p < 0.05$). Bu sonuç; HBS’nin birçok klinik duruma eşlik edebilmesini ve birçok sekonder nedeni olmasını destekliyordu.

HBS olan grupta depresyon görülme oranı ve antidepresan kullanım oranı, HBS olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştı. Bu, hem

antidepresanların birçoğunun HBS etiyolojisinde bulunmasıyla hem de HBS hastalarında depresyonun daha fazla görülmesiyle açıklanabilir [96, 175, 176].

Yine HBS olan grupta hipertansiyon ve antihipertansif kullanım oranları, HBS olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştı. Antihipertansif ilaçlar kan basıncı regülasyonu dışında; kalp yetmezliği, diyabetik nefropati, karaciğer sirozu, raynaud sendromu vb. gibi diğer birçok klinik durumda da kullanılmaktadır. HBS grubunda komorbid durumların daha çok bulunduğu göz önüne alınırsa; antihipertansif ilaçların HBS olan grupta daha yüksek oranda kullanılmasını açıklayabilir. Bu durum alternatif olarak; HBS olan grupta hipertansiyon hastalarının daha yüksek oranda olması nedeniyle, kan basıncı regülasyonu amacıyla, antihipertansif kullanan hastaların da daha yüksek oranda bulunması ile de açıklanabilir.

Literatürde HBS ve hipertansiyon birlikteliği ile çok sayıda ve sonuçları çelişkili yayınlar mevcuttur. HBS'nin de dahil edildiği uyku bozukluklarından; insomnia ve uyku apne sendromunun hipertansiyon için bilinen bir risk faktörü olması, HBS'nin de hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir [177].

9 farklı popülasyonu içeren bir meta analizde HBS'nin, hipertansiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır [178]. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin HBS'li hastalarda PLMS sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [179]. Çinde yapılan bir çalışmada HBS, hipertansiyon prevalansı ile ilişkili ancak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisiz olarak saptanmıştır [180]. 2011 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise; hipertansiyon ve HBS arasında direk ilişkinin olmadığı; hipertansiyon ve HBS birlikteliğinin artan yaş ve diğer komorbid durumların etkisiyle olduğunu belirtilmiştir [181]. Ancak genel görüş, HBS ve hipertansiyonun karşılıklı olarak birer risk faktörü olduğudur.

RA hastalarının rutin kontrolleri sırasında görülen laboratuvar değerlerinin lojistik regresyonu sonuçları; serum glikoz, folat, vitamin b12, trombositlerin artması ve TSH, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfotaz'ın azalmasının HBS olma olasılığını arttırdığını gösterdi. Ferritin düzeyleri ile ise ilişki saptanmadı, bu durum ferritin pozitif akut faz proteini olması ile açıklanabilir.

Serum glikozunda artma, trombositoz (inflamasyonun komponenti olarak) ve TSH değişiklikleri; daha önceki çalışma sonuçlarını destekler nitelikteydi. Fakat folat ve vitamin B12 için sonuçlar, önceki çalışmaların tam aksi yönünde bulundu. Bu durum RA hastalarında HBS semptomlarının tam olarak anlaşılmadan, nöropati gibi eşlik edebilecek hastalıklara karşı ampirik olarak folat ve vitamin B12 preparatlarının reçete edilmesiyle ilişkili olabilir.

REST çalışması; 5 endüstrileşmiş batı ülkesinde 2004 yılında 23052 hastayla, tarama anketi üzerinden yapılan bir çalışmadır. Çalışma sonuçları; birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran 209 HBS hastasının, sadece 52'sine (%24.9) HBS tanısı konulduğunu bildirmiştir. Bu 209 hastanın 110'una ise hekimleri tarafından HBS dışında bir tanı konulmuş olup bazıları; variköz ven, nöropati, miyalji ve radikülopati'dir. Dolayısıyla hastalara reçete edilen ilaçlar da bu tanıları doğrultusunda olmuştur [182].

İnflamasyon ve glikokortikoid kullanımının vitamin D ve kemik metabolizmasını bozduğu bilinmektedir [183, 184]. Bu sebeple polikliniklerimizde, kontrole gelen hastalarda rutin olarak vitamin D, PTH, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri çalışılmaktadır. HBS ile vitamin D ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak HBS'nin kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz ile istatistiksel olarak anlamlı saptanan ilişkisi; vitamin D eksikliği nedeniyle tedavi edilen hastaların, tedaviye ikincil gelişen laboratuvar sonuçlarıyla da açıklanabilir.

RA'da HBS olan 34 hastayı içeren subgrup analizinde, hastaların ESH, CRP, HAQ ve DAS-28 skoru, hastalık süreleri, biyolojik DMARD tedavileri, RF ve anti-CCP düzeylerinin HBS semptomlarının şiddeti ile ilişkili olmadığı görüldü. Literatürde bu sonuçları destekleyen yayınlar mevcuttur [170, 173].

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, hepatit C, streptococcus-, Mycoplasma- ve Borrelia ilişkili HBS prevalansının artmış olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar; HBS patogeneğinde inflamasyon ve / veya immünolojik bozuklukların rolü açısından uyarıcı olmaktadır [185-188].

Uyku ve bağışıklık sistemi arasında anlamlı ve çift yönlü bir etkileşim vardır. Gece boyunca hormon ve sitokin seviyelerinde dalgalanmalar olur. Son zamanlarda sitokinlerin uyku fizyolojisinde de etkili olduğu anlaşılmıştır.

Araştırmacılar, beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü iletişimin; özellikle RA gibi inflamatuvar durumlarda, uyku fizyolojisi için daha da önemli etkilere sahip olduğunu belirtmişlerdir [189-191].

HBS ile ilişkili koşulları içeren bir literatür taramasında, 54 klinik durumun HBS'ye neden olduğu ve / veya şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Bu 54 hastalığın 38 tanesinin HBS ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu ve bu 38 hastalığın 36'sının (%95) patogenezinde ise inflamatuvar / immün değişikliklerin bulunduğu tespit edilmiştir. Enflamasyonun; en sık yüksek IL-6, TNF-a seviyeleri ile ve ayrıca interlökin 1, 2, 4, 12, 17 ve 18'inin artmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [129, 192].

