T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA TRANSKRANİYAL KORTİKAL MANYETİK STİMULASYON İLE SOLEUS KASINDA SOLEUS MEP- 80 YANITININ İNCELENMESİ

Dr. Özlem Parlak

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA TRANSKRANİYAL KORTİKAL MANYETİK STİMULASYON İLE SOLEUS KASINDA SOLEUS MEP- 80 YANITININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem Parlak

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Öztura

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Gülden Akdal, Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Berril Dönmez Çolakoğlu, Doç. Dr. İhsan Şükrü Şengün, Doç. Dr. İbrahim Öztura , Doç.Dr.Erdem Yaka ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Sibel Altınayar ve Yrd.Doç.Dr. Burcu Uğurel'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgilerini benden esirgemeyen, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışman hocam Doç.Dr. İbrahim Öztura'ya ayrıca teşekkür etmek isterim.

Çalışmamın planlama ve yazım aşamalarında değerli bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Cumhur Ertekin ve Prof. Dr. Hüsnü Efendi'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince zor, yorucu olan anları güzel anılara dönüştüren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uyum içinde çalıştığım tüm klinik hemşire ve personele anlayışları için teşekkürlerimi sunarım.

Uyku laboratuvarında bizleri her zaman güler yüzlülükle karşılayan, yardımlarını esirgemeyen başta sorumlu teknisyen İlkay Alancı olmak üzere tüm Epilepsi ve Uyku laboratuarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Tezimi yürütmemde yardımcı olan Nörofizyoloji laboratuarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman ve her koşulda yanımda olduğunu hissettiren ve bana güç veren değerli eşim Melih Parlak'a ve doğduğu günden itibaren hayatıma kök salan sevgili oğlum Çınar Parlak'a teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr.ÖzlemParlak
İzmir, 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

ŞEKİLLER ,TABLOLAR ..... **III**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **IV-V**

BÖLÜM 1.1. ÖZET **1**

BÖLÜM 1.2. SUMMARY **2**

BÖLÜM 2.GİRİŞ VE AMAÇ **3**

BÖLÜM 3.GENEL BİLGİLER **6**

I. Huzursuz bacaklar sendromu **6**

Klinik özellikler ve tanı **6**

Epidemiyoloji **13**

Patogenez **13**

Tedavi **14**

II. Transkraniyal kortikal stimulasyon **16**

Tarihçe **16**

Elektrik uyarım (EU) **17**

Manyetik uyarım (MU) **18**

Kortikal uyarımın temel fizyolojisi **19**

MEP uygulaması ve normal değerleri **23**

Çift stimulus **24**

Transkraniyal manyetik uyarım ve klinik uygulamalar **25**

Repetetif kortikal uyarım **27**

III. Kortikal stimulasyon ile elde ortaya çıkan geç latanslı yanıtlar **28**

Soleus MEP-80'nin genel uyarım ve yazdırım özellikleri **30**

Soleus MEP-80 ve soleus primer yanıtı eşik değerleri **31**

Soleus MEP-80 yanıtı ve klinik uygulamalar **31**

BÖLÜM 4.GEREÇ ve YÖNTEM **32**

BÖLÜM 5.BULGULAR **38**

BÖLÜM 6.TARTIŞMA ve SONUÇ **50**

BÖLÜM 7.KAYNAKLAR **62**

BÖLÜM 8.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGREFİK VERİLERİ..... **71**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1-2: Sağlıklı bir olguda TKKMS ile TA ve soleus kaslarından elde edilen primer ve geç yanıtlar……. **29**
Şekil 3:HBS hastalarının yakınma sürelerine göre dağılımı …….. **39**
Şekil 4: HBS'lu olgularda medikal tedavinin dağılımı …….. **39**
Şekil 5: IRLLSG soru ve skorlarında hasta dağılımı ……. **41**
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda soleus MEP-80 yanıtı latans değeri…… **42**
Şekil 7: Sağlıklı bireyde TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı**.....43**
Şekil 8: HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı…..**43**
Şekil 9: Farklı IRLSSG gruplarında soleusMEP-80 yanıtı latans değerleri…… **44**
Şekil 10: Hafif-orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı……... **45**
Şekil 11: Hafif-orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı……..…… **45**
Şekil 12: Hafif-orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı……..…… **46**
Şekil 13: Şiddetli yakınmaları olan HBS'lu hastada TMS ile elde edilen soleus MEP-80 yanıtı latansı……..…… **46**
Şekil14:HBS'lu olgularda boy ve soleus MEP-80 latansı arasındaki ilişki…… **47**
Şekil 15: Kontrol grubunda boy ve soleus MEP-80 latansı arasındaki ilişki …… **47**
Şekil 16: Ferritin değerleri ile IRLSSG skorları arasındaki negatif korelasyon……. **48**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: IRLSSG değerlendirme ölçeği……. **34**
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ……... **38**
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda elektronörografi ile sinir iletim hızları……..**40**
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarında F yanıtı değerleri……**40**
Tablo5: IRLSSG skorları ile MEP-80 latans değerlerinin karşılaştırılması ……. **44**
Tablo 6: Gruplara göre Ferritin ve MEP-80 latans değerlerinin karşılaştırılması ……..... **49**

SİMGELER VE KISALTMALAR

HBS	:	Huzursuz bacaklar sendromu
ENG	:	Elektronörografi
MEP	:	Motor evoked potansiyel
IRLSSG	:	Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası
TKKMS	:	Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon
TKKS	:	Transkraniyal kortikal stimulasyon
M	:	Motor
TA	:	Tibialis anterior
Sol MEP-80	:	Soleus MEP-80
SPR	:	Soleus primer yanıt
PSG	:	Polisomnografi
Sn	:	Saniye
NIH	:	National Institutes of Health
EMG	:	Elektromiyografi
ENMG	:	Elektronöromiyografi
Ng/ml	:	Nanogram/mililitre
RA	:	Romatoid artrit
PH	:	Parkinson hastalığı
MS	:	Multipl Skleroz
FMRI	:	Fonksiyonel manyetik uyarım
L-Dopa	:	Levo-dopa
D2	:	Dopamin 2
D3	:	Dopamin 3
Mg	:	Miligram
EU	:	Elektrik uyarım
MU	:	Manyetik uyarım
Msn	:	Milisaniye
EPSP	:	Eksitatör postsinaptik potansiyel
KSP	:	Kortikal Sessiz Periyod
I-Dalgası	:	İndirekt dalga

D-Dalgası	:	Direkt dalga
EEG	:	Elektroensefalogram
SMIZ	:	Santral motor iletim hızı
Kİİİ	:	Kısa İnternal İntrakortikal İnhibisyon
AME	:	Aktive Motor Eşiği
NMDAR	:	N-metil D-Aspartat reseptörü
KİİF	:	Kısa Internal Intrakortikal Fasilitasyon
ALS	:	Amyotrofik lateral skleroz
rTMS	:	Repetetif Transkraniyal Manyetik Stimulasyon
AST	:	Aspartat Amino Transferaz
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
BUN	:	Kan üre-nitrojen
T3	:	Triiodothyronine
T4	:	Tiroksin
FT3	:	Serbest Triiodothyronine
FT4	:	Serbest Tiroksin
TSH	:	Tiroid Stimülan Hormon
BKAP	:	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyelleri
mIs	:	Metre/saniye
m	:	Metre
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
CYP450	:	Sitokrom P450

BÖLÜM 1.1 - ÖZET

Amaç ve Hipotez: Bu çalışmada, transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon (TKKMS) yöntemi ile soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latansının huzursuz bacaklar sendromlu (HBS) olgularda araştırılması amaçlanmıştır. Bu yöntem ile hastalığın etiyopatogenezini aydınlatabilmeyi, objektif bir tanı aracı belirlemeyi hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Hastalıkları polikliniğinde izlenmekte olan HBS tanısı alan hastalar ile Haziran 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Hastalıkları ve Genel Poliklinik Birimleri'ne başvuran 44 HBS'lu hasta ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna rutin biyokimyasal tetkikler, elektronörografi (ENG) ve TKKMS uygulanmıştır. Hasta grubunda olguların üçünde belirgin motor evoked potansiyel (MEP) yanıtının alınmaması ve bir olgunun da ENG'de sensoriomotor polinöropati ile uyumlu bulgularının olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak yaş, cinsiyet uyumlu 40 HBS'lu hasta ve 40 kontrol grubunda soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latansı karşılaştırılmıştır. Hastalar, Amerikan Uyku Akademisi tarafından tanımlanan dört tanı kriteri ile değerlendirilmiş ve hastalığın şiddeti de Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası'na (IRLSSG) göre gruplandırılmıştır.

Bulgular: Huzursuz bacaklar sendromlu olgularda, kontrol grubuna göre soleus MEP-80 yanıt latansı belirgin derecede uzamış saptandı. Ayrıca hastalığın şiddetine göre yanıt latansı incelendiğinde, şiddetli grupta MEP-80 yanıt latansının hafif-orta şiddete göre daha uzamış olduğu gözlemlendi. Ferritin değeri ve hastalığın şiddeti arasındaki korelasyon araştırıldı ve negatif korelasyon saptandı, ferritin değeri ve MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişki değerlendirildi ancak herhangi bir bağ saptanamadı.

Sonuç: Huzursuz bacaklar sendromunda; doğrudan kortikospinal yolağın etkilenmediği ancak spinal nöronların işlevlerinde sorun olduğu, subkortikal inhibisyonda etkilenme olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın sonucunda, bu bulgulara ek olarak HBS'lu olgularda spinal çıkıcı ve inici uzun halka reflekslerin ve doğrudan kortikospinal geç etkilerin işlevlerinde sorun olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, Soleus MEP-80 yanıtı, Soleus geç yanıtı, Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon

BÖLÜM 1.2 - ABSTRACT

Objective and Hypothesis: The purpose of this study was to investigate the soleus MEP-80 response latency after transcranial cortical magnetic stimulation (TCCMS) in patients with restless legs syndrome (RLS). With this method we aimed to figure out the etiopathogenesis and to determine an objective diagnosis tool and prognosis indicator.

Patients and Methods: In this study, 44 patients with RLS and 40 controls were included who were treated in the Department of Sleep Diseases of Dokuz Eylul University or who were newly diagnosed between June 2011 and December 2011. For all patients and controls routine laboratory investigations, electroneurography (ENG) and TCCMS were performed. Three patients without manifest motor evoked potentials (MEP) and one patient with sensorimotor polyneuropathy were excluded afterwards. Finally the MEP-80 response latency of 40 RLS patients and 40 age and gender matched controls were compared. All patients were diagnosed with the 4 criteria defined by the American Sleep Academy and the severity was classified according to the international restless legs syndrome scaling group (IRLSSG) classification.

Results: The soleus MEP-80 response latency in RLS patients was determined significantly longer than in controls. According to the severity of RLS, the MEP-80 latency was longer in the severe group than in mild-moderate RLS patients. Negative correlation was determined between ferritin value and disease severity but there was no relationship between ferritin and MEP-80 latency values.

Conclusion: In restless legs syndrome it is known that the corticospinal tract is not directly affected but subcortical inhibition is influenced due to functional spinal neuron impairment. Additionally, as a result of this study we determined a direct functional impairment of spinal afferent and efferent long reflexes and we recognized that corticospinal late responses are affected in RLS.

Keywords: Restless legs syndrome, soleus MEP-80 response latency, soleus late response, transcranial cortical magnetic stimulation

BÖLÜM 2 - GİRİŞ ve AMAÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS); akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, istirahat ile kötüleşen, bacaklarda daha şiddetli olmak üzere, ekstremitelerde; şiddetli, tarif edilmesi güç duysal semptomların (parestezi, dizestezi) olduğu sensoriomotor bir bozukluktur. Semptomlar genellikle bacaklarda; nadiren kollarda iki taraflı simetrik, çoğunlukla geceleri oluşur ve uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip hareket ile düzelir.

Huzursuz bacaklar sendromunda tanı klinik ile konulmaktadır, ilk tanı kriterleri 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından belirlenmiştir. Daha sonra 2003 yılında yapılan National Institutes of Health (NIH) konferansında bu tanı kriterlerinde bir takım düzeltmeler yapılmıştır.

Bu kriterlere göre;

1- Hasta bacaklarını hareket ettirme isteği duyar. Buna çoğunlukla bacaklarında rahatsız edici, hoş olmayan bir his eşlik eder veya bu his hareket ettirme isteğinin nedenidir.
2- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his; istirahat veya yatma, oturma gibi hareketsiz olunduğu dönemlerde artar.
3- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his; yürüme, germe gibi hareketler ile en azından hareket süresince azalır veya kaybolur.
4- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his akşamları ve geceleri gündüzden daha şiddetlidir veya sadece akşamları ve geceleri ortaya çıkar.

Huzursuz bacaklar sendromu için destekleyici tanı kriterleri;

1- Pozitif aile öyküsü,
2- Dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt,
3- Uykuda periyodik bacak hareketlerinin varlığıdır.

Huzursuz bacaklar sendromu genel olarak toplumda sık görülen bir hastalıktır (prevelansı Parkinson hastalığı, epilepsi gibi sık görülen nörolojik hastalıklardan daha yüksektir). Çoğu Kuzey Amerika ve Avrupa'da olmak üzere 20'den fazla prevelans çalışması bulunmaktadır ve prevelansı ortalama %5-15 olarak saptanmıştır (1). Çocukluk çağından, 80 yaşa kadar geniş bir aralıkta görülebilir, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve de kadınlarda

erkeklere oranla daha sık görülmektedir (2:1). Ülkemizde Mersin'de yapılan bir çalışmada ise prevelans %3,19 olarak bulunmuştur (2).

Transkraniyal kortikal stimulasyon (TKKS); inici kortikal motor yolların incelenmesini sağlamıştır ve bu sayede birçok nörolojik hastalığın tanısında, prognoz tayininde ve klinik izleminde kullanılmıştır. İlk kez 1980 yılında Merton ve Morton (3) sağlıklı olgularda kısa süreli yüksek voltajlı pulse elektrik akımı uygulayarak korteksi transkraniyal olarak uyarmayı başarmışlardır. Barker ve arkadaşları (4) da 1985 yılında sağlıklı bir olguda manyetik alan uyarımı ile ilk kez motor evoked potansiyel (MEP) kayıtlamaları yapmışlardır. Transkraniyal kortikal manyetik uyarım ile korteksin uyarılması amaçlanan kaslardan motor (M) yanıtı yazdırımı yapılması sonucu klinik elektrofizyoloji disiplini içine yeni bir yöntem oturtulmuştur. Bu şekilde klinik nörofizyoloji artık serebral korteks ve inici motor sistemi ayrıntılı olarak inceler hale gelmiştir. Bobin yolu ile manyetik uyarım verildiğinde bir manyetik alan meydana getirilir, bütün biyolojik dokulardan kolaylıkla geçer, sinir dokusunu uyartır. Bu sirküler transkraniyal kortikal manyetik uyarım şimdiye kadar keşfedilmiş olan nörofizyolojik çalışma yöntemlerinin en emin ve en zararsız olanlarındandır. Transkraniyal kortikal manyetik uyarım en sık; multipl skleroz, motor nöron hastalığı, serebrovasküler hastalıklar gibi direkt inici motor nöron hastalıklarında, ayrıca bazı hareket bozukluklarında (Parkinson hastalığı, Huntington koreası, esansiyel tremor, distoni…) ve epilepside kullanılmaktadır. Ayrıca psikiyatride repetetif transkraniyal kortikal manyetik uyarım sağaltım açısından; depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu hastalıklarında kullanılmaktadır. Klinik olarak piramidal bulgunun var olup olmaması MEP patolojisini belirler, piramidal tutuluş yoksa MEP'ler sıklıkla normal olabilmektedir. İnici motor yollar ve bunların spinal yapılar ile ilişkilerini araştıran birçok araştırmada TKKMS elektrofizyolojik bir yöntem olarak yerini almıştır. Manyetik kortikal uyarım ile alt ekstremite kaslarından 30msn üst ekstremite kaslarından ise ortalama 20msn latanslı yanıtlar elde edilmektedir, proksimal kaslara doğru gidildikçe yanıtların latansı mesafeye bağlı olarak azalmaktadır. Transkraniyal kortikal stimulasyonu izleyerek özellikle tibialis anterior (TA) ve soleus kaslarından sağlıklı bireylerde farklı latanslı eksitatör yanıtlar tanımlanmıştır. Primer yanıt olarak tanımlanan ve hızlı kortikospinal yola bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilen ilk yanıt yaklaşık 30msn latanslı olarak saptanmış ve MEP–30 olarak adlandırılmıştır. Tibialis anterior preaktivasyonu sırasında elektrik ve manyetik TKKS ile latansı oldukça istikrarlı ve 80-90 msn civarında geç bir yanıt soleus kasında gözlenmiştir, bu geç yanıta soleus MEP-80

(sol MEP-80) adı verilmiştir. İnici etkilerin konverjansı ile ortaya çıkan fizyolojik bir yanıt olduğu ve dik durma, denge, postür ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca soleus MEP-80 yanıtının elde edilmesi için; ayağın ılımlı veya orta derecede istemli dorsal fleksiyonu ve aşil tendon refleksinin klinik olarak var olması gerekmektedir. Soleus MEP-80 yanıtı serebral korteksin elektrik veya manyetik uyarımları ile elde edilebilmiştir ve serebral korteksin tetiklediği bir segmental yanıt olduğu sonucuna varılmıştır (5,6).

Huzursuz bacaklar sendromunun etiyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Semptomların gece vaktinde başlaması ve uyku ile devam etmesi bacak sallama veya yürüme ile semptomların hafiflemesi veya geçmesi nedeni ile etiyopatogenezde en önemli faktörün; santral sinir sistemindeki dopamin döngüsünden kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Ayrıca son zamanlarda HBS'lu hastalarda substansia nigradaki mitokondri sayısında ve bunlardaki ferritin miktarında artma gösterilmiştir (8). Bir otopsi çalışmasında da huzursuz bacaklar sendromlu olguların putamenlerinde dopamin-2 reseptörlerinde belirgin azalma ve substansia nigralarında tirozin hidroksilaz miktarında artma saptanmıştır (7). Huzursuz bacaklar sendromunda özellikle genç yaşta başlayanlarda genetik yatkınlık üzerinde durulmuştur; 12q (RLS1), 14q (RLS2), 9p (RLS3),2q (RLS4), 20p (RLS5) kromozomlarında HBS için lokuslar tanımlanmıştır (9-12). Huzursuz bacaklar sendromunda spinal nöronların işlevinde de bozukluk olduğu öne sürülmüştür, spinal kordun uyarılabilirliğinin arttığı ve buna bağlı olarak fleksör refleks aktivitesinde artma olduğu gösterilmiştir (13). Tüm bu bulgular HBS'nun bazal ganglianın dopaminerjik nöronlarındaki işlev bozukluğunun spinal korddaki sensoriomotor aktiviteyi değiştirmesi sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Amaç:

Toplumda sık görülen HBS'nun etiyopatogenezini aydınlatabilmek amacı ile bu çalışmada HBS olgularında transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon ile soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latansının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu yanıt; HBS'lu hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalar doğrultusunda HBS'lu olgularda, TKKMS ile MEP latansları değerlendirilmiş ve hastalığın etiyopatogenezinde spinal nöronların işlevinde bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Segmental bir yanıt olan ve kökeninde spinal çıkıcı ve inici uzun halka reflekslerin ve doğrudan kortikospinal geç etkilerin olduğu bilinen MEP-80 yanıtının, HBS'da etkilenip etkilenmediğine ait literatürde herhangi bir çalışma mevcut değildir.

BÖLÜM 3 - GENEL BİLGİLER

I– Huzursuz Bacaklar Sendromu

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) son yıllarda daha iyi tanınmaya başlanan bir sendromdur. Huzursuz bacaklar sendromunun ilk olarak 1672'de İngiliz hekim Thomas Willis (1621-1675) tarafından tanımlanmasına karşın, ayrı bir klinik sendrom olarak belirlenmesi 1945'de İsveçli nörolog Karl Axel Ekbom tarafından yapılmıştır. Bu nedenle de HBS, Ekbom sendromu olarak da adlandırılır (14).

Klinik Özellikler ve Tanı:

Huzursuz bacaklar sendromunun tanısı tamamıyla klinik değerlendirmeye dayanır. Huzursuz bacaklar sendromu için ilk tanı kriteri, 1995 yılında Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından belirlenmiştir (15). Daha sonra 2003 yılında yapılan NIH (National Institutes of Health) konferansında, bu tanı kriterlerinde bir takım düzeltmeler yapılmıştır (16). Daha sonra 2005 yılında Amerikan Uyku Akademisi tarafından dört tanı kriteri ve buna ilave olarak destekleyici tanı kriterleri ve eşlik eden özellikler tanımlanmıştır.

Buna göre HBS'nun tanı kriterleri şunlardır:

Kriter I- Hasta, bacaklarını hareket ettirme isteği duyar. Buna çoğunlukla bacaklarda rahatsız edici, hoş olmayan bir his eşlik eder veya bu his, hareket ettirme isteğinin nedenidir.

Bacaklarda huzursuzluk hissi veya hoş olmayan duyuma eşlik eden hareket etme ihtiyacı HBS'nun en önemli klinik özelliğidir. Hastalar tarafından ekstremitelerdeki anormal duyumun ifadesinde zorluk yaşanır. Bu semptom, çoğu hastada ağrı şeklinde ifade edilmesine karşın; bazı hastalar bacaklarda karıncalanma, yanma, batma, gıdıklanma, huzursuzluk, çekilme hissi, zonklama, iğnelenme ya da rahatsız edici herhangi bir his şeklinde belirtebilirler. Bacakları hareket ettirme isteği yani hastalığın motor belirtisi rahatsızlık veren ve hoş olmayan duyuma, duysal belirtiye ikincil olarak gelişir veya birliktelik gösterir. Buradan da anlaşılacağı gibi HBS bir sensoriomotor bozukluktur. Hareket ettirme isteği ve rahatsızlık hissi mutlaka olması gereken özellikler olmakla birlikte hareket ettirme isteği duysal belirti olmadan da olabilir ve/veya bazı hastalar bu iki özelliği birbirinden ayırt edemezler veya zamansal ilişki kuramazlar. HBS'nun adı ve tanı kriterlerinde 'bacaklar' terimi kullanılmakla birlikte bazı hastalarda ağrı veya rahatsız edici durum, bacaklar dışında

(bacaklarda semptom olması şarttır) vücudun başka bölgelerinde de hissedilir. Bu semptom, vücudun hemen hemen tüm bölgelerinde gözlenmiştir. Bacaklar dışında en sık semptom görülen yer kollardır (17,18). Hatta hastaların çoğunda hastalığın ileri dönemlerinde, ağrı kollara da geçer. Bu, sendromun şiddetinin arttığının göstergesidir. Kollar dışında HBS'nun görüldüğü vücut bölgeleri; karın, genital bölge, anal bölge ve torakstır (19-22). Yakın zamana kadar HBS'nun baş bölgesinde ve yüzde görülmediği düşünülmekte idi. Bu da HBS'nun jeneratörünün beyin sapında trigeminal sinir nükleusunun daha altında bir yerde olduğunu düşündürüyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda baş bölgesinde de HBS semptomları tanımlanmıştır (23). Ancak tek başına bu bölgelerdeki semptomlar HBS olarak adlandırılmamalıdır, bacaklardaki yakınmalara ek olarak bulunmalıdır.

Kriter II- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his; istirahat veya yatma, oturma gibi hareketsiz olunduğu dönemlerde başlar veya artar.

Huzursuz bacaklar sendromunun bir diğer önemli özelliği, semptomun hareket ile azalması ve istirahat ile artmasıdır. Bu, HBS'lu her olguda olması gereken bir özelliktir. İstirahatin karşılığı hem fiziksel hem de mental inaktivitedir. Hasta oturur ya da yatar durumda iken mental olarak aşırı aktif ya da uyarılmış ise, semptomlar ortaya çıkmaz. Çoğu hastada semptom sadece hareket süresince azalır, kaybolur ancak hareket sonlandırılınca tekrar başlar. Hastalar tüm vücudunu değil, sadece rahatsızlık hissi veren ekstremiteyi hareket ettirmek ister (akatiziden farklı olarak). Ayrıca hareket dışında bazı aktiviteler; örneğin ekstremitelere masaj yapmak, sıcak su, soğuk su gibi uygulamalar ile de semptomlar hafifleyebilir. Huzursuz bacaklar sendromunda belirtilerin istirahat haline geçtikten bir süre sonra başladığı yani bir latansa sahip olduğu bilinmektedir. Hastalığın şiddetinin hafif olduğu hastalarda, latans uzun iken; semptomların şiddetli olduğu hastalarda latansın kısaldığı bilinmektedir, ancak literatürde semptom latansına ait bir bildirim bulunmamaktadır.

Kriter III- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his; yürüme, germe gibi hareketler ile (en azından hareket süresince) azalır veya kaybolur.

Duysal yakınma ne kadar şiddetli ise bunu ortadan kaldırmak için gerekli motor aktivitenin de o kadar yoğun olması gerekir. Şiddetli HBS'nda, hafif derecede motor aktivite duysal belirtiyi ortadan kaldıramayabilir ve bu durum klinik değerlendirmede bu kriterin varlığı konusunda sorun yaratmaktadır. Ayrıca yeterli düzeyde motor aktivitenin devam ettiği

sürece belirtilerin tekrar ortaya çıkmayacağı bilinmelidir. Ancak bu kriterin ağır etkilenen hastalar için mevcut durumu tanımlamayabileceği unutulmamalıdır.

Kriter IV- Hareket ettirme isteği, hoş olmayan his; akşamları-geceleri, gündüzden daha şiddetlidir veya sadece akşamları-geceleri ortaya çıkar.

Huzursuz bacaklar sendromunun en belirleyici tanı kriteri belirtilerin sirkadiyen özelliğe sahip olmasıdır (24-26). Belirtiler hastalığın başlangıcında sadece geceleri mevcuttur ancak hastalığın ilerlemesi ile birlikte, başta akşam saatleri olmak üzere günün diğer saatlerinde de ortaya çıkabilir. Bu kriterdeki en önemli husus belirtilerin en şiddetli olarak gece saatlerinde yaşanıyor olmasıdır. Ancak bilinmelidir ki hastalığın şiddetli olduğu durumlarda sirkadiyen özellik ortadan kalkabilir. Vardiyalı çalışanlarda veya sirkadiyen ritm bozukluklarında, belirtiler uyku başlangıç saatine yakın zamanda ortaya çıkar ki bu özellik HBS'nun uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğu olduğunun bir kanıtıdır.

Huzursuz bacaklar sendromunun tanısı dört tanı kriterine göre ve bu kriterlerde yukarıda anlatılan değişiklikler göz önünde bulundurularak konulur. Bununla birlikte birçok hastada tanı için, belirlenmiş destekleyici tanı kriterleri ve/veya eşlik eden özellikleri göz önünde bulundurmak gereklidir.

Destekleyici Tanı Kriterleri

1- Pozitif aile öyküsü

İdiyopatik HBS'da %40-90 oranında aile öyküsünün olumlu olduğu gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında %50-80 gibi yüksek oranların elde edilmesi bu hastalıkta genetik faktörlerin rolünü desteklemiştir. Aile öyküsü olan huzursuz bacaklar sendromlu hastalarda, semptomların genellikle 30 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (27-30). Ancak genel olarak huzursuz bacaklar sendromu prevelansı yaşla doğru orantılı olarak artar.

Aile öyküsü olan HBS hastalarda duysal semptomların aile öyküsü olmayanlara göre daha ağır olduğu gösterilmiştir (31).

2- Dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt

Huzursuz bacaklar sendromunda dopaminerjik tedavinin etkili olduğu ilk kez 1982 yılında Dr. Şevket Akpınar tarafından ortaya konmuştur (32). Dopaminerjik tedavinin hassasiyeti duysal belirtiler için %88, motor belirti için %80 iken, özgüllüğü hem duysal hem de motor belirti için %100 olarak gösterilmiştir (32).