Artan HBS sıklığının RA'ya özgü olmadığı, lupus eritematozus, Sjögren sendromu, skleroderma, psöriazis vb. birçok romatolojik klinik durumda da ortaya çıktığı göz önüne alınırsa; sorumlu mekanizmaların spesifik immünoerojik yanıtlardan ziyade, inflamatuvar ve immün değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir[174, 193-196].

Bozulmuş immünite ve enflamasyonun, HBS'nin nedenine ve / veya alevlenmesine katkıda bulunabileceği araçlar üç ana teoriyle açıklanabilir. Bunlarda ilki; enflamasyonun (özellikle IL-6 seviyesindeki artışın hepsidin sentezini indükleyerek) serumda ve SSS'de demir açığına neden olmasıdır[197, 198]. İkincisi; humoral ve / veya hücrel immünolojik mekanizmaların, SSS'de demir eksikliğinden bağımsız, santral veya periferik sinir sistemine doğrudan bir saldırıya neden olmasıdır (guillain barre ve multiple skleroz'da olduğu gibi). Üçüncüsü ise; sistemik enflamasyon veya immün bozuklukların, HBS ile ilişkili gen varyantları ile etkileşerek, SSS veya periferik sinir sistemini etkilemesidir[129, 199].

Her ne kadar HBS etiyojisi ve fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da; tüm bu veriler, enflamasyon ve immün disfonksiyonun HBS'de daha genel bir rol oynayabileceğini düşünmemize neden olmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda HBS sıklığı romatoid artrit grubunda %22.8 olarak bulunurken, kontrol grubunda %4 olarak bulundu. RA ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında VKİ, medeni durum, çay ve sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RA grubunun kontrol grubuna göre daha düşük eğitim seviyesine sahip olduğu, çoğunlukla kırsal alanda yaşadığı, meslek olarak ev hanımlığı gibi emek yoğun işlerle uğraştığı, daha az sportif faaliyetlerde bulunduğu, daha az kahve ve alkol tükettiği belirlendi.

RA'da HBS olan ve HBS olmayan iki alt grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında; cinsiyet, VKİ, eğitim seviyesi, medeni durumu, yaşadığı yer, meslek, spor alışkanlıkları, sigara kullanımı, çay, kahve ve alkol tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HBS olan grubun yaş ortalamasının, HBS olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Gruplarda hastalık özellikleri ve antiromatizmal ilaç kullanımları açısından yapılan incelemede; HAQ ve DAS-28 skorları, serolojik özellikleri, CRP ve ESH düzeyleri, hastalık süreleri, oral glikokortikoid kullanımları, TNF inhibitörü kullanımları, konvansiyonel ve biyolojik DMARD kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

RA'da HBS olan grubun ortalama mCKİ skorunun, HBS olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu; HBS olan grupta hipertansiyon ve depresyonun, HBS olmayan gruba nazaran daha yüksek oranda görüldüğü tespit edildi. Gruplar arasında hipotiroidi, osteoporoz, nöropati ve radikülopati görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların ek ilaç kullanımları yönünden karşılaştırılmasında, antilipidemik, levotiroksin, antiepileptik, gastrik ve antiosteoporotik ilaç kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken; antihipertansif ve antidepresan ilaç kullanımı HBS olan grupta, HBS olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Hastaların laboratuvar değerleri lojistik regresyon analiziyle incelendi. Serum glikoz, vitamin B12, folat, trombosit değerlerinin yükselmesinin ve TSH, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor değerlerinin düşmesinin HBS olma olasılığını arttırdığı tespit edildi.

RA’da HBS olan 34 hastanın IRLSSG HBS şiddet skalası skorlarının; CRP ve ESH düzeyleri, HAQ ve DAS-28 skorları, biyolojik DMARD maruziyetleri, hastalık süreleri ve serolojileri ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı.

Sonuç olarak RA hastalarında HBS sıklığı artmıştır; hastalar değerlendirilirken mutlaka HBS yönünden de sorgulanmalıdır. Uyku bozukluklarının RA’yı, RA’nın da uyku bozukluklarını tetikleme potansiyeli olduğu unutulmamalıdır.

7. ÖZET

Romatoid artrit (RA) yaygın görülen romatolojik hastalıklardan biridir. Hastalığa özgü bulgularıyla olduğu kadar, sıklıkla birlikte olduğu klinik durumlarla da birçok hastanın günlük hayatında konforunu azaltmaktadır. RA hastalarında uyku bozuklukları ve ilişkili hastalıkların normal popülasyondan daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak spesifik uyku bozuklukları romatolojik popülasyonda yeteri kadar ele alınmamıştır. Huzursuz bacak sendromu (HBS), uyku bozuklukları içinde değerlendirilebilecek; bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyularla karakterize kronik sensorimotor bir hastalıktır. Bu sendrom hem primer olarak hem de romatolojik hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarla ilişkili sekonder bir semptom kompleksi olarak bulunabilir. Biz bu çalışmada; polikliniğimizde RA tanısı ile takip edilen hastalarda; HBS sıklığını saptamak ve bunun hastalık aktivitesi, hastanın demografik özellikleri, tedavi, seroloji ve komorbiditeleri yönünden ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

Çalışmaya; Kasım 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında hastanemiz FTR polikliniklerinde 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı almış, çalışmaya katılmayı kabul eden, klinik değerlendirme formlarını doldurabilecek kognitif düzeyde olan, 18 yaşından büyük 149 hasta ve RA grubuyla yaş ve cinsiyet yönünden benzer, bilinen inflamatuvar hastalığı olmayan 100 kontrol grubu birey dahil edildi. Kesitsel / analitik/ kontrollü bir çalışma metodolojisi kullanıldı. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı.

Çalışmaya alınan her kişinin; demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri, spor aktiviteleri, beslenme ve sigara alışkanlıkları, hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Çalışmaya alınan kişiler HBS açısından değerlendirildi, HBS saptananlara IRLSSG HBS şiddet skalası dolduruldu. Ayrıca RA olan grup; hastalık süresi, antiromatizmal ilaç kullanımı, laboratuvar sonuçları, modifiye charlson komorbidite indeksi (mCKİ), HAQ ve DAS-28 skoru açısından değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizinde $p<0.05$ anlamlı, $p<0.001$ çok anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda RA hastalarında HBS sıklığı %22.8, kontrol grubunda HBS sıklığı ise %4 olarak saptandı ($p<0.001$). RA hastalarında; HBS olan ve olmayan grupların hastalık süreleri, serolojileri, DAS-28 ve HAQ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. HBS olan grubun ortalama yaşı, HBS olmayanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında komorbidite açısından yapılan kıyaslamada; HBS olan grubun ortalama mCKİ skoru 3.59 (± 1.76), HBS olmayan grubun ortalama mCKİ skoru ise 2.84 (± 1.76) olarak bulundu ($p<0.05$).

HBS olan grupta hipertansiyonu olan 16 (%47.1) hasta varken, HBS olmayan grupta hipertansiyonu olan 33 (%28.7) hasta vardı. Yine HBS olan grupta depresyonu olan 7 (%20.6) hasta varken, HBS olmayan grupta depresyonu olan 8 (%7) hasta vardı ($p<0,05$). HBS olan grupta antidepresan ve antihipertansif ilaç kullanımı HBS olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti.

Hastaların laboratuvar değerlerinin lojistik regresyon analiziyle incelenmesi sonucunda; serum glikoz, vitamin B12, folat ve trombosit değerlerinin yükselmesi ile TSH, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor değerlerinin düşmesinin HBS olma olasılığını arttırdığı tespit edildi.

RA'da HBS olan 34 hastanın IRLSSG HBS şiddet skalası skorlarının; CRP ve ESH düzeyleri, HAQ ve DAS-28 skorları, biyolojik DMARD maruziyetleri, hastalık süreleri ve serolojileri ile korele olmadığı saptandı.

RA, nöropati'de olduğu gibi, HBS gelişimi için de risk teşkil etmektedir. RA tanılı hastalar -HBS'nin de dahil olduğu- uyku bozuklukları açısından sorgulanmalıdır. Uyku bozukluklarının RA'yı, RA'nın da uyku bozukluklarını tetikleme potansiyeli olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, huzursuz bacak sendromu

8. ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is one of the most common rheumatologic diseases. Clinical conditions, which are often associated with disease-specific findings, also reduce the comfort of many patients in their daily lives. It is known that sleep disorders and related diseases are more common in RA patients than in the normal population. However, specific sleep disorders have not been studied extensively in the rheumatological population. Restless legs syndrome (RLS) is a disorder characterized by sleep disorders; is a chronic sensorimotor disease characterized by abnormal sensations that occur with the need to move the legs or to move the legs. This syndrome can be found either as a primer or as a secondary symptom complex associated with various clinical conditions such as rheumatologic diseases. In this study; patients who are followed up with RA diagnosis in our polyclinic; We aimed to determine the frequency of RLS and to investigate its relation with quality of life, disease activity, demographic characteristics of the patient, treatment, serology and comorbidities.

Between November 2017 and February 2018, 149 patients aged 18 years or older, who had RA diagnosed according to the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria and who agreed to participate in the study, had no cognitive deficits that prevented them from completing the clinical evaluation forms and 100 control subjects were included who were similar in age and gender to the RA group, without known inflammatory disease. A cross-sectional / analytical / controlled study methodology was used. Throughout the study, the Helsinki Declaration stuck to its principles.

Demographics, habits, drugs used, duration of illness, and laboratory findings were recorded for each person employed. Subjects who were taken into the study were evaluated for RLS, and those who were diagnosed as RLS were filled with the IRLSSG RLS severity scale. In addition, RA was evaluated in terms of disease duration, antirheumatic drug use, laboratory results, modified charlson comorbidity index (MCCI), HAQ and DAS-28 score. Statistical analysis of the study found a $p < 0.05$ significance, $p < 0.001$ very significant.

In our study, the incidence of RLS in RA patients was 22.8% and the frequency of RLS in the control group was 4% ($p < 0.001$). In RA patients; there was no statistically significant difference in terms of disease duration, serology, DAS-28 and HAQ scores of patients with and without RLS. The mean age of the group with RLS was found to be higher than those without RLS, and this difference was statistically significant. Compared with the groups in terms of comorbidities; the mean MCCI score of the group with RLS was $3.59 (\pm 1.76)$ and the mean MCCI score of the non-RLS group was $2.84 (\pm 1.76)$ ($p < 0.05$).

There were 16 (47.1%) patients with hypertension in the RLS group and 33 (28.7%) patients with hypertension in the non-RLS group. There were 7 (20.6%) patients with depression in the RLS group and 8 (7%) patients with depression in the non-RLS group. The use of antidepressant and antihypertensive drugs in the RLS group was significantly higher than the non-RLS group.

As a result of examining the laboratory values of the patients by logistic regression analysis; serum glucose, vitamin B12, folate and thrombocyte levels increased the likelihood of RLS and TSH, alkaline phosphatase, calcium and phosphorus levels decreased the likelihood of RLS.

The IRLSSG RLS severity scale scores of 34 patients with RLS in RA were found not to correlate with CRP and ESR levels, HAQ and DAS-28 scores, biological DMARD exposures, disease duration and serology.

RA, like in neuropathy, is also a risk for the development of RLS. Patients with RA should also be questioned for sleep disorders, including RLS. It should not be forgotten that sleep disorders RA and RA have the potential to trigger sleep disorders.