3- Uykuda veya uyanıklıkta periyodik bacak hareketlerinin varlığı

Huzursuz bacaklar sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde uykuda periyodik hareket bozukluğu da mevcuttur (33,34). Farklı nedenler ile polisomnografik tetkik (PSG) istenen HBS hastalarında, uykuda periyodik olarak tekrarlayan, saatte en az beş kez ortaya çıkan ve biyoelektrik ya da davranışsal uyanıklıklara neden olan ekstremite hareketi saptanır. Bu iki hastalığın patofizyolojilerinde; inen inhibitör yolakta suprasegmental disinhibisyon, spinal ve supraspinal döngünün uyarılabilirliğinde artma olduğu düşünülmektedir (35).

Huzursuz bacaklar sendromu tanısı için, yukarıda açıklanan tanı kriterleri önemlidir. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta, hastanın hekime uyku bozukluğu nedeni ile başvurmasıdır. Hastalarda uyku bozukluğunun nedeni, bacaklarındaki ağrı ve hareket ettirme isteğidir, hastalar bu nedenle uykuya başlayamazlar. Yatağa girdiklerinde ağrı en şiddetli halini alır, yataktan kalkıp dolaşmak hastayı biraz rahatlatır. Gecenin ikinci yarısında ya da sabaha karşı, semptom sanki bıçakla kesilmiş gibi ortadan kalkar. Hasta rahatlar ve uykuya dalar. Huzursuz bacaklar sendromunda, tanının polisomnografik olarak desteklenmesi gerekebilir. Polisomnografi'de; uyku latansında belirgin uzama, uyku etkinliğinde azalma ve en önemlisi de uykuda tekrarlayan bacak hareketleri gözlemlenir. Bu durumda; gece içi uyanıklıklar sırasında 0,5-10 sn süreli, 5-90 sn aralıklar ile saatte en az 15 kez tekrarlayan bacak hareketlerinin varlığı aranır (36-38). Huzursuz bacaklar sendromu tanısının klinik olarak konulamadığı durumlarda; uyanıklıkta, istirahatte ve gece ortaya çıkan duysal ve motor belirtilerin ortaya konmasında 'önerilmiş immobilizasyon testi' uygulanır (39). Polisomnografi öncesi uyanıklık sırasında yapılan bu test; bir saat süre ile hasta 45 derece yatar durumda iken bacaklar gergin, istemli ve zorunlu hareketsizlik istenerek uygulanır ve bu sırada her iki bacak gerekirse kollara konulan yüzeyel EMG elektrotları ile hareketler ve diğer polisomnografik paremetreler kaydedilir. Bir saatlik test süresince 0,5-10 sn süreli, 5-90 sn aralıklar ile tekrarlayan en az 40 hareketin varlığı HBS'nun motor komponentinin varlığını gösterir. Testte,

önerilen mutlak istirahat sırasında ortaya çıkan duysal belirtinin varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde vizüel-anolog skalası kullanılır. Derecesi 0-10 arasında değişen bu skala, her beş dakikada bir hasta tarafından doldurulur ve 12 skorun ortalaması hesaplanır. Duysal ve motor belirtilerin her ikisi de test sırasında dinlenme süresinin uzaması ile birlikte artış gösterir. Huzursuz bacaklar sendromunun şiddetini belirleyen en önemli skalalardan biri 'Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası' dır (40). Bu skala; 10 sorudan oluşmaktadır, en fazla 40 puan verilmektedir, skor sendromun şiddeti ile orantılıdır (0-10 puan hafif, 11-20 puan hafif-orta, 21-30 puan şiddetli, 31-40 puan ağır şiddetli).

Eşlik Eden Özellikler

Huzursuz bacaklar sendromu tanısında; tanı ve destekleyici tanı kriterlerinin yanı sıra, eşlik eden özellikler de çok yardımcı olur. Eşlik eden özellikler içerisinde; hastalığın seyri, uyku bozukluğu ve muayene bulguları sayılabilir.

I- Doğal klinik seyir

Huzursuz bacaklar sendromu kronik ve progresif seyreden bir hastalıktır. Kısmi ya da tam remisyon ve alevlenmeler ile yaşam boyu sürer. Bazı hastalarda remisyon dönemlerine rastlanmaz. Remisyon ve alevlenme dönemlerinin süre ve sıklığını belirleyen faktörler ortaya konmamıştır. Buna karşın uykusuzluk, alkol, fiziksel yorgunluk semptomları arttırır. Bazı serotonin geri alım inhibitörleri ve antipsikotiklerin de semptomları arttırdığı hatta tek başına semptomları ortaya çıkardığı unutulmamalıdır.

Başlangıç yaşı farklılıklar göstermekte olup, 45 yaş sonrasında başlamış ise 'geç başlangıçlı' olarak adlandırılır. Geç başlangıçlı HBS'nda pozitif aile hikâyesi daha nadir olup, hastalığın derecesi serum ferritin düzeyi ile yakından ilgilidir. Bu hastaların izleminde, serum ferritin düzeyleri, tedaviye yanıt açısından çok büyük önem arz eder.

II- Uyku bozuklukları

Huzursuz bacaklar sendromu'nda hastayı hekime getiren en önemli yakınma uykusuzluktur. Bu hastalarda uykuya dalamama, sık uyanma, gece içi uyanmalar sonrasında uykuya dalma güçlüğü şeklinde her türlü uykusuzluk tipi görülür. Uyku başlangıcının uzaması ve/veya gece içi uyanıklık sayı ve süresinin artması sonucu, HBS

hastalarında uykusuzluk şikâyetinin yanı sıra, kötü kalite ve kısa süreli gece uykusu nedeni ile yorgun uyanma, gündüz yorgunluk veya uykululuk ve kognitif bozukluklar da görülür. Uyku bozukluğunun varlığı, HBS'da tedaviye başlama kararında en önemli unsur olarak kabul edilmektedir.

III- Tıbbi değerlendirme ve fizik muayene

Huzursuz bacaklar sendromunda fizik ve nörolojik muayene normaldir. Buna karşın hastalığın patofizyolojisinde rol alan demir metabolizması nedeni ile tüm hastalarda serum ferritin değeri araştırılmalıdır. Serum ferritin değerinin 50ng/ml'den düşük olması durumunda eşlik eden aneminin olması şartı aranmaksızın demir replasman tedavisi uygulanır (41). Seçilmiş hastalarda; B12, magnezyum ve folik asit değerlerinin de bilinmesi tedaviye cevap açısından önem arz eder.

Huzursuz bacaklar sendromu birincil ve ikincil olmak üzere iki formda ortaya çıkabilir. Birincil formda aile öyküsü olan ve olmayan şeklinde iki ayrım vardır. Aile öyküsü olanlarda HBS olma olasılığı olmayanlara göre 4-5 kat daha fazladır.

İkincil huzursuz bacaklar sendromu, birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir. En önemlileri; demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği, nöropatiler, bağ dokusu hastalıkları ve gebeliktir.

Demir eksikliği anemisi ile HBS arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Bunun yanısıra anemi olmaksızın santral sinir sisteminde depo demirinde azalmanın birincil HBS'nun ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle HBS'da mutlaka serum (mümkün ise beyin omurilik sıvısında) ferritin düzeyi belirlenmelidir (8,42,43). Özellikle çocukluk çağında görülen HBS'da demir eksikliğinin en önemli faktör olduğu bilinmektedir (44) .

İkincil HBS nedenlerinden biri de böbrek yetmezliğidir (üremi). Böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %40'ında HBS görülür. Huzursuz bacaklar sendromu; hem diyaliz tedavisi (periton diyalizi, hemodiyaliz) altındaki hem de diyaliz almayan hastalarda önemli bir sorundur (45,46). Bununla birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği anemisi, HBS'nun ortaya çıkmasında önemli bir etkendir. Ayrıca yüksek fosfor ve kalsiyum düzeylerinin de patogenezde rol aldığı düşünülmektedir (47-49). Ancak yine de böbrek yetmezliği olan hastalarda HBS görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yapılan

bazı çalışmalarda böbrek transplantasyonu yapılan bazı hastalarda önceden varolan HBS'nun ortadan kalktığı saptanmıştır (50-52).

Nöropatilerin HBS için risk faktörü olduğu hala kuşkuludur. Huzursuz bacaklar sendromlu hastalarda; gerek klinik, gerek elektrofizyolojik, gerekse histopatolojik olarak nöropatinin sık olduğu gösterilmesine rağmen, polinöropatili hastalarda HBS diğer popülasyondan sık bulunmamıştır (53-57).

Huzursuz bacaklar sendromu gebelik döneminde de görülmektedir (58-59). Gebelikte başlayan HBS %26'ya varan oranda görülmektedir ve gebelik sonlandıktan sonra da belli bir süre devam edebilir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada gebelikte HBS %10 oranında bulunmuştur (60) . Huzursuz bacaklar sendromunun gebelikte ortaya çıkmasının nedeni olarak; endokrin değişilikler, folik asit, B12 ve demir eksikliği düşünülmektedir (61-63).

Romatoid artrit (RA) ve osteoartritli hastalarda da HBS görülmektedir. Romatoid artritli hastaların %27'sinde, osteoartritli hastaların da %24'ünde HBS saptanmıştır (64). Sjögren sendromunda %25 (65), fibromiyaljide ise %61 (66) oranında HBS eşlik etmektedir. Crohn hastalığı (67), tuberoskleroz (68) ile birlikteliği saptanmıştır, etiyopatogenezde demir metabolizması ve renal etkilenme düşünülmektedir.

Parkinson hastalığı (PH) ve HBS birlikteliği ile ilgili de birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda Parkinson hastalığı ve HBS arasındaki ilişki tam anlamı ile açıklanamamıştır. İki hastalığın tedavisinin dopaminerjik ajanlar ile olduğu, aynı zamanda patofizyolojilerinin de tamamen farklı olduğu bilinmektedir. Ancak çoğu çalışmada PH ve HBS birlikteliği de saptanmıştır (69-73).

Multipl skleroz (MS) hastalarında da HBS görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda MS hastalarında HBS görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (74-78). Multipl Skleroz'a bağlı HBS görüldüğü düşünülmekle birlikte MS ve HBS'nun ortak patofizyolojiye sahip olabileceği de düşünülmektedir. Huzursuz bacaklar sendromunda demir ve dopaminin patogenezde rol aldığı bilinmektedir, demir metabolizmasındaki bozukluğun demiyelinizasyona neden olabileceği bu nedenle bu iki hastalığın birlikte görülebileceği düşünülmektedir (79). Servikal kord lezyonu olan MS hastalarında kraniyal lezyonu olan MS hastalarına göre HBS daha sık görülmektedir (80).

Epidemiyoloji

Huzursuz bacaklar sendromu daha çok dördüncü ve altıncı dekatta görülmekle birlikte, okul çağındaki (7-13 yaş) çocuklarda %2 (81), 30'lu yaşlarda %7,2 (16,82), 65 yaş ve sonrasında %9,8 oranında görülmektedir (83,84). Huzursuz bacaklar sendromu, kadınlarda erkeklere oranda 2:1 oranında daha sık görülmektedir. Genel popülasyonda HBS'nun prevelansını belirlemeye yönelik çalışmaların ilki, Ekbom tarafından yapılmış ve %5,2 olarak bulunmuştur (14). Beş Avrupa ülkesinde 18.000'i aşkın kişide yapılan çalışmada prevelans ortalama %5 olarak bildirilmiştir (85). Kanada ve Almanya'da akabinde yapılan çalışmalarda prevelans %5-15 olarak saptanmıştır (86). Japonya'da bu değer %1,06, Tayvan'da %1,5 olarak bildirilmiştir (87,88). Genel olarak HBS'nun doğu ülkelerinde düşük, batı ve kuzey ülkelerinde daha yüksek prevelansa sahip olduğu görülmektedir.

Ülkemizde HBS'nun prevelansını belirlemeye yönelik çalışmaların ilki Mersin'de yapılmıştır, bu çalışmada 18 yaş ve sonrası değerlendirilmiş, hastalığın görülme sıklığı %3,2 olarak bildirilmiştir (2,89). Akabinde Kocaeli- Kandıra'da yapılan çalışmada da aynı yaş grubu incelenmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur (90). Bursa'da ve Gaziantep'te yapılan çalışmalarda da HBS prevelansı 40 yaş ve sonrasında %9,7; 15-18 yaşlar arasında ise %3,6 olarak saptanmıştır (91,92).

Patogenez

Huzursuz bacaklar sendromunun patogenezi henüz tam olarak netleşmemiştir. Bu konuda değişik fikirler olmakla birlikte ortak görüş, demirin ve dopaminin patogenezde rol oynadığıdır. Ancak bu rolün anatomik olarak hangi lokalizasyonda olduğu tartışmalıdır. Huzursuz bacaklar sendromlu hastalarda substansia nigra'daki mitokondri sayısında ve bunlardaki ferritin miktarında artma gösterilmiştir (8). Bununla birlikte bir otopsi çalışmasında da HBS olgularının putamenlerinde dopamin-2 reseptörlerinde belirgin azalma ve substansia nigra'larında tirozin hidroksilaz miktarında artma saptanmıştır (7). Bu bulgu ile HBS'da dopamin bozukluğu doğrudan gösterilmiştir. Fonksiyonel MRG'de; HBS olan hastalarda bazal gangliadaki demir miktarında azalma ve dorsolateral frontal kortekste sinyal artışı saptanmıştır (93). Yapılan çalışmalarda fare ve sıçanlarda, diensefalonda A11 olarak adlandırılan dopaminerjik nöronların hasarının, HBS'na benzer bulgulara neden olduğu gözlenmiştir (94,95). Bu nöronlardan spinal kord nöronlarına giden uyarıların ortadan kalkmasının HBS'na

yol açtığı düşünülmüştür. Ancak HBS'lu olguların otopsi çalışmalarında A11 nöronlarında bir bozukluk saptanmamıştır (96).