Key words: Rheumatoid arthritis, restless legs syndrome

9. KAYNAKLAR

1. Ergin, S., Romatoid Artrit, in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Y.G.K. Mehmet Beyazova, Editor. 2011, Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 2199-2220.
2. Drewes, A.M., et al., Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *Br J Rheumatol*, 1998. 37(1): p. 71-81.
3. Abad, V.C., P.S. Sarinas, and C. Guilleminault, Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews*, 2008. 12(3): p. 211-228.
4. Abetz, L., et al., Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clinical therapeutics*, 2004. 26(6): p. 925-935.
5. Kushida, C., et al., Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res*, 2007. 16(4): p. 617-24.
6. Allen, R.P., et al., 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(2): p. 101-19.
7. Erer, S., et al., The prevalence and clinical features of restless legs syndrome: a door to door population study in Orhangazi, Bursa in Turkey. *Neurol India*, 2009. 57(6): p. 729-33.
8. Walters, A.S., Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*, 1995. 10(5): p. 634-42.
9. Allen, R.P., et al., Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*, 2014. 15(8): p. 860-73.
10. Firestein, G.S., W.N. Kelley, and R.C. Budd, Kelley's textbook of rheumatology. Vol. 1. 2012: Elsevier Health Sciences.

11. Boers, M., et al., Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. 50(6): p. 1734-1739.
12. Rothschild, B.M., K.R. Turner, and M.A. DeLuca, Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science*, 1988. 241(4872): p. 1498-501.
13. Myasoedova, E., et al., Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(6): p. 1576-82.
14. Gibofsky, A., Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *The American journal of managed care*, 2014. 20(7 Suppl): p. S128-35.
15. Spector, T.D., Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990. 16(3): p. 513-37.
16. TUNCER, T., et al., Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. 2018.
17. Kacar, C., et al., Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*, 2005. 24(3): p. 212-4.
18. Da Silva, J. and G. Hall, The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillière's clinical rheumatology*, 1992. 6(1): p. 193-219.
19. Cutolo, M., Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(5): p. 126.
20. Waaler, E., On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Apmis*, 1940. 17(2): p. 172-188.
21. Lee, D.M. and M.E. Weinblatt, Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 903-11.
22. Firestein, G.S., Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003. 423(6937): p. 356.
23. Silman, A.J. and J.E. Pearson, Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 2002. 4(3): p. S265.

24. Myasoedova, E., et al., Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Current rheumatology reports*, 2010. 12(5): p. 379-385.
25. Sturrock, R.D. Update on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. in *International Congress Series*. 2006. Elsevier.
26. Nelson, J.L., et al., Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 1993. 329(7): p. 466-471.
27. Yamada, R. and K. Yamamoto, Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis—ethnic differences in disease-associated genes. *Nature Reviews Rheumatology*, 2007. 3(11): p. 644.
28. Oliver, J.E. and A.J. Silman, Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006. 35(3): p. 169-74.
29. Makrygiannakis, D., et al., Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(10): p. 1488-1492.
30. Doria, A., P. Sarzi-Puttini, and Y. Shoenfeld, Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(1): p. 1-4.
31. Scher, J.U. and S.B. Abramson, The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 7(10): p. 569-78.
32. Li, S., et al., Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol*. 4(6).
33. Wegner, N., et al., Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(9): p. 2662-72.
34. Stolt, P., et al., Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(4): p. 582-6.

35. Cooper, G.S., Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol*, 2008. 35(6): p. 950-2.
36. Khuder, S.A., A.Z. Peshimam, and S. Agraharam, Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health*, 2002. 17(4): p. 307-15.
37. Liao, K.P., L. Alfredsson, and E.W. Karlson, Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2009. 21(3): p. 279-83.
38. Cutolo, M., et al., Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 131-42.
39. Tugwell, P., et al., Endpoints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 1994. 42: p. 2-8.
40. Symmons, D.P., et al., Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(11): p. 1955-61.
41. Brennan, F.M. and I.B. McInnes, Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 2008. 118(11): p. 3537-45.
42. Wislowska, M., [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. *Przegl Lek*, 1996. 53(10): p. 755-60.
43. McInnes, I.B. and G. Schett, The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(23): p. 2205-2219.
44. Wood, N.C., et al., In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 1992. 87(2): p. 183-9.
45. Feldmann, M., F.M. Brennan, and R.N. Maini, Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 397-440.
46. Aletaha, D., et al., 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*, 2010. 62(9): p. 2569-2581.

47. Grassi, W., et al., The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, 1998. 27: p. S18-S24.
48. Cutolo, M. and R.G. Lahita, Estrogens and arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, 2005. 31(1): p. 19-27.
49. HATEMİ, G. and H. YAZICI, Romatoid Artrit Klinik Belirti ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*, 2009. 2(1): p. 1-11.
50. Turesson, C. and L. Jacobsson, Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2004. 33(2): p. 65-73.
51. Young, A. and G. Koduri, Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2007. 21(5): p. 907-927.
52. Balbir-Gurman, A., et al. Rheumatoid pleural effusion. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006. Elsevier.
53. Kitas, G., M.J. Banks, and P.A. Bacon, Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clinical Medicine*, 2001. 1(1): p. 18-21.
54. Shimaya, K., et al., Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve incompetence. *International journal of cardiology*, 1999. 71(2): p. 181-183.
55. Turiel, M., et al., The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 2010. 9(6): p. 414-418.
56. Turesson, C. and E.L. Matteson, Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement, in *Rheumatology: Sixth Edition*. 2014, Elsevier Inc.
57. Wolfe, F. and K. Michaud, Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. 50(6): p. 1740-1751.
58. Nielen, M.M., et al., Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. 50(2): p. 380-386.

59. Kobayashi, H., et al., Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. *Rheumatology*, 1996. 35(1): p. 44-49.
60. Conrad, K., et al., Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(6): p. 431-5.
61. Kasper, D., et al., *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. 2015.
62. Reparon-Schuijt, C.C., et al., Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2001. 44(1): p. 41-47.
63. Koivula, M.-K., et al., Are there autoantibodies reacting against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. 64(10): p. 1443-1450.
64. Paulus, H.E., et al., Autoantibodies in early seropositive rheumatoid arthritis, before and during disease modifying antirheumatic drug treatment. *The Journal of rheumatology*, 2002. 29(12): p. 2513-2520.
65. Otterness, I.G. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1994. Elsevier.
66. Anderson, J.K., et al., Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis care & research*, 2011. 63(S11).
67. van Gestel, A.M., et al., Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis.

- Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(1): p. 34-40.
68. Bruce, B. and J.F. Fries, The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*, 2003. 30(1): p. 167-78.
 69. Scheel, A.K., et al., Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. 65(5): p. 595-600.
 70. Tan, Y.K. and P.G. Conaghan, Imaging in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2011. 25(4): p. 569-584.
 71. Backhaus, M., et al., Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatology*, 1999. 42(6): p. 1232-1245.
 72. Smolen, J.S., et al., Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(4): p. 631-7.
 73. Singh, J.A., et al., 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(5): p. 625-39.
 74. ONAT, A.M., Romatoid Artrit Tedavisinin Genel Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*, 2012. 5(2): p. 73-78.
 75. Lineker, S.C., et al., Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2001. 28(1): p. 165-168.
 76. Finckh, A., et al., Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 2006. 55(6): p. 864-872.

77. Smolen, J.S., et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013; p. annrheumdis-2013-204573.
78. Isaacs, J., *Oxford textbook of rheumatology*. 2013: Oxford University Press.
79. Kirwan, J.R., The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(3): p. 142-6.
80. Kirwan, J.R., et al., Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. Cd006356.
81. Hoes, J.N., et al., Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(12): p. 1833-8.
82. Kwoh, C., American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*, 2002. 46: p. 328-346.
83. Ekbom, K.-A., Restless legs syndrome. *Neurology*, 1960. 10(9): p. 868-868.
84. Garcia-Borreguero, D. and A.M. Williams, An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*, 2014. 27(4): p. 493-501.
85. Chokroverty, S., Editor's corner: restless legs syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. *Sleep medicine*, 2003. 4(2): p. 91-93.
86. Picchietti, D.L., et al., Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*, 2017. 31: p. 3-9.
87. Burtscher, C., et al., Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci*, 2014. 346(1-2): p. 121-7.

88. Lorrain, D., Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology*, 1992. 42(9): p. 1663-1663.
89. Sevim, S., et al., Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*, 2003. 61(11): p. 1562-9.
90. Pantaleo, N.P., et al., Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep Med*, 2010. 11(3): p. 310-3.
91. Tasdemir, M., et al., Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med*, 2010. 11(1): p. 82-6.
92. Allen, R.P. and C.J. Earley, Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep medicine*, 2000. 1(1): p. 11-19.
93. Milligan, S.A. and A.L. Chesson, Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. *Drugs Aging*, 2002. 19(10): p. 741-51.
94. Merlino, G., et al., Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci*, 2007. 28 Suppl 1: p. S37-46.
95. Kushida, C.A., Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *Am J Med*, 2007. 120(1 Suppl 1): p. S4-s12.
96. Filiz, M.B. and T. Çakir, Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria. *Turk Osteoporoz Dergisi*, 2015. 21(2).
97. Winkelmann, J., et al., Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 2000. 23(5): p. 597-602.
98. Montplaisir, J., et al., Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, 1997. 12(1): p. 61-5.
99. Coleman, R.M., et al., Sleep-wake disorders in the elderly: polysomnographic analysis. *J Am Geriatr Soc*, 1981. 29(7): p. 289-96.
100. Ancoli-Israel, S., et al., Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep*, 1991. 14(6): p. 496-500.

101. Montplaisir, J., et al., Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol*, 1986. 9(5): p. 456-63.
102. Pichler, I., A.A. Hicks, and P.P. Pramstaller, Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet*, 2008. 73(4): p. 297-305.
103. Allen, R.P., Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *The American journal of medicine*, 2007. 120(1): p. S13-S21.
104. Walters, A.S., et al., Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2003. 4(2): p. 121-32.
105. Ferini-Strambi, L., RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Medicine*, 2007. 8: p. S3-S6.
106. Lavigne, G. and J. Montplaisir, Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*, 1994. 17(8): p. 739-743.
107. Dressler, D., et al., The syndrome of painful legs and moving toes. *Mov Disord*, 1994. 9(1): p. 13-21.
108. Pittock, S.J., et al., Neuropathology of primary restless leg syndrome: absence of specific tau- and alpha-synuclein pathology. *Mov Disord*, 2004. 19(6): p. 695-9.
109. Schattschneider, J., et al., Idiopathic restless legs syndrome: Abnormalities in central somatosensory processing. *Aktuelle Neurologie*, 2005. 32(06): p. A23.
110. Stiasny-Kolster, K., et al., Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome. *Pain*, 2013. 154(8): p. 1457-63.
111. Salminen, A.V., V. Rimpila, and O. Polo, Peripheral hypoxia in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Neurology*, 2014. 82(21): p. 1856-61.

112. Oskarsson, E., B. Wahlin-Larsson, and J. Ulfberg, Reduced daytime intramuscular blood flow in patients with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014. 68(8): p. 640-3.
113. Koh, S.Y., et al., Impaired vascular endothelial function in patients with restless legs syndrome: a new aspect of the vascular pathophysiology. *J Neurol Sci*, 2015. 359(1-2): p. 207-10.
114. Earley, C.J., et al., Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 2000. 54(8): p. 1698-700.
115. Astrakas, L.G., et al., T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*, 2008. 71(12): p. 911-6.
116. Godau, J., et al., Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2008. 23(8): p. 1184-7.
117. Connor, J.R., et al., Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology*, 2004. 62(9): p. 1563-7.
118. Earley, C.J., et al., The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*, 2009. 10(10): p. 1155-7.
119. Trenkwalder, C., et al., Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 1999. 14(1): p. 141-5.
120. Earley, C.J., et al., Increased synaptic dopamine in the putamen in restless legs syndrome. *Sleep*, 2013. 36(1): p. 51-7.
121. Allen, R.P., et al., Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyldopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med*, 2009. 10(1): p. 123-8.
122. Qu, S., et al., Locomotion is increased in a11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007. 66(5): p. 383-8.
123. von Spiczak, S., et al., The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain*, 2005. 128(Pt 4): p. 906-17.

124. Allen, R.P., et al., Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology*, 2013. 80(22): p. 2028-34.
125. Winkelman, J.W., et al., Restless legs syndrome and central nervous system gamma-aminobutyric acid: preliminary associations with periodic limb movements in sleep and restless leg syndrome symptom severity. *Sleep Med*, 2014. 15(10): p. 1225-30.
126. Walters, A.S., et al., Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci*, 2009. 279(1-2): p. 62-5.
127. Unrath, A., et al., Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord*, 2007. 22(12): p. 1751-6.
128. Rizzo, G., et al., Abnormal medial thalamic metabolism in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Brain*, 2012. 135(Pt 12): p. 3712-20.
129. Weinstock, L.B., A.S. Walters, and P. Paueksakon, Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev*, 2012. 16(4): p. 341-54.
130. Ondo, W. and J. Jankovic, Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*, 1996. 47(6): p. 1435-41.
131. Ondo, W.G., K.D. Vuong, and Q. Wang, Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*, 2000. 55(9): p. 1404-6.
132. Kemlink, D., et al., Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics*, 2008. 9(2): p. 75-82.
133. Winkelmann, J., et al., Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Annals of neurology*, 2002. 52(3): p. 297-302.
134. Zimprich, A., Phenocopies in families with essential tremor and restless legs syndrome challenge Mendelian laws. *Epigenetics might provide answers. Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18(6): p. 711-6.

135. Winkelman, J.W., et al., Restless legs syndrome: Nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*, 2007. 62(10).
136. Hoque, R. and A.L. Chesson, Jr., Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*, 2010. 6(1): p. 79-83.
137. Rottach, K.G., et al., Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*, 2008. 43(1): p. 70-5.
138. Nofzinger, E.A., et al., Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000. 61(11): p. 858-62.
139. Silber, M.H., et al., Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(9): p. 977-86.
140. Winkelman, J.W., et al., Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016. 87(24): p. 2585-2593.
141. Allen, R.P., et al., Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*, 2014. 370(7): p. 621-31.
142. Akpınar, S., Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of Neurology*, 1982. 39(11): p. 739-739.
143. Garcia-Borreguero, D., et al., Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med*, 2016. 21: p. 1-11.
144. Hogl, B., et al., 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(2): p. 230-7.
145. Winkelman, J.W., et al., Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology*, 2006. 67(6): p. 1034-9.

146. Trenkwalder, C., et al., 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(1): p. 92-7.
147. Oertel, W.H., et al., One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2008. 9(8): p. 865-73.
148. Aurora, R.N., et al., 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(8): p. 1039-62.
149. Telstad, W., et al., Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 288(6415): p. 444-446.
150. Eiseensehr, I., et al., Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *Journal of neurology*, 2004. 251(5): p. 579-583.
151. Garcia-Borreguero, D., et al., Treatment of restless legs syndrome with gabapentin A double-blind, cross-over study. *Neurology*, 2002. 59(10): p. 1573-1579.
152. Garcia-Borreguero, D., et al., The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 2013. 14(7): p. 675-84.
153. Sommer, M., et al., Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta neurologica scandinavica*, 2007. 115(5): p. 347-350.
154. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med*, 1996. 100(3): p. 333-7.

155. Montagna, P., et al., Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*, 1984. 69(6): p. 428-30.
156. Balsa, A., et al., Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. 49(4): p. 683-90.
157. Aletaha, D., et al., Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(9): p. 2625-36.
158. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 1987. 40(5): p. 373-383.
159. Beddhu, S., et al., A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med*, 2000. 108(8): p. 609-13.
160. Frenkel, W.J., et al., Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*, 2014. 62(2): p. 342-6.
161. Cho, H., et al., Development and Validation of the Modified Charlson Comorbidity Index in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A National Population-Based Approach. *Perit Dial Int*, 2017. 37(1): p. 94-102.
162. Bruce, B. and J.F. Fries, The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology*, 2003. 30(1): p. 167-178.
163. Smolen, J.S., et al., Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(6): p. 1058-64.
164. Aletaha, D., J. Smolen, and M.M. Ward, Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(9): p. 2784-92.
165. Pincus, T., C. Swearingen, and F. Wolfe, Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly

- health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(10): p. 2220-30.
166. Kucukdeveci, A.A., et al., Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(1): p. 14-9.
 167. Yilmaz, N.H., et al., Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg*, 2013. 113(3): p. 247-51.
 168. Reynolds, G., et al., Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 292(6521): p. 659-60.
 169. Salih, A.M., et al., A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1994. 33(1): p. 60-3.
 170. Taylor-Gjevre, R.M., et al., Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol*, 2009. 15(1): p. 12-5.
 171. Ishaq, M., J.S. Muhammad, and K. Hameed, Risk of restless legs syndrome in low socioeconomic rheumatoid arthritis patients. *Modern rheumatology*, 2013. 23(4): p. 705-708.
 172. Klingelhoefer, L., et al., A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Med (Lond)*, 2014. 14(5): p. 520-4.
 173. Taylor-Gjevre, R.M., J.A. Gjevre, and B.V. Nair, Increased nocturnal periodic limb movements in rheumatoid arthritis patients meeting questionnaire diagnostic criteria for restless legs syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014. 15.
 174. Ondo, W., E.K. Tan, and J. Mansoor, Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2000. 15(2): p. 321-3.
 175. Koo, B.B., et al., Restless Legs Syndrome & Depression: Effect Mediation by Disturbed Sleep and Periodic Limb Movements. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016. 24(11): p. 1105-16.

176. Cho, C.H., L. Kim, and H.J. Lee, Individuals with Restless Legs Syndrome Tend to have Severe Depressive Symptoms: Findings from a Community-Based Cohort Study. *Psychiatry Investig*, 2017. 14(6): p. 887-93.
177. Ferini-Strambi, L., A.S. Walters, and D. Sica, The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol*, 2014. 261(6): p. 1051-68.
178. Shen, Y., et al., Association between restless legs syndrome and hypertension: a meta-analysis of nine population-based studies. *Neurol Sci*, 2018. 39(2): p. 235-242.
179. Cassel, W., et al., Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2016. 17: p. 109-20.
180. Liu, Y., et al., Evaluation of Cardiovascular Risk Factors and Restless Legs Syndrome in Women and Men: A Preliminary Population-Based Study in China. *J Clin Sleep Med*, 2018. 14(3): p. 445-450.
181. Cholley-Roulleau, M., et al., Restless legs syndrome and cardiovascular diseases: A case-control study. *PLoS One*, 2017. 12(4): p. e0176552.
182. Hening, W., et al., Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med*, 2004. 5(3): p. 237-46.
183. Mateen, S., et al., Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLoS One*, 2017. 12(6).
184. Hong, Q., et al., Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(11): p. 1994-2001.
185. Weinstock, L.B. and A.S. Walters, Restless legs syndrome is associated with irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Sleep Med*, 2011. 12(6): p. 610-3.