Huzursuz bacaklar sendromu'nda spinal nöronların işlevinde de bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalarda spinal kordun uyarılabilirliğinin arttığı ve bunun göstergesi olarak fleksor refleks aktivitesinde artma olduğu gözlenmiştir (13). Bu bulgu böbrek yetmezliğine ikincil HBS'da da saptanmıştır (97).

Tüm bu bulgular; HBS'nun bazal ganglianın dopaminerjik nöronlarındaki işlev bozukluğunun, spinal kordda sensoriomotor aktiviteyi değiştirmesi sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Huzursuz bacaklar sendromlu hastalarda demir eksikliği anemisi olmamasına rağmen beyin omurilik sıvısındaki ferritin oranları düşük bulunmuştur. Aynı zamanda beyin omurilik sıvısındaki ferritin seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında da korelasyon gösterilmiştir (98). Beyin omurilik sıvısında ferritin seviyesi düşük olan olgularda HBS'nun daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir (99). Bu bulgular santral sinir sistemindeki demir eksikliğinin HBS'na yol açabileceğini göstermektedir.

Huzursuz bacaklar sendromunda genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir. Şimdiye kadar 12q (RLS1), 14q (RLS2), 9p (RLS3), 2q (RLS4), 20p (RLS5) kromozomları, HBS için lokus olarak bulunmuştur, bu da HBS'daki genetik geçişin çok sayıda gene bağlı olduğunu ve heterojen geçişli olduğunu gösterir (9-12).

Tedavi

Huzursuz bacaklar sendromunun tedavisi dikkat ve sürekli izlem gerektirmektedir. Tedavi hastalığın görülme sıklığına ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Tedaviye başlama kararı, hastanın uykusunu ve günlük aktivitelerini etkilemesine göre değişmektedir. Tedaviyi izlemde remisyon dönemlerinin olabileceği unutulmamalı, hastanın tedavi öncesi klinik özelliklerine göre serum ferritin değerinin normal olması durumunda ilaç azaltma veya kesme denemeleri yapılmalıdır.

Huzursuz bacaklar sendromunda semptomatik tedavi, ilaç dışı ve ilaçlı tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. İlaç dışı tedaviler; masaj, sıcak, soğuk duş, aşırı yorgunluktan ve alkolden kaçınma gibi yöntemlerdir (100). Ayrıca mental ve fiziksel aktivite ile semptomlar gerileyebilir. İlaç ile tedavinin başında dopaminerjik tedavi gelmektedir. Dopaminerjik tedavi L-Dopa ile başlamıştır ve L-Dopa'nın etkinliği, ilk olarak Dr. Şevket Akpınar tarafından

gösterilmiştir (32,101). Tedavide dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte levodopa ilk dozdan itibaren semptomlarda gerilemeye yol açar. Plasebo kontrollü yapılmış çalışmalarda, gerek idiyopatik gerekse semptomatik HBS'da etkisi kanıtlanmıştır. Dopamin agonistleri, HBS tedavisinde L-Dopa'ya bağlı komplikasyonların görülmesi nedeni ile ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Dopamin reseptör agonistlerinden D2 ve D3 reseptörlerine etkili olanlar özellikle tercih edilmelidir. Özellikle pramipeksol, ropinirol ve rotigotin gibi D3 agonistlerinin etkinliği kanıtlanmıştır (102-104). Bu üç ilacın dozları Parkinson hastalığında uygulanan dozlardan daha düşüktür. Ropinirol tedavisine gece yatmadan birkaç saat önce ve 0,25mg ile başlanır. Sonrasında yanıta bağlı olarak doz, yedi hafta içerisinde 4mg/gün'e kadar çıkılabilir. Semptomların başlangıç saatine göre doz ya gece bir defada, ya da akşam saatlerinde ve gece yatmadan önce olmak üzere ikiye bölünmüş şekilde verilebilir. Huzursuz bacaklar sendromunda pramipeksol 0,125mg dozunda başlanır. Doz bir defada gece yatmadan 1-2 saat önce verilir. Semptomların şiddetine göre doz 0,50mg/gün'e kadar arttırılabilir. Rotigotin ise transdermal olarak uygulanır ve 2mg doz çoğunlukla yeterli olmaktadır.

Dopaminerjik tedaviye, semptomların başlama zamanına göre düşük dozlarda başlanır ve doz titrasyonu yapılarak etkili doza ulaşılır. Dopamin reseptör agonistlerinin kullanımında "dopamin disregülasyon sendromuna" dikkat etmek gerekir. Bu sendromda dopamin bağımlılığı söz konusudur. Hastalar çoğunlukla aldıkları ilaç dozunu kendileri arttırırlar. Bu durumda dopamin dışı tedavileri uygulamak ve dopaminerjik tedaviyi kesmek uygundur. Bazı durumlarda antipsikotik ajanları da kullanmak gerekebilir.

Huzursuz bacaklar sendromunun dopaminerjik ilaç kullanımına bağlı gelişen bir diğer komplikasyonu "augmentasyon" dur. Augmentasyon uzun süreli dopaminerjik tedavi kullanımı sonrasında %2-3 oranında görülür (105). Augmentasyon'da semptomların ilaca başlamadan önceki başlangıç saatinden en az iki saat önce ortaya çıkması gerekir. Bunun dışında augmentasyon'un hastalığın doğal progresyonundan ayırt etmek için aşağıdaki kriterlerin bulunması gerekir. Buna göre;

1- Semptom artışının en az 1 hafta ve minimum 5 gün süreli olması,
2- Semptom artışının medikal durum, yaşam şekli değişikliği veya hastalığın progresyonu ile açıklanamaması,
3- Önceden dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt alınması gerekir.

Bu 3 özelliğin olması halinde;

A. Paradoksal yanıt; semptomlarda doz artışı ile kötüleşme, doz azaltımı ile düzelme veya,
B. Semptomların en az 4 saat önce ortaya çıkması halinde 'augmentasyon' tanısı konulur. Augmentasyon ortaya çıkması halinde dopaminerjik tedavi sonlandırılır.

Huzursuz bacaklar sendromunda, dopaminerjik tedavi dışındaki farmakolojik tedavi ajanları; antikonvülzan ajanlar, benzodiazepin ve opiyatlardır.

Antikonvülzan ilaçlar içerisinde etkinliği bildirilmiş ilk ilaç, karbamazepindir. Daha sonra okskarbazepin ile ilgili çalışmalar yapılmıştır, ancak antikonvülzanlar HBS tedavisinde ilk sıra ilaçlar olarak tercih edilmemiştir (106-108).

Huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan ajanlar; gabapentin ve pregabalin'dir. Özellikle nöropatik ağrı ve HBS birlikteliğinde duysal yakınmaları azaltması nedeni ile tercih edilmektedir (109-111).

Opiyatların HBS'da etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte genel klinik deneyim ve olgu sunumlarında bildirilen bulgular, opiyatların HBS'da kullanılabileceği şeklindedir. Bugün için HBS'da opiyatların kullanımı çok sınırlıdır. Diğer tedavilere yanıt vermeyen HBS'lu hastalarda kullanılabilir.

Huzursuz bacaklar sendromu'nda; benzodiazepinlerin kullanımı da çok kısıtlıdır. Bu grup içerisinde ilk denenen klonazepam'dır (112-114). Triazolam ve kısa etkili benzodiazepin temazepam'ında kullanıldığı olgular bildirilmiştir (115-116).

Sonuç olarak HBS klinik özellikleri iyi tanımlanmış, sık görülen bir sendromdur. Tanı ve şiddet belirleme yöntemleri açıklığa kavuşturulmuştur. Etiyopatogenezinde çok sayıda faktör rol oynar. Sendromun ikincil olarak da ortaya çıkabileceği göz ardı edilmemeli, bu yönde olgular araştırılmalıdır. Ancak ister birincil, ister ikincil olsun HBS'lu hastaların tedavisinin olduğu unutulmamalıdır.

II-Transkraniyal kortikal stimulasyon (TKKS)

Tarihçe:

İnsanda ilk kortikal stimulasyon deneyimi, 1874'de Dr. Barthalow tarafından yapılmış ve kontralateral ekstremitelerde motor hareketler ve başın deviasyonu gözlenmiştir. 1975'de Milner-Brown ve arkadaşları (117) beyin cerrahisi girişimleri sırasında motor korteksi

elektriksel olarak uyarmışlar ve el kaslarından kas aksiyon potansiyelleri yazdırmışlardır. 1980'de ilk kez klinik uygulama açısından bugünkü gerçek anlamı ile transkraniyal kortikal uyarım (TKKS) ve motor evoked potansiyel (MEP) kayıtlamalarını Merton ve Morton yapmışlardır (3). Anodal stimulasyon ile saçlı deriden yüksek voltajlı elektrik uyarım sonucu uyarıcı elektrotun uygulandığı hemisferin karşı yarısındaki kol ve el kaslarından elektronöromiyografi (ENMG) ile MEP'leri elde edebilmişlerdir. 1985 yılında ise Barker ve arkadaşları (4) ilk kez insan beynini saçlı deriden manyetik alan ile uyarmışlardır. Saçlı deriden verilen manyetik uyarım önceleri bir bobin şeklinde yuvarlak bir elektrot ile uygulanmış ve periferik kaslardan MEP'ler elde edilmiştir. Bu devrimsel bir yöntem olarak değerlendirilmiştir çünkü hastalara hiçbir ağrı vermeden çok kolay uygulanmıştır. Ayrıca çok geniş fizyolojik ve klinik kullanım alanı bulmuştur. 1985'lerden günümüze kadar geçen süre zarfında; gerek elektrik gerekse manyetik uyarım ile beyin, omurilik, spinal kök ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Kullanım Teknikleri

Elektrik Uyarım ve Manyetik Uyarım

1-Elektrik uyarım (EU)

Elektrik uyarım, kortikal uyarıma özgü kortikal stimulatörler ile yapılmaktadır. Burada verilen uyarı; dik açılı, inişi eksponansiyel olan kısa bir kondansor deşarjıdır, maksimal çıktısı 750 volttur. Akımın süresi 50 veya 100 mikrosaniyedir. Anod uyartılması istenilen bölgeye yerleştirilir, katod da 6-7cm uzağına konulur. Diğer bir teknikle de çok kısa süreli ve çok yüksek akım veren stimulatörler yardımı ile saçlı deriye uyarı verilir. Saçlı deriye verilen uyarı korteks için submaksimaldir ve bu yolla ağrı azaltılmaya çalışılmıştır. Saçlı deri elektrotları elektrik stimulatörün çıktısına bağlanır, hasta yatar pozisyonda iken elektrik uyarım başlatılır. Her bir uyarım arasında 20-30 sn kadar beklenir. İncelenen kasta ENMG'de yanıt çıkana kadar akım şiddeti giderek arttırılır. Rutin çalışmalarda maksimal klinik MEP yanıtı alındığı kanısına varılan uyarım yüzdeleri kullanılır. Bu şiddette, incelenen bir kastan 4-5 MEP alınır. Bunlardan en kısa latanslı ve en yüksek amplitüdlü olan ölçülür. Anodal kortikal uyarım ile alınan MEP tek başına kortikospinal yolu temsil etmez. Bunun içine ikinci motor nöron eksitasyonu ve iletimi ile kasın kasılması da eklendiği için ikinci motor nöron öncesi eksitabilite zamanını ölçmek gerekir. Buna santral motor gecikme veya santral motor iletim

hızı (SMIZ) denir. SMIZ iki yöntemle de elde edilebilir. İlki; üst ekstremite için önce korteks uyarılır, ardından servikal motor kökler uyarılır, alt ekstremite için ise korteks uyarıldıktan sonra lomber motor kökler uyarılır ve sonuçta MEP'lerin farkı SMIZ değerini verir. Bir diğer yöntem de incelenen kasın M ve F değerlerinden yararlanılır. Formülüze edilecek olursa; SMIZ: Kortikal MEP latansı-1/2 (F latansı-M latansı-1) olarak hesaplanabilir.

Elektrik uyarımın klinikte kullanımı giderek sınırlanmıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri de EU sırasında ağrı oluşmasıdır. Elektrik uyarım kraniyal kaslarını uyarıp ağrı reseptörlerini aktive eder. Anodal kafa derisi uyarımı ile yaratılan elektrik alanının önemli bir kısmı kortekse penetre olmaz ve saçlı deriden yayılım ile kafa kaslarının istenmeyen kasılmalarına yol açabilir. Bunun sonucunda da kas kasılması, baş ağrısı, hoş olmayan his ortaya çıkabilir. Katodun frontal bölgeye kaydırılması ile de fasiyal kaslar ve çiğneme kaslarında istenmeyen kasılmalar meydana gelebilir. Bu nedenlerden dolayı EU yerini manyetik uyarıma bırakmıştır. Ancak manyetik uyarımın sadece spinal kökleri uyarması, omuriliği direkt olarak uyarmaması nedeni ile bazı durumlarda EU tercih edilmektedir. Bunlardan bir tanesi de spinal kord monitörizasyonudur. Elektrik uyarımın burada temel olarak kullanılmasının nedeni korteksten uyarım ile direkt olarak kortikospinal traktusun uyarılmasıdır. Böylece manyetik stimulasyonda görülen kortikospinal ara nöronlar yolu ile presinaptik uyarım ve kortikal sinapslar devre dışı kalır.

2-Manyetik uyarım (MU)

Manyetik uyarım, ağrısız ve kolay uygulanır olması hastalarda pratik olarak hiçbir yakınma ve komplikasyon meydana getirmemesi nedeni ile elektrik uyarıma tercih edilmektedir. Manyetik uyarımda nöral doku direkt olarak uyarılmaz. Manyetik stimulatör pulse haline gelmiş bir manyetik alan yaratır, bu da bir elektrik akımı yaratarak nöral dokuyu uyarır. Nöral dokunun uyarım mekanizması hem EU hem de MU için aynıdır, elektrik akım membranı geçer ve orada depolarizasyon ve bir aksiyon potansiyeli oluşur.

Manyetik stimulatörün yüksek enerjili depo kapasitörü vardır ve uyarıcı bobin yolu ile çok kısa süreli ama kuvvetli bir akım meydana getirir. Kapasitör deşarjı bobini uyartır, o da 2 tesla civarında manyetik bir alan meydana getirir, 150 mikrosaniyede zirveye ulaşır. Bobin yolu ile manyetik uyarım verildiğinde bir manyetik alan meydana getirilir, bu manyetik alan da küçük bir elektrik akım yaratarak sinir dokusunu uyartır. Manyetik alan, bütün biyolojik

dokulardan kolaylıkla geçer. Bobin elektrot vertekste sol hemisfer için saat yönünde, sağ hemisfer için saat yönünün aksi yönünde tutulmalıdır.

Manyetik alan yaratan bobin elektrotları; yuvarlak, kelebek, 8 şeklinde olmak üzere üç farklı şekilde klinikte kullanılmaktadır. Bu bobin elektrotlardan beyne giden akım maksimum olarak bobinin kıyısında oluşmaktadır. Kendi altındaki nöral yapıyı en çok bu kıyıdan uyartır. Manyetik yuvarlak bobin elektrotun manyetik alanının, elektrik uyarıma göre daha derin ve intranöral olarak daha geniş bir uyarım yaptığını göstermektedir. Manyetik stimulatörlerin çoğunda 1,5-3 tesla gücünde bir manyetik alan meydana getirilir. Geniş yuvarlak elektrotlar en kuvvetli manyetik alan meydana getirenlerdir. Bu manyetik alan en derine kadar gider, çok geniş bir alana yayılır, böylece fokal olmayan bir kortikal uyarım meydana getirir. Geniş yuvarlak bobinin, sol korteks uyarılacağı zaman "A" yüzü, sağ korteks uyarılacağı zaman "B" yüzü kullanılır. Manyetik uyarımı fokal hale getirebilmek için kelebek şeklinde ve keskin köşeli konik bobin elektrotlar kullanılır. Bu elektrotlar, fokal bir uyarım sağlamakla birlikte daha zayıf bir manyetik alan meydana getirirler. Bu nedenle klinik olarak bobin elektrotların periferik sinirleri uyarmada daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Manyetik uyarım, kullanılan nörofizyolojik yöntemler arasında en zararsız olanlarındandır. Ancak uzun süreli etkileri hakkında hala yeterli bilgiye sahip olmadığımız da unutulmamalıdır. Tek ve kısa süreli manyetik uyarıların beyinde meydana getirebileceği zararlar ayrıntılı olarak incelenmiştir. Özellikle epileptik nöbet geçirme olasılığı üzerinde durulmuştur. Sonuç olarak yapılan çalışmalar doğrultusunda EEG incelemeleri MU ile ilgili bir değişme göstermemiştir. Rutin psikometrik testlerle yapılan çalışmalarda kalıcı bir yüksek kortikal işlev bozukluğu saptanmamıştır (118,119). Gebelikte kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur, annede ve bebekte herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır (120,121).

Manyetik uyarım sırasında metal objelere dikkat etmek gerekir, çünkü bu objeler ortaya çıkan akımları arttırabilir, ya da oluşan akım ile bu objeler yerinden oynayabilir. Kardiyak pili, anevrizma klipsleri, implantları olan hastalara manyetik stimulasyon uygulanmasından kaçınılması gerekir.

Kortikal uyarımın temel fizyolojisi:

Maksimal bir kortikal uyarım ile distal el kaslarında 20msn latanslı, bacakta tibialis anterior gibi kaslarda yaklaşık 30msn latanslı MEP'ler elde edilir. Kolda proksimal kaslardan kayıtlama yapılırsa yanıtın latansı mesafeye bağımlı olarak kısalır. Korteks ve servikal motor

kök uyarımları karşılaştırıldığında, distalden uyarılması ile giderek daha kısa latanslı MEP'lerin ortaya çıktığı görülür. Korteksin uyarılma eşiği o kası innerve eden periferik- motor sinirlerin uyarılma eşiğine göre çok daha yüksektir. MEP uyarılma eşiği distal uyarımlara doğru düşmektedir. Santral manyetik uyarımda araya üç sinaps girmektedir.

1- Ara nöron ve piramidal nöron arasındaki sinaps
2- Piramidal akson ile alfa motor nöronlar arasındaki sinaps
3- 2. motor nöron ile çizgili kas lifleri arasında motor son plaktaki sinaps

Buna karşın radiküler ve periferik uyarımda ise arada tek bir sinaps vardır, o da kastaki motor son plak civarındaki sinapstır.

Manyetik stimulasyonda, proksimal el kaslarına göre distal el kaslarından elde edilen MEP'lerin amplitüdü daha yüksektir ve eşikleri daha düşüktür. Bu durum distal el kaslarının motor kortekste daha geniş bir alanda temsil edilmesine ve kortikal somatotropik organizasyona bağlıdır.

Kortikal uyarım ile bacak kaslarından tibialis anteriorda belirgin MEP yanıtı elde edilir. Oysa lomber spinal kök uyarımında amplitüd göreceli olarak daha küçüktür, latans kısalmıştır. Soleus kasında korteksten uyarım ile yüksek eşikli, düşük amplitüdlü yanıtlar alınırken, radiküler uyarım ile çok daha belirgin M yanıtları alınır. Bunun nedeni olarak tibialis anterior kasının motor kortekste çok daha geniş bir alanda temsil edilmesi düşünülebilir. Kortikal uyarım sadece eksitatör sinyaller vermez, inhibitör sinyaller de verir. Submaksimal kasılmakta olan kasta erken eksitasyon sonu bir sessiz periyod oluşur. Sessiz periyod unilateral hemisferik uyarıma rağmen bilateral olarak karşımıza çıkabilir. Bunun elde edilebilmesi için incelenen kasların devamlı olarak hafif veya orta derecede bir istemli kasılma içinde olmaları gerekir. Kortikal sessiz periyodda en önemli özellik kastaki kasılmanın derecesinden çok kortikal uyarımın şiddetinin derecesidir. Manyetik stimulasyon ile kontralateral kastan latansı 20msn olan MEP yanıtı başlar. Fasilitasyon halindeki bu kasta MEP'in bitişinden sonra sessiz periyod gelir, daha sonra tekrar bir EMG aktivitesi artışı görülür. Kortikal sessiz periyodda ilk 50msn içerisinde bu sessiz periyodu yapan periferik spinal komponentlerin etkisi söz konusudur. Bunlara Renshaw inhibisyonu ve motor nöronların refrakter periyodu dâhildir. Elli msn'den sonraki sessiz periyod ise kortikal düzeyde oluşan inici inhibitör etkileri temsil eder. Uyartılan ekstremite kasının karşı yarısında, ipsilateral homolog kaslarda meydana gelen sessiz periyod ise 50msn civarındadır, hemen tümü kortikal inhibisyon ve özellikle 'transkallosal inhibisyon' ile ilgilidir. Yani bir motor

hemisferin uyarımı ile kontralateral ekstremite kaslarına eksitatör inici etkiler inerken, hem kontralateral olarak, hem de transkallosal asosiyasyon bağlantıları ile ipsilateral olarak ekstremite kaslarına inhibitör etkiler de iner. Spastik kaslarda MEP olmadan sessiz periyod elde etmek mümkündür ve bu durumu şöyle açıklayabiliriz; kortikal eksitatör ve inhibitör mesajlar ya ayrı yollardan geçer ya da aynı kortikospinal traktustan geçseler bile farklı eşiklerde uyartılırlar.

Tüm teknik koşullar sabit tutulsa bile manyetik stimulasyon ile 10-20 MEP elde edilirse, bunların kendi aralarında bile, andan ana şekil, latans, amplitüd değişkenliği gösterdiği görülür. Bu durum, kortikospinal eksitabilitede spontan dalgalanmaların olduğunu göstermektedir. Yeni kuşak manyetik bobin stimulatörlerde çift kortikal manyetik uyarım verme olanakları vardır. Bununla kortikal eksitabilite incelendiğinde önce 3msn civarında bir inhibisyon, sonra 25msn civarında bir fasilitasyon, daha sonra da 100-200 msn civarında ikinci bir inhibisyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca herhangi bir istemli devinim öncesinde serebral korteksin fasilite olduğu da gösterilmiştir.

Kortikal ve manyetik uyarımda, periferik ve kortikal olarak verilen uyarılar karşılaştırıldığında görülür ki; periferik M yanıtı daha büyük amplitüdlü olduğu halde, kortikal uyarımda MEP'in amplitüdü daha küçük, süresi daha uzun ve polifaziktir. Bunun nedenleri; ilk olarak, MEP'lerin amplitüdlerinin daha küçük olmasına rağmen geniş süreli olmaları, tek kortikal uyarım ile korteksten bu kasın motor nöronlarına birden fazla sayıda ardışık impuls inmesi ile açıklanabilir. Diğer bir nedeni ise, mekanik kas gücü eğrisinin büyüklüğü ve uzunluğu da kortikal uyarım ile gelen multipl inici uyarım etkileri ile açıklanabilir. Kortikospinal nöronlarda bu ardı sıra ve repetetif deşarjlar oluşmaktadır. Tek bir kortikal elektrik ve manyetik uyarım 3-8 adet arasında değişen inici kortikospinal uyarıma neden olur. Bunlar birbirlerinden 1-1,5msn aralıklar ile ayrılmışlardır. Deneysel olarak 4. alana tek bir elektrik şok uygulanıp, ipsilateral bulber piramid veya kontralateral kortikospinal traktustan kayıtlama yapıldığı zaman tek bir şok ile birden fazla dalganın ortaya çıktığı gösterilebilir. İlk ve en belirgin dalga D-dalgası (direct wave) adını alır. D-dalgasının latansı kortekste bir sinapsa izin vemeyecek kadar kısadır ve korteksin ablasyonundan sonra aynı elektrik uyarım yapıldığında D-dalgası tekrar elde edilir. Daha sonraki dalgalara I-dalgası (indirect wave) adı verilir. I-dalgaları korteksin ablasyonundan sonra kaybolur. Bu durum bu dalgaların transsinaptik olarak ortaya çıktığını gösterir. D-dalgası direkt olarak piramidal motor aksonların uyarımı ile ilgilidir. Eksitasyon piramidal hücrelerin aksonlarının 'initial

segment'inde (spike tetikleme zonu) veya ilk ya da daha derindeki Ranvier nodulleri üzerinde başlar. I-dalgalarının oluşmasında en önemli kaynaklar aşağıdaki nöronal sistemlerdir. Bunlar piramidal nöronların somalarına sinaps yaparak kortikospinal aksonları transsinaptik olarak uyarır. Bu projeksiyon sistemleri;

Vertikal yönelimli kortikospinal projeksiyonlar ve lamina-V içindeki tanjansiyel yönelimli intrensek liflerdir. Kortikal eksitatör internöron zincir sisteminin elektrik uyarımı sonucu piramidal nöronlarda eksitatör postsinaptik potansiyeller (EPSP) oluşur. Bunların ardışık sinaptik eksitasyonu ile I-dalgaları ortaya çıkar ve D-dalgalarının hemen ardından kortikospinal hızlı geniş nöronal liflerde, ardışık depolarizasyon dalgaları dizisi halinde spinal motor nöronlara uzanırlar. Anodal elektrik uyarım D ve I dalgalarını meydana getirmede çok etkilidir. Çünkü anodal uyarım ile motor korteksteki en yüzeyel dendritler giren akım ile hiperpolarize olur ve piramidal hücrelerin 'initial' segmentleri veya birinci Ranvier boğumları depolarize olur. Bu durum önce D-dalgasını yaratır ve I-dalgaları da vertikal yönelimli kortiko-kortikal projeksiyonlardaki aktivite ile meydana gelir. Bunun sonucunda transsinaptik olarak kortikal motor nöronlar boşalıma geçerler. Katodal uyarım ile sadece kortikal motor nöronlar transsinaptik olarak uyartılabilirler ve sadece I dalgaları elde edilir. Manyetik uyarım ile elektrotun ekseni serebral kortekse göre radiyal yönelimlidir ve bu durumda teğet yönelimli manyetik alan meydana gelir. Ara nöronlar aktive olur ve tercihen I-dalgaları uyarılır. Bu nedenle elektrik stimulasyon ile önce D-dalgaları, manyetik stimulasyon ile I-dalgaları uyartıldığı için insanda ES ile uyartılmış MEP'ler daha erken ortaya çıkarlar. Ancak MU şiddetinin arttırılması ile D-dalgaları da uyartılabilir. Kol ve bacak kaslarına giden erken latanslı MEP'lerin piramidal traktusun en geniş çaplı ve en hızlı ileten motor liflerinin ardışık depolarizasyonu sonucu ortaya çıktığı kabul edilir. Yani tek bir elektrik uyarımda D ve multipl I dalgaları kortikospinal traktustan spinal motor nöronlara ulaşırlar. Bu hızlı inici motor sisteme kortikomotonöronal sistem de denir. Spinal motor nöronların monosinaptik veya oligosinaptik olarak eksite olmaları için kortikal uyarım ile ardışık D ve I dalgalarının veya birden fazla I-dalgalarının oluşması gereklidir. Bazı motor nöronlar tek bir kortikal uyarım ile eksite olmazlar, fakat motor nöronlarda EPSP'ler meydana gelir. Eğer hafif bir istemli kasılma yaptırılırsa, o kasa ilişkin motor nöronlarda uyarılabilme eşiği düşer ve kortikal uyarım ile gelen tek bir D-dalgası ile bile alfa motor nöronlarda depolarizasyon ve impuls gelişimi olur, bu da ilişkili kasın motor ünitine ait kaslarda eksitasyonuna yol açar. Özetle kas fasilitasyonu ile MEP'in latansının kısalması ve amplitüdünün artması, aynı motor nöron grubunun önceki

kortikal uyarım ile EPSP'lerinin artması fakat henüz depolarizasyon eşiğine ulaşmamış olması nedeni iledir. Daha sonra kas fasilitasyonu ile eklenen diğer EPSP'ler ile aynı motor nöron grubu daha önceden uyarılır ve böylece MEP yanıtının amplitüdü artar.