186. Happe, S., et al., Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection. *J Neurol*, 2007. 254(10): p. 1401-6.
187. Matsuo, M., et al., Restless legs syndrome: association with streptococcal or mycoplasma infection. *Pediatr Neurol*, 2004. 31(2): p. 119-21.
188. Tembl, J.I., et al., Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology*, 1999. 53(4): p. 861-4.
189. Gjevre, J.A. and R.M. Taylor Gjevre, Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*, 2013. 2013: p. 352782.
190. Kapsimalis, F., et al., Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med*, 2005. 11(6): p. 481-4.
191. Lorton, D., et al., Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. *Neuroimmunomodulation*, 2006. 13(5-6): p. 357-74.
192. Hennessy, M.D., et al., Polymorphisms of interleukin-1 Beta and interleukin-17Alpha genes are associated with restless legs syndrome. *Biol Res Nurs*, 2014. 16(2): p. 143-51.
193. Hassan, N., et al., Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol*, 2011. 38(5): p. 874-6.
194. Ostojic, P., T. Jovic, and B. Stojic, Restless legs syndrome in patients with systemic sclerosis. Prevalence and possible causes. *Z Rheumatol*, 2013. 72(6): p. 590-3.
195. Schell, C., et al., Restless legs syndrome in psoriasis: an unexpected comorbidity. *Eur J Dermatol*, 2015. 25(3): p. 255-60.
196. Hening, W.A. and C.K. Caivano, Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*, 2008. 38(1): p. 55-62.
197. van Santen, S., et al., Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*, 2011. 63(12): p. 3672-80.

198. Wang, Q., et al., Lipopolysaccharide induces a significant increase in expression of iron regulatory hormone hepcidin in the cortex and substantia nigra in rat brain. *Endocrinology*, 2008. 149(8): p. 3920-5.
199. Winkelmann, J., et al., Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2008. 23(3): p. 350-8.



10. EKLER

EK 1: IRLSSG HBS TEMEL TANI KRİTERLERİ

1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle ya da bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı olması
2. Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin istirahatte (yatma, oturma gibi) başlaması ya da kötüleşmesi
3. Hareket ihtiyacının veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin; yürüme, germe gibi hareketlerle kısmen ya da tamamen düzelmesi
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici-hoş olmayan hislerin akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da sadece akşam/gece ortaya çıkması
5. Yukarıda sayılan özellikler başka medikal veya davranışsal durumların (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) primer semptomlarıyla ilişkili olarak değerlendirilemezler.

Destekleyici klinik özellikler

1. Aile öyküsü
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt
3. Periyodik ekstremite hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4. Beklenen gündüz uykusu halinin olmaması

Klinik seyir ile ilişkili belirteçler

- a Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması
- b. Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodu olması

Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler

HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duygu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.

EK 2: İZLEM FORMU

Tarih:

Dosya No:

AD SOYAD	
YAŞ	
CİNS	1)KADIN ☐ 2)ERKEK ☐
DOĞUM YERİ	 1)KIRSAL ☐ 2)KENT ☐
YAŞADIĞI YER	 1)KIRSAL ☐ 2)KENT ☐
EĞİTİM DURUMU	1)OKURYAZAR DEĞİL ☐ 2)OKURYAZAR ☐ 3)İLKÖĞRETİM ☐ 4)LİSE ☐ 5)ÜNİVERSİTE ☐
MEDENİ DURUM	1)EVLİ ☐ 2)BEKA ☐
MESLEK	
HASTALIK SÜRESİ **	1)0-5 YIL ☐ 2) 5-10 YIL ☐ 3)10-15 YIL ☐ 4)15-20 YIL ☐ 5)20-30 YIL ☐ 6) >30 YIL ☐
BOY (m)	
KİLO (kg)	
VKİ (kg/m ²)	
EK HASTALIK	1) HT ☐ 2) GUATR ☐ 3) GUT ☐ 4) OSTEOPOROZ ☐ 5) NÖROPATİ ☐ 6) RADİKÜLOPATİ ☐ 7) DEPRESYON ☐ 8) PARKİNSON ☐ 9) DİĞER ☐
SPOR AKTİVİTELERİ	1.) 3 saat/haftadan az ☐ 2.) 3 saat/haftadan fazla ☐
SİGARA	HALEN: 1)YOK 2)VAR DAHA ÖNCE: 1)YOK 2)VAR

BESLENME	1) Çaybardak/gün 2) Kahve.....fincan/gün 3) Alkol.....kadeh/gün/hafta
SOYGEÇMİŞ	Ailede HBS 1)YOK ☐ 2)VAR ☐
IRLSSG HBS ŞİDDET SKORU	a)0 puan: yok b)1-10 puan: hafif c)11-20 puan: orta d)21-30 puan: şiddetli e)31-40 puan: çok şiddetli
mCKİ SKORU	
HAQ SKORU **	
DAS – 28 SKORU**	
RA İLAÇLARI **	
KULLANDIĞI İLAÇLAR (diğer hastalıkları için)	1. Antihipertansif 2. Antilipidemik 3. Tiroid 4. Antiepileptik 5. Antikoagülan 6. Antidiyabetik 7. Gastrik 8. Osteoporoz 9. Lityum 10. Antidepresan 11. Nöroleptik 12. Diğer
LAB. **	1. LDL: HDL: Trigliserit: 2. ESH: CRP: 3. Hemogram: 4. RF: Anti-CCP: 5. TSH: 6. Ürik asit: 7. Glukoz: 8. 25 OH vit D3: PTH: 9. Kalsiyum: Fosfor: 10. ALT: AST: ALP: Albumin 11. S. Kreatinin: 12. S. Demir: Ferritin: 13. Folat: Vitamin B12: 14. Diğer