MEP Uygulaması ve Normal Değerleri

Elektronöromiyografi cihazına bağlı olan bir manyetik stimulatör aygıtı ile hasta rahat bir koltuğa oturtularak veya baş kısmı hafifçe yukarı kaldırılmış bir muayene masasına yatırılarak kortikal MEP çalışmasına başlanılır. Hasta işlem sırasında uykulu olmamalı, gözlerini açık tutmalıdır. Kortikal uyarımdan önce saçlı deride hazırlık yapılmalı, derinin direncini düşürmek amacı ile kafada takılı madeni eşyalar çıkarılmalıdır. Monofazik stimulatörlerde elektrot içinde saat yönünde akım dolaşımı önce sağ hemisferi aktive eder, saat yönünün tersine dolaşım ile sol hemisfer aktive edilir. Motor korteks en iyi arkadan öne doğru uyartılır. Sekiz ya da kelebek şekilli bobin elektrotlar daha fokal bir uyarım sağlar. Hedef kasta en kısa latanslı, en yüksek amplitüdlü yanıtın elde edileceği nokta araştırılır. Bu nokta hot spot veya sweet spot olarak anılır. Bunu sağlamak için MU farklı olarak eşik üstü düzeylerde uygulanmalıdır. Hot spot (sıcak nokta) lokalize edildiğinde stimulus şiddeti progresif olarak azaltılır ve eşik değere inilir. Uyarım sayısının yaklaşık yarısında yanıt çıkıyorsa buna 'kortikal uyarılma eşiği' denir. Kortikal motor eşikte; hızlı iletilen kortikospinal yollar, kortikal internöronlar, spinal alfa motor nöronlar rol oynar.

MEP amplitüdünü etkileyen durumlar

İlaçlar;

Birçok ilaç MEP'i etkileyebilir. Özellikle antikonvülzanlar, hipnotikler ve çeşitli anestetik ajanlar MEP'in amplitüdünü düşürür ve kortikal eşiği yükseltirler.

Yaş ve MEP

Erken MEP latansları ve santral motor gecikme değerleri; yaş, beynin matürasyonu ve miyelinizasyonu ile yakından ilgilidir. Motor evoked potansiyeller'in latansı yaş ile birlikte doğrusal olarak artar. Beynin gelişminde en önemli olaylardan birisi de afferent ve efferent traktuslardaki santral liflerin miyelinizasyon ve matürasyonudur. Santral sinir sisteminin miyelinizasyonu intrauterin olarak gebeliğin ikinci trimesterinde başlar, fakat miyelinizasyonun büyük bir bölümü doğumdan sonra özellikle yaşamın ilk birkaç yılı

içerisinde tamamlanır. Kortikal uyarılma eşiği 10 yaşından itibaren normal değerlere erişir. Çocuklarda latans değişikliğinin nedeni olarak boylarının kısalığı da düşünülebilir. Boy ve MEP amplitüdü ve latansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir (121aaa).

Çift Stimulus

Çift stimulus tekniği ile transkraniyal kortikal manyetik stimulatör kullanarak, afferent girdilerin motor kortikal uyarılabilirliği araştırılır, bu modülatör girdiler motor korteks üzerine baskılayıcı ya da aktive edici olarak görev yapmaktadır. Bu modülatör girdiler; intrakortikal, intrahemisferik ve interhemisferik olarak gruplandırılır. Çift stimulus ile koşullu uyaran motor korteks tarafından alınır ve oluşan kortikal uyarılabilirlilikteki değişiklikler, koşullu MEP büyüklüğündeki değişiklikler kaydedilir.

Kısa İnternal İntrakortikal İnhibisyon (Kİİİ)

Aynı bobin kullanılarak motor korteksin uyarılması planlanan alanına hem tek doz MU hem de koşullu MU uygulanır. Koşullu MU'nın gücü MEP eşiğinin altında, eşik üstü uyaranın gücü yaklaşık olarak 1mV olarak ayarlanır. Eşik altı koşullu uyaran 1-1,5msn aralıklar ile verilir böylece TKKMS ile aktive olan kortikospinal nöronlardan elde edilen MEP yanıtları baskılanmaz. Koşullu uyaran spinal H refleksini inhibe etmez. Koşullu uyaran ile MEP amplitüdlerinde azalma primer motor kortekste inhibisyonu gösterir (122). Kısa internal intrakortikal inhibisyon ölçümü sırasında inhibisyon miktarının yanlış değerlendirilmemesi için incelenen kasta istemli rahatlama tam olarak sağlanmalı ve dikkatli bir şekilde monitörize edilmelidir. Koşullu uyaranın gücü temel olarak dinlenme motor eşiği ile ilişkilidir. İnternal intrakortikal inhibisyon eğer koşullu uyaran aktive motor eşiğinin (AME) altında ise doğru olarak değerlendirilir, çünkü AME'nin üstünde uyaran verildiğinde Kİİİ oluşmasından sorumlu olan düşük eşik inhibitör girdilerin yanısıra kortikospinal nöronlardaki yüksek eşik eksitatör girdiler de aktive olur. İnhibisyonun intrakortikal mekanizmaları kortikospinal projeksiyon gücü ile ilşkilidir (123). Kısa internal intrakortikal inhibisyon ile birçok I dalgası gözlenir ve 1-5ms arasında uygulanan koşullu uyaran sonraki I dalgalarının amplitüdünü azaltır. İlk I dalgası D dalgasından 1,5msn sonra görülür ve koşullu uyarandan etkilenmez. Kısa internal intrakortikal inhibisyon primer motor kortekseteki lokal internöronların sinaptik inhibitör mekanizması ile üretilir, 1-5msn aralıktaki Kİİİ fizyolojik olarak ayrı 2 faz içerir. İnhibisyon daha çok düşük koşullu uyaran gücünde 1ms aralıkta görülür ve motor kortekseteki eksitatör nöronların aşırı uyarılması nedeni ile Kİİİ etkilenir (124).

İntrakortikal fasilitasyon

İntrakortikal fasilitasyon, 10-15ms aralıkta eşik altı koşullu uyaran verilerek uygulanır. Ölçümlerde aynı şekilde Kİİİ protokolü uygulanır ancak intrakortikal fasilitasyon (IKF) eşiği Kİİİ eşiğinden yüksektir. İntrakortikal fasilitasyon motor korteks seviyesinde görülür ve motor kortekste NMDAR bağımlı eksitatör internöron devrelerinin uyarılabilirliliğini test eder (126).

Kısa internal intrakortikal fasilitasyon

Motor eşik gücünün çift stimulus uyarımı, eşik üstü koşullu uyaranını takiben eşik altı uyaranı verilmesi 1-1,5ms, 2,5-3ms, 4,5ms aralıklarında ayrı ayrı MEP fasilitasyonu yaratır. Etkili kısa internal intrakortikal fasilitasyon (KİİF) sağlayan aralık kortikospinal yolaktaki I dalgalarının periyodu ile aynıdır. Bu da I dalga üretiminde etkili nöronların aktivasyonun KİİF 'dan sorumlu olduğunu gösterir. Kısa internal intrakortikal fasilitasyon I dalgalarının üretilmesini sağlayan internöronların uyarılabilirliğini ölçmek için kullanılır.

İnterhemisferik inhibisyon

İnhibisyon kortikal seviyededir ve transkallosal motor fiberler tarafından düzenlenir. İnterhemisferik inhibisyon motor korteks seviyesindedir ve aynı taraflı kortikospinal projeksiyondan etkilenmez.

Transkraniyal kortikal manyetik uyarım ve klinik uygulamalar

Transkraniyal kortikal manyetik uyarım (TKKMS) ile korteksin uyartılması, amaçlanan kaslardan MEP'lerin elde edilmesi sonucu, klinik elektrofizyoloji disiplini içine yeni bir yöntem oturtulmuştur. Bu şekilde klinik nörofizyoloji, artık serebral korteks ve inici motor sistemi ayrıntılı olarak inceler hale gelmiştir. Birçok santral, periferik sinir sistemi hastalıklarında elektrofizyolojik inceleme olarak yerini almıştır. Bazen klinik olarak saptanamayan bir piramidal tutuluş TKKMS ile ortaya konabilir. Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyonun en önemli özelliği santral sinir sistemi içindeki plastik değişmeleri, yani nöroplastisiteyi çok iyi inceleyebilen bir yöntem olmasıdır. Periferde meydana gelen bir lezyon veya santral fakat lokal bir lezyondan sonra nöroplastik değişmeler ve anormal bağlantılar ortaya konabilir.

İnme ve MEP

Akut kortikal, subkortikal infarktlarda, gerek prognozun saptanması gerekse düzelmenin önceden belirlenmesi açısından çok sayıda TKKMS çalışması yapılmıştır. Klinik düzelme TKKMS ile gösterilmiş ve nöroplastisite özellikleri incelenebilir hale gelmiştir. Akut dönemde gelen bir inme hastasında yapılan TKKMS ile elde edilen MEP özellikleri 3 şekilde sınıflanabilir.

1- MEP elde edilmeyebilir,
2- MEP elde edilebilir, fakat yanıtın amplitüdü ufalmıştır. Latans gecikmesi ve SMIZ uzaması ile birliktedir,
3- MEP normal amplitüd ve latans limitleri içinde elde edilebilir.

İnme hastalarında tedavi amacı ile de TKKMS kullanılmıştır. Yüksek frekans TKKMS uygulamasında kortikal uyarılabilirlikte artma ve motor becerilerin geliştiği gözlenir (127-129). Düşük frekans uygulamalarında ise, uyarılan hemisferde kortikal uyarlabilirlikte azalma, diğer hemisferde ise kortikal uyarılabilirlikte artma saptanır (130-132). Tedavi amacı ile yapılan TKKMS uygulamaları; subkortikal enfarktlarda, kortikal enfarktlara göre daha etkilidir (133).

Multipl Skleroz ve MEP

Multipl Skleroz (MS) hastalarında başlangıçtan itibaren hem EU hem de MU ile serebral motor korteks uyarılmıştır. Elde edilen MEP anormallikleri;

1- MS; ağırlıklı olarak santral demiyelinizasyon ile giden bir hastalık olduğu için en önemli anormallik, MEP latansının uzaması ve santral motor gecikmenin (SMIZ) normalin üst değerlerini aşan büyük yavaşlamalar göstermesidir. Eğer belirgin bir piramidal hemiparezi tabloya eklenmiş ise MEP'lerin paretik yanda uzadığı ve MEP amplitüdlerinin ufaldığı ve dispers özellik gösterdikleri görülür.
2- MEP latansının uzaması yanı sıra, latansta belirli bir uzama olmaksızın incelenen kaslarda MEP'in amplitüdünde ufalma olabilir ve süresi genişleyerek disperisyon gösterilebilir.
3- İstirahat halindeki kasta MEP elde etme eşiği normal kontrollere göre çok yükselmiştir.

Parkinson hastalığı ve MEP

Parkinson hastalığında (PH) doğrudan piramidal sistem tutuluşu olmadığı için MEP latansı ve SMIZ değerleri normaldir. Ancak MEP amplitüdleri normale göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedenlerinden biri; hastalarda gevşeme güçlüğü nedeni ile daha geniş hacimli MEP'lerin elde edilmesidir. Ayrıca PH'da spinal disinhibisyon artması ile F yanıtları belirgin hale gelmektedir, buna bağlı olarak MEP'ler büyüyebilir.

Motor nöron hastalığı ve MEP

Bazı Amyotrofik lateral skleroz (ALS) olgularında üst motor nöron tutuluşu silik ve geri planda olabilir. Bu olgularda piramidal sistem tutuluşunu ortaya koymada TKKMS yararlı ve gereklidir.

ALS'de MEP bulguları;

1- MEP amplitüdü ufalmıştır, MEP/M oranı düşmüştür.
2- En önemli bozukluklardan bir tanesi de hastalığın ilerlemesi ile kortikal sessiz periyodda sürenin giderek azalmasıdır.

Motor evoked potansiyel değerinin anormal bulunduğu diğer durumlar; omurilik zedelenmeleri, herediter spastik parapleji, Friedrich ataksisi, spinoserebellar ataksiler, omurilik tümörleri, mitokondriyel bozukluklar olarak sayılabilir.

Repetetif kortikal uyarım

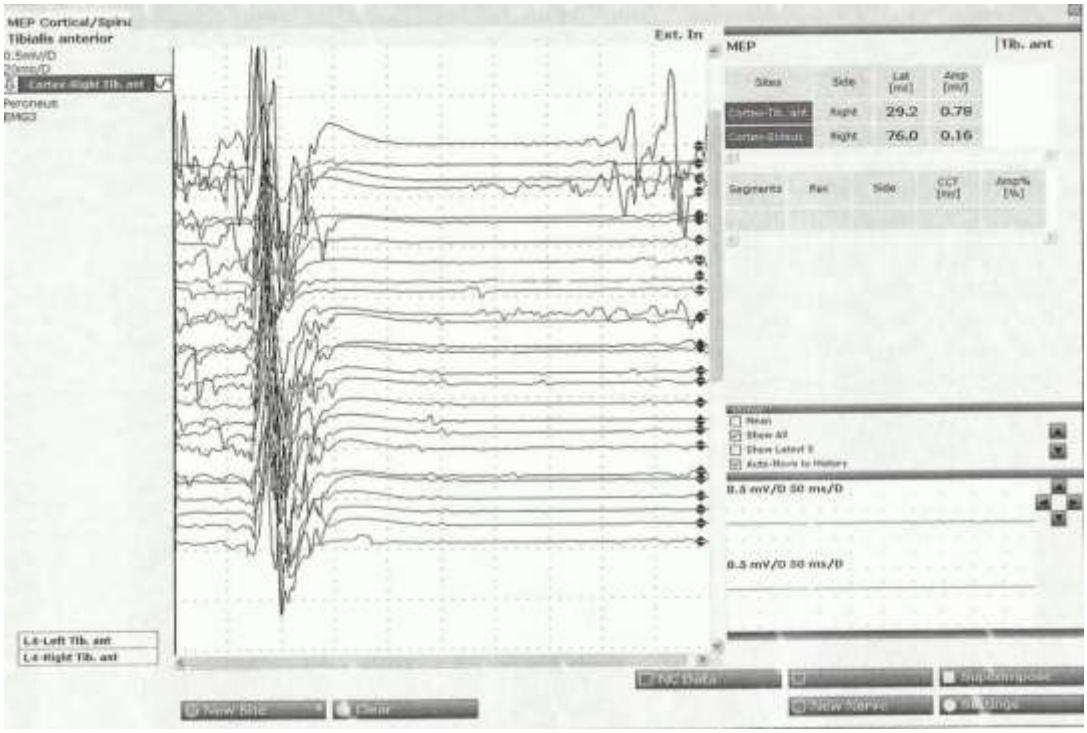
İlk olarak Pascual-Leone ve arkadaşları (134) PH'da ardışık motor eşik altı 5Hz uyarım ile transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon uygulamışlar ve reaksiyon zamanında düzelme sağlamışlardır. İnsanda 5 Hz ve üzerindeki repetetif transkraniyal manyetik stimulasyon (rTMS) ile kortikal internöronal ağın inhibitör kapasitesinin doyuma ulaştığı ve korteksin hipereksitabl hale geldiği bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak kortikal yayılım ile spontan sıçramalar başlamaktadır. Repetetif transkraniyal manyetik stimulasyon için yapılan güvenlik çalışmalarında 5-20Hz sınırları içindeki kortikal uyarımlar ile ortaya çıkan kortikal eksitabilite artışı bireyden bireye değişen kısa etkili bir fenomendir. Repetetif transkraniyal manyetik stimulasyon'da elektriksel uyarının yol açtığı manyetik alan nöronal dokuda depolarizasyon dalgası ile birlikte iyon akımını arttırır. Repetetif transkraniyal manyetik stimulasyonun yol açtığı manyetik dalgalar nöronlarda noradrenalin ve serotonin reseptörlerinde değişikliklere

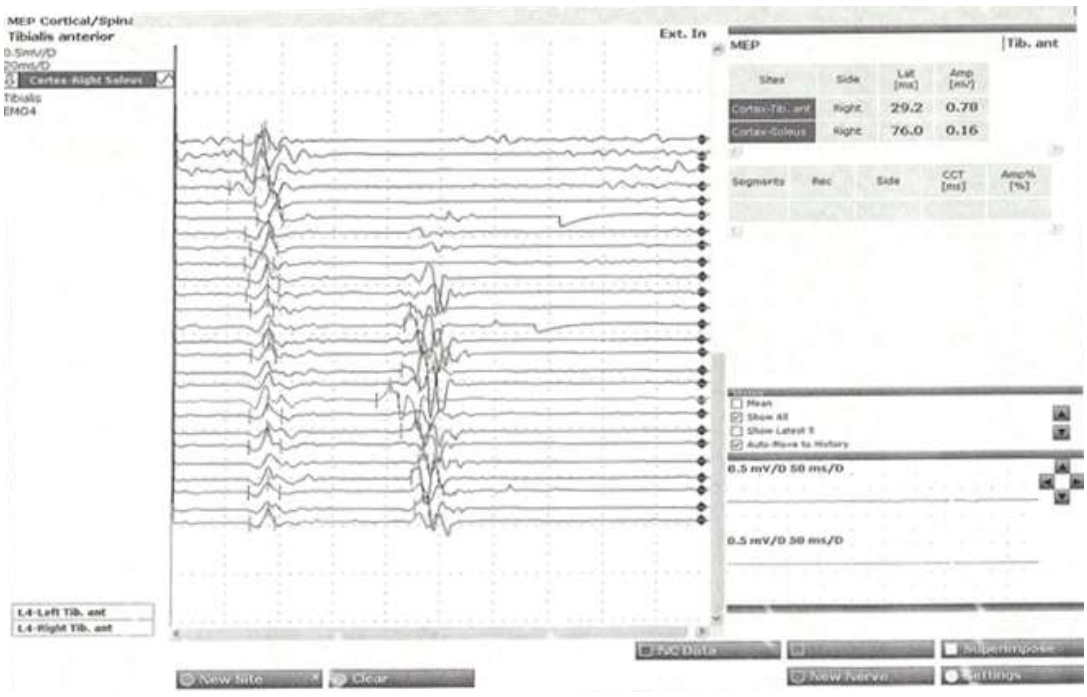
yol açar (135). Transkraniyal manyetik stimulasyon gen ekspresyonunu düzenler, nöronal plastisite ve nöron canlılığı üzerinde etki göstermektedir.

Repetetif transkraniyal manyetik stimulasyonun psikiyatrik hastalıklarının patofizyolojisini anlamada ve hatta bunların tedavisinde rolü olduğu anlaşılmıştır. Özellikle major depresyon tedavisi açısından önemi büyüktür. Repetetif transkraniyal manyetik stimulasyon ile ilgili en tutarlı bulgular major depresyon tedavisinde bildirilmiştir (135). Bulgular rTMS'un antidepresan etkisinin prefrontal korteks alanlarına uygulama ile ortaya çıktığını göstermektedir. Saniyede 1'den az yapılan yavaş uyarım ile inhibitör etki, saniyede 1'den fazla yapılan uyarım ile ise eksitatör etki sağlanmaktadır. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimulasyonun, elektrokonvülzif tedaviye eşdeğer olduğunu ileri sürenlerin (137) yanında daha düşük ve geçici olduğunu (138) hatta ilaçlar ile kombine uygulamada etkisiz bulunduğunu ileri süren araştırmalar da vardır (139). Major depresyon dışında rTMS'nin psikiyatride kullanıldığı durumlar; şizofreni (negatif semptomlar ve kognisyon üzerine etkili), bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, katatoni, posttravmatik stres bozukluğu olarak özetlenebilir (136).

III-Kortikal stimulasyon ile ortaya çıkan geç latanslı yanıtlar

Kol ve bacaktaki erken latanslı primer yanıtlar yanısıra daha geç latanslı (50 veya 100 msn) yanıtlar da elde edilebilmektedir. Bunlar genellikle hafif kasılma halinde olan kaslardan elde edilir. Bu geç yanıtlar özellikle tibialis anterior ve soleus kaslarında çalışılmıştır (5,6,140). Normal koşullarda tibialis anterior ve soleus kasında latansı 30msn olan primer yanıtlar meydana gelirken aynı kaslarda istirahat halinde iken bazen 100-120msn latanslı geç yanıtların da elde edildiği saptanmıştır. Soleus primer yanıtın (SPR), kortikospinal yolağın direkt aktivasyonu ile oluştuğu; istemli kasılma ve ayakta durma ile aktive olduğu bilinmektedir (141). Ancak 100-120msnde görülen yanıt, özellikle soleus kasında daha belirgin bulunmuş ve ayak bileğinin dorsal fleksiyonu (tibialis anterior grubu kasların kasılması) ile latansı 20-30msn kısalarak ve amplitüdü de büyüyerek, 80msn latanslı MEP yanıtından daha büyük bir yanıt şeklinde kaydedilmiştir. Bu yanıta soleus MEP-80, soleus geç yanıt adı verilmiştir (5,6,140). Bu geç yanıtın kökeninde, spinal çıkıcı ve inici uzun halka refleksler ve doğrudan kortikospinal geç etkilerin rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca bu yanıtın periferik afferent spinal girdiler ile supraspinal inici etkilerin konverjansı ile ortaya çıkan fizyolojik bir yanıt olduğu ve dik durma, denge ve postür ile ilgili olduğu düşünülmektedir (5,6) (şekil 1,şekil 2).





Şekil 1 ve 2: Sağlıklı bir olguda TKKMS ile TA ve soleus kaslarından elde edilen primer ve geç yanıtlar.

(İlk uyarılar istirahat halinde iken, daha sonra TA fasilitasyonu yaptırılarak uyarılar verilmiştir. Soleus MEP-80 yanıtı ancak TA fasilitasyonu sırasında alınabilmiştir. Şekil 1: primer TA yanıtı şekil 2: primer soleus yanıtı ve soleus MEP-80 yanıtı TKKMS: transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon TA:tibialis anterior)

Soleus MEP-80 yanıtının genel uyarım ve yazdırım özellikleri

Soleus kasından soleus MEP-80 yanıtı elde edilebilmesi için 3 koşulun olması yeterlidir.

1- Serebral kortekse elektrik ve manyetik uyarım uygulaması
2- Ayağın ılımlı veya orta derecede istemli dorsal fleksiyonu
3- Aşil tendon refleksinin klinik olarak olması
4- Uygun postürün varlığı, bacağın dizden ekstansiyonu

Beyin sapı, omurilik, lumbosakral motor kök ve periferik uyarımlar (N.fibularis, N. Tibalis) ile soleus MEP-80 yanıtı elde edilememiştir (5,6). Sonuç olarak soleus MEP-80 yanıtı sadece serebral korteksin elektrik ve manyetik uyarımları ile elde edilmiştir. Ayağın ılımlı ya da orta derecede istemli dorsal fleksiyonu ile MEP-80 yanıtının daha kolay alındığı bilinmektedir. Tibialis anterior (TA), soleus agonist-antagonist ikilisi üzerine kortikal uyarım; bunlar arasındaki istemli aktivasyon durumuna göre farklı yanıtlara yol açmaktadır. Tibialis anterior kasının ılımlı, orta derecede istemli kasılması sırasında; kortikal uyarım TA spinal motor nöronlarında, TA kortikal motor nöronlarında aktivasyon ve ateşlemeyi arttırır. Antagonist soleus motor nöron ateşlemesinde hızlı kortikal nöronal aktivasyon ile belirgin inhibisyon olamamakta ve istirahat değerinden anlamlı bir farkta amplitüd azalışı veya artışı bulunmamaktadır. Plantar veya dorsal ayak fleksiyonu halinde hangi kas grubu istemli aktivasyon içinde ise bu grupta volanter EMG aktivitesi TKKMS'dan sonra 110-120msn kesilmektedir. Ayak dorsal fleksiyonu ile soleus kasından 80-90msn civarında stabil şekilde elde edilen soleus MEP-80, EMG yüklenmesi ya da antagonist kastan ortaya çıkan bir toparlanma aktivitesi değildir. Gerek soleus MEP-80 gerekse TKKMS sonrası görülen sessiz periyotların oluşmasında periferik spinal mekanizmalar yanısıra inici motor nöronların da aktivasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. Pasif dorsal fleksiyon ile soleus MEP-80 ortaya çıkmamıştır. Buradan anlaşılacağı üzere, TA motor nöronlarının ve de TA ile ilişkili kortikal piramidal nöronların devamlı ve belirli bir düzeyde aktive olması gerekmektedir.

Aşil tendon refleksi ve/veya soleus H refleksinin klinik olarak varolması soleus MEP-80 elde edilebilmesi için zorunludur. Buradan yola çıkarak proprioseptif afferent sistemden gelen impulsların soleus MEP-80 oluşmasında katkısı olduğu düşünülebilir (5,6,140).

Soleus MEP-80 yanıtının alınabilmesi için başka bir koşul da bacağın dizden ekstansiyon halinde olmasıdır. Oturur pozisyonda ve ayaklar boşlukta serbest iken soleus MEP-80 yanıtı elde edilememektedir.

Soleus MEP-80 ve soleus primer yanıtı eşik değerleri

Genellikle TA aktivasyonu ile birlikte soleus primer yanıt eşiği yaklaşık olarak TKKMS'nun %60'ı civarında ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık soleus MEP-80 yanıtının alınabilmesi için ise TKKMS'nun %80 civarında olması gerekmektedir.

Manyetik veya elektrik TKKS ile aşil refleksi alınan, bacağı ekstansiyonda ve ayak bileği orta veya hafif dorsofleksiyonda olan her normal bireyde primer yanıt ve bunu izleyen 100msn'i aşan sessiz periyod meydana gelmektedir. Antagonist soleus kasında ise, kas EMG olarak sessiz kaldığı sürece önce hafifçe geç latanslı ve daha düşük amplitüdlü bir primer yanıt meydana gelir ve bunu 80-90msn dolaylarında stabil çok daha büyük amplitüdlü ikinci bir yanıt izler, buna soleus MEP-80 adı verilmiştir.

Soleus MEP-80 yanıtı ve klinik uygulamalar

Soleus MEP-80 değişik hasta gruplarında (PH, MS, serebellar sendrom, omurilik lezyonu, motor nöron hastalığı, inme hastaları) incelenmiştir. Serebellar ataksi, PH, multisistem atrofi'de; sol-MEP-80 yanıtının latanslarında uzama, soleus primer yanıtta ise herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca motor nöron hastalarında sol-MEP-80'de herhangi bir patoloji saptanmaması nedeni ile bu yanıtın öncelikli olarak kortikospinal yolaktan kaynaklanmadığını, serebellofugal veya serebellopetal yolaklardan kaynaklanabileceği düşündürmektedir (142).

Sonuç olarak soleus MEP-80 yanıtının kortikal veya subkortikal inici yolun direkt olarak hızlı kortikomotonöronal sistem ile ilgili olmadığı düşünülmüştür. Soleus MEP-80'in oluşmasında direkt katkıda bulunan inici sistem piramidal ve ekstrapiramidal inici sistemler değildir. Ayrıca soleus MEP-80'in ısrarlı bir yanıt olması; spinal bir yanıt olduğunu, tek başına segmental spinal veya spinobulbospinal refleks yanıt olmadığını göstermektedir. Soleus MEP-80 agonist/antagonist kasın istemli kasılması sonucu ortaya çıkan pür bir antagonist gerilme refleksidir. Bu bir transkortikal reflekstir ve gerilme ile ortaya çıkmaktadır. Transkraniyal kortikal stimulasyon ile uyarılan inici motor yolların gamma motor nöronları aktive etmesi sonucu elde edilmektedir.