** KONTROL GRUBU İÇİN DOLDURULMAYACAKTIR.

EK 3: DAS 28 MUAYENE FORMU

Hastanın global aktivite değerlendirmesi

Hastalık

Aktif Değil

Yüksek Hastalık

Aktivitesi

0mm

100m

ŞİŞ EKLEM

HASSAS EKLEM

Sağ Sol

Sağ Sol

Omuz

Dirsek

El bilek

MKF

PIF

DİZ

Toplam ;

Şiş Eklem:

Hassas Ekleme:

DAS28 SKORU (CRP):

EK 4: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite İndeksi Charlson Comorbidity Index

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Charlson Komorbidite İndeksi				Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi			
		var	yok			var	yok
1	Miyokard enfarktüsü	☐	☐	1	Koroner arter hastalığı	☐	☐
2	Konjestif kalp yetmezliği	☐	☐	2	Konjestif kalp yetmezliği	☐	☐
3	Periferik vasküler hastalık	☐	☐	3	Periferik vasküler hastalık	☐	☐
4	Serebrovasküler hastalık	☐	☐	4	Serebrovasküler hastalık	☐	☐
5	Demans	☐	☐	5	Demans	☐	☐
6	Kronik Akciğer Hastalığı	☐	☐	6	Kronik Akciğer Hastalığı	☐	☐
7	Konnektif doku hastalığı	☐	☐	7	Konnektif doku hastalığı	☐	☐
8	Peptik ülser hastalığı	☐	☐	8	Peptik ülser hastalığı	☐	☐
9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	☐	☐	9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	☐	☐
10	Diyabet	☐	☐	10	Diyabet	☐	☐
11	Hemipleji	☐	☐	11	Hemipleji	☐	☐
12	Orta-şiddetli böbrek hastalığı	☐	☐	12	Orta-şiddetli böbrek hastalığı	☐	☐
13	Son organ hasarı yapan diyabet	☐	☐	13	Son organ hasarı yapan diyabet	☐	☐
14	Herhangi tümör varlığı	☐	☐	14	Herhangi tümör varlığı	☐	☐
15	Lösemi	☐	☐	15	Lösemi	☐	☐
16	Lenfoma	☐	☐	16	Lenfoma	☐	☐
17	Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	☐	☐	17	Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	☐	☐
18	Metastatik solid tümör	☐	☐	18	Metastatik solid tümör	☐	☐
19	AIDS	☐	☐	19	AIDS	☐	☐

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.

Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML (2000) Am J Med. 2000 Jun 1;108(6):609-13

Toplam Puan: _____

EK – 5: SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ)

Günlük aktivitelerinizle ilgili olarak, aşağıdakilerden durumunuza en iyi uyan cevabı seçiniz

- | | |
|----------------------|--------|
| - Rahatça yapıyorum | 0 puan |
| - Biraz Zorlanıyorum | 1 puan |
| - Çok Zorlanıyorum | 2 puan |
| - Hiç Yapamıyorum | 3 puan |

GİYİNME/ GENEL BAKIM

1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek

2-Saç yıkamak

DOĞRULMA

3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkmak

4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

5-Bıçakla et kesmek

6-Dolu bir bardağı ağza götürmek

7-Açılmamış karton süt kutusunu açmak

YÜRÜME

8-Düz yolda yürümek

9-Beş basamak çıkıp, inmek

HİJYEN

10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?

11-Banyo yapabiliyor mu?

12-Tuvalete gidebiliyor mu?

UZANMA

13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?

14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?

KAVRAMA

15-Araba kapılarını açabiliyor mu?

16-Daha önce açılmamış bir kavanoz kapağını açabiliyor mu?

17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?

GÜNLÜK İŞLER

18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?

19-Arabaya binip, inebiliyor mu?

20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu? Ufak tefek bahçe işleri gibi işleri yapabiliyor mu?

Toplam Skor:

EK – 6: IRLSSG HBS ŞİDDET SKALASI

1. HBS'nun bacak ve/veya kollarınızda yarattığı rahatsızlığı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif
- 0) Hiç olmuyor

2. HBS semptomlarınız sebebiyle oluşan hareket etme, gezinme ihtiyacınızı genel olarak nasıl derecelendirirsiniz?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiçbiri

3. Gezinmek, hareket etmek HBS'nun kol/bacaklarınızda yarattığı rahatsızlığı ne oranda geçiriyor?

- 4) Hiç rahatlatmıyor
- 3) Hafif rahatlatıyor
- 2) Orta derecede rahatlatıyor
- 1) Tama yakın rahatlatıyor
- 0) Tamamen rahatlatıyor

4. HBS semptomları sebebi ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiç olmuyor

5. HBS semptomları sebebiyle gün içinde hangi şiddette yorgunluk veya uyku hali oluyor?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiç olmuyor

6. Genel olarak HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiç olmuyor

7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?

- 4) Çok sık (haftada 6-7 gün)
- 3) Sık (haftada 4-5 gün)
- 2) Bazen (haftada 1-3 gün)
- 1) Arada Sırada (haftada 1 gün)
- 0) Hiç olmuyor

8. HBS semptomlarınız olduğunda, süre olarak ne kadar şiddetli oluyor?

- 4) Çok şiddetli (24 saatte en az 8 saat ve üzeri)
- 3) Şiddetli (24 saatte 4-8 saat)
- 2) Orta derecede (24 saatte 2-4 saat)
- 1) Hafif derecede (24 saatte 1 saatten az)
- 0) Hiç olmuyor

9. HBS semptomlarınız günlük aktivitelerinizi (ev, iş yaşamı, aile, sosyal hayat aktiviteleris) hangi şiddette etkiliyor?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiç olmuyor

10. HBS semptomları ruhsal durumunuzu (öfke, can sıkıntısı, korku, üzüntü, huzursuzluk gibi) hangi şiddette etkiliyor?

- 4) Çok şiddetli
- 3) Şiddetli
- 2) Orta derecede
- 1) Hafif derecede
- 0) Hiç olmuyor