BÖLÜM 4 - GEREÇLER VE YÖNTEM

Olgular

Bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Hastalıkları polikliniğinde izlenmekte olan HBS tanısı alan hastalar ile Haziran 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Hastalıkları ve Genel Poliklinik Birimleri'ne başvuran HBS'lu hastalar alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Hastalıkları polikliniğinde izlenmekte olan 35 HBS'lu olgu ile DEÜTF Nöroloji Genel Polikliniği'nde ve Uyku Hastalıkları Polikliniği'nde yeni tanı alan dokuz HBS'lu olgu olmak üzere toplam 44 olgu alınmıştır. Tüm hastalar Amerikan Uyku Akademisi tarafından tanımlanan dört tanı kriteri ve Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası (IRLSSG) ile değerlendirilmiş, çalışmaya alınmıştır (16,40).

Kontrol grubu; hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu, ek nörolojik hastalık öyküsü olmayan, yapılan nörolojik bakıları normal bulunan 40 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur.

Huzursuz bacaklar sendromlu olgularının çalışmaya alınma ölçütleri;

1) 18-65 yaş arasında olma,
2) Bilinen HBS hastası olup, yakınmalarının hala devam ediyor olması,
3) Amerikan Uyku Akademisi tarafından tanımlanan dört tanı kriterinin varlığı şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmada;

1) 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak,
2) Serebral ve/veya spinal lezyon varlığı,
3) Klinik olarak HBS ile karışabilecek durumların varlığı (periferik nöropati, akatizi, kramplar, artritik, muskuler ya da vasküler hastalıklar, anksiyete bozuklukları, pozisyonel rahatsızlık..),
4) Elektronörografi (ENG) incelemesinde iletimlerde anormal bulgulara neden olabilecek nörolojik ve/veya sistemik hastalıkların varlığı (karpal tunel sendromu, sensoriomotor polinöropati, servikal, lomber disk hernisi..),
5) Motor evoked potansiyeli etkileyebilecek sistemik hastalığın varlığı (kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, metabolik hastalıklar..),

6) Soleus MEP-80 yanıt latansını etkileyebilecek nörolojik hastalıkların varlığı (nörodejeneratif hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar, motor nöron hastalığı, epilepsi, spinoserebellar ataksi, mitokondriyal bozukluklar),
7) Gebe olma veya emzirme döneminde olmak,
8) Transkraniyal manyetik stimulasyon ile oluşan akımdan etkilenebilecek durumların varlığı (kardiyak pil, anevrizma klipsleri, implantlar),
9) Araştırmaya uyum gösterememek,

dışlanma ölçütleri olarak kabul edilmiştir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Hastalıkları birimine kayıtlı 94 hasta telefon ile arandı ancak 49 hastaya ulaşılamadı. Ulaşılan olgular içerisinde ise beş olgunun yakınmasının devam etmediği öğrenildi, ayrıca beş olgunun da ek nörolojik ve/veya sistemik hastalığının olması nedeni ile çalışmaya alınmadı. DEÜTF Nöroloji Genel Polikliniği'nde ve Uyku Hastalıkları Polikliniği'nde yeni tanı alan dokuz HBS'lu olgu da çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan HBS'lu hastaların tümü Amerikan Uyku Akademisi tarafından tanımlanan dört tanı kriterini karşılamakta idi. Çalışmaya alınan 44 olgunun üçünde belirgin MEP yanıtının alınmaması ve bir olgunun da ENG'de sensoriomotor polinöropati ile uyumlu bulgularının olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 40 HBS'lu olgu ve 40 kontrol grubunda soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latansı karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda; değerlendirmeler yapılmadan önce, tüm olgulara yapılacak incelemelerle ilgili, ayrıntılı sözel bilgi verildi ve aynı zamanda yazılı olan bu bilgilerle ilgili onam belgeleri imzalatıldı. Katılım konusunda onam veren hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

Onam belgesi alındıktan sonra; hastalara ayrıntılı nörolojik bakı, laboratuvar tetkikleri (böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, elektrolit değerleri, hemogram, demir, ferritin, B12, folik asit ve tiroid fonksiyon testleri), elektronörografi (üst ve alt ekstremitelerde duysal ve motor yanıtlar, H refleksi, F yanıtı) yapıldı ve transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon ile soleus MEP-80 yanıt latansı incelendi. Kontrol grubuna da hasta grubu ile aynı şekilde tüm işlemler uygulandı.

Huzursuz bacaklar sendromunun şiddetinin değerlendirilmesinde, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası (IRLSSG) kullanıldı, hastalar hafif-orta ve şiddetli olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası

Hastalar, IRLSSG değerlendirilme ölçeği (tablo 1) ile 30/40 altındaki değerlere hafif-orta şiddet, 30/40'ın üzerindeki değerlere ise şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

Tablo 1: IRLSSG değerlendirme ölçeği

1. Bacak veya kolla-rınızdaki HBS şikayetleri hangi oranda oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
2. HBS nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
3. Hareket ettirmek HBS semptomlarını ne derecede rahatlatıyor?	a) hiç rahatlatmıyor (4)	b) hafif derecede rahatlatıyor (3)	c) orta derecede rahatlatıyor (2)	d) tamamen/hemen hemen tamamen rahatlatıyor (1)	e) HBS yok (0)
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uykı bozukluğu oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
5. HBS nedeni ile hangi şiddette yorgunluk/ uykusuzluk oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
6. Genellikle HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	a) çok şiddetli (6-7/hafta) (4)	b) şiddetli (4-5 /hafta) (3)	c) orta derecede (2-3/hafta) (2)	d) hafif (1/hafta veya daha az) (1)	e) hiç olmuyor (0)
8. HBS semptomları ne kadar sürüyor?	a) çok şiddetli (8 saat veya daha fazla (4)	b) şiddetli (3-8 saat) (3)	c) orta derecede (1-3 saat) (2)	d) hafif (1 saatten az) (1)	e) hiç olmuyor (0)
9. HBS hangi şiddette günlük-sosyal aktivitelerinizi etkiliyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
10. HBS nedeniyle ruhsal durumunuz hangi şiddette etkileniyor? (Anksiyete, depresyon, irritabilite vb)	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)

Laboratuvar Değerleri

Huzursuz bacaklar sendromlu olgular ve kontrol grubuna ayrıntılı laboratuvar tetkikleri yapıldı. Kontrol ve hasta grubuna aynı koşullarda, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında tetkikler uygulandı. Tetkikler içerisinde; böbrek fonksiyon

testleri (BUN, Kreatinin) ve elektrolit değerleri (Na, K, Cl), karaciğer fonksiyon testleri (AST,ALT) hemogram, ferritin, demir, B12, folik asit, tiroid fonksiyon testleri (FT3,FT4,TSH) çalışıldı. Kontrol ve hasta grubu için böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olanlar çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu içerisinde ferritin 50,00ng/ml ve üstü değerleri için normal, 50,00ng/ml'in altındaki değerler için normalin altı olarak kabul edildi.

Elektronörografi

Kontrol ve hasta grubuna elektronörografi (ENG) incelemesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji Laboratuvarındaki elektronöromiyografi cihazı ile yapıldı. Çalışma, Medtronic/Keypoint marka elektronöromiyografi (ENMG) cihazı ile yapıldı. Elektronörografi ile üst ve alt ekstremitelerde (dört ekstremitede) duysal ve motor sinir iletim hızları, H-refleksi ve F yanıtı değerlendirildi.

Üst ekstremitede N. ulnarisin duysal iletimi için ring elektrot beşinci parmağa yerleştirilip, el bileği medialinden antidromik yöntemle submaksimal stimulus verilerek ulnar sinirin amplitüdü ve iletim hızı ölçüldü. N.medialisin duysal iletimi için ring elektrot ikinci parmak proksimal interfalangeal ekleme yerleştirilip el bileğinin ortasından submaksimal stimulus verilerek median sinirin amplitüdü ve hızı ölçüldü. Ulnar ve median sinir duysal iletim hızı için 50m/s ve üstü değerler normal olarak kabul edildi.

N. ulnarisin motor iletim hızı değerlendirilmesinde M. abduktor digiti minimi kasına yüzeyel elektrot yerleştirip, el bileği ve dirsek düzeylerinden antidromik yöntemle verilen stimulusa yanıt olarak elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) latansı, amplitüdü, sinir iletim hızı kayıtlaması yapıldı. N.medialisin motor iletim hızı değerlendirilmesinde ise; M.abduktor polisis brevisin anatomik merkezine elektrot yerleştirilip, el bileği ve dirsek düzeylerinden antidromik yöntemle verilen stimulusa yanıt olarak elde edilen BKAP latansı, ampitüdü, sinir iletim hızı kayıtlaması yapıldı. N.ulnaris ve N. Medialis için motor sinir iletim hızı 50m/s ve üzerindeki değerler normal olarak kabul edildi.

Sural sinir duysal ileti çalısmasında kalfın posterolateralinden antidromik yöntemle submaksimal stimulus verilerek ve lateral malleol posterioruna yerleştirilen yüzeyel elektrot ile de kayıt yapılarak amplitüd ve iletim hızları ölçüldü. Sural sinir iletim hızı 40m/s ve üzerindeki değerler normal olarak kabul edildi.

Alt ekstremitede N. peronealisin değerlendirilmesinde yüzeyel elektrot ayak dorsal yüzünde M. ekstensor digitorum brevis üzerine yerleştirildikten sonra, ayak bileği ve kapitulum fibula üzerinden antidromik yöntemle verilen supramaksimal stimulus ile elde edilen aksiyon potansiyellerinin amplitüdü, latansı, sinir iletim hızı kaydedildi.

N. tibialis posteriorun değerlendirilmesi için antidromik yöntemle stimulus iç malleol ve fossadan verilerek M. abduktor hallusis brevis kasından elde edilen aksiyon potansiyellerinin amplitüdü, latansı ve sinir iletim hızları ölçüldü. N tibialis ve N.peronealisin iletim hızları için 40m/sn ve üzerindeki değerler normal olarak değerlendirildi.

H-refleksi değerlendirmesinde; popliteal çizgi ve medial malleol arasındaki mesafenin orta noktasına yüzeyel elektrot yerleştirilerek, popliteal fossanın orta hattın biraz lateralinden stimulasyon verildi. Poplitea çizgisi ortasında posterior tibial sinir üzerine minimal M yanıtı oluşturacak stimulus şiddetinin hafif üstünde stimulus uygulanarak H refleksinin latansı değerlendirildi. Yapılan inceleme sonucunda ise iki taraflı H refleksi latans farkı kontrol ve hasta grubunda boya ve yaşa göre değerlendirildi. F dalgası değerlendirilmesinde her sinir için motor sinir çalışmalarında kullanılan düzen kullanıldı. En kısa latans elde edebilmek için supramaksimal stimulus verildi, F dalgasının latans değerleri iki taraflı üst ve alt ekstremitelerde karşılaştırıldı. Latans farkı; üst ekstremitelerde 2 msn, alt ekstremitelerde ise 3 msn'in altı normal değerler olarak kabul edildi.

Transkraniyal Kortikal Manyetik Stimulasyon

Kontrol ve hasta grubunda transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon uygulaması düz bir muayene masasına yatırılarak yapıldı. Manyetik stimulasyon, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji laboratuvarındaki MAGSTİM 200 manyetik stimulatör (MAGSTİM, Wales U.K.) ile uygulandı. Eksternal stimulasyon girişi ile Medtronic/Keypoint marka elektronöromiyografi (ENMG) cihazına bağlandı. Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyonda manyetik akım şekli monofazik ve uyarım dalgasının tüm süresi 1msn'dir. Tibialis anterior ve soleus kaslarından ENG yanıtı elde etmek için gümüş/ gümüş klorür EEG elektrotları kullanıldı. Bu yüzeyel elektrot ikilisi 3cm ara ile kasın uzun ekseni boyunca birbirlerine paralel olarak yapıştırıldı. Soleus kasında üstteki elektrot, gastroknemius kasının alt tarafından aşağıya orta hat üzerinde yerleştirildi. Böylece her kastan bipolar yüzeyel yazdırım yapıldı. Elektronörografi yanıtları için 20Hz-5kHz filtre kullanıldı, genellikle 0,5-1,0 mV/div da amplitüd büyümesi yapılarak, 200msn'lik analiz zamanı kullanıldı. Her koşulda en

az 5-10 motor yanıt elde edilip kaydedildi. Kullanılan bobin, 9cm çapında daire şeklinde idi. Sağ bacak kasları kullanıldığı için sol hemisfer uyartıldı. Bunu sağlamak için akım yönü saat yönünün tersi olarak belirlendi. Genellikle bobinin sap kısmı sağa lateralize edilerek verteks veya verteks sola hafif lateral hareketleri ile maksimal TA ve soleus motor yanıtları elde edildi. Cihazın maksimal çıktısı %100 uyarım verildi. Kontrol grubu ve hasta grubu için 2 deneysel paradigma uygulandı.

1) *Tam istirahat*

   Önce olgular muayene masasına rahat bir şekilde sırt üstü olarak uzandırıldı ve bacaklar dahil tüm bedende gevşeme sağlanıldı. Tibialis anterior ve soleus kaslarında tam gevşeme sağlanmaya özen gösterildi. Bu kasların ENG olarak sessiz kalması, kortikal ve diğer uyarım koşullarında dikkatlice izlendi.

2) *İstemli ayak dorsofleksiyonu*

   Ayak bileği yaklaşık 90 derecede hafif veya orta derecede dorsofleksiyon yaptırılarak TA kasında istemli kasılma verdirildi. Tibialis anterior kasının preaktivasyonu mümkün olduğunca sabit ve aynı derecede devam ettirilmeye çalışıldı. Bu dorsofleksiyon sırasında kortikal uyarımlar tekrar edildi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizinde; olguların verileri için tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma, ortanca, yüzde değerleri kullanıldı ve sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki MEP-80 yanıtının latansı, ENG sonuçları, demografik veriler ve laboratuvar sonuçları karşılaştırılırken bağımsız değişkenler arasında t-testi kullanıldı ve 0,05 altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi. Veriler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon testi ile incelendi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15 (SPSS, Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı.

BÖLÜM 5 - BULGULAR

I- Olgular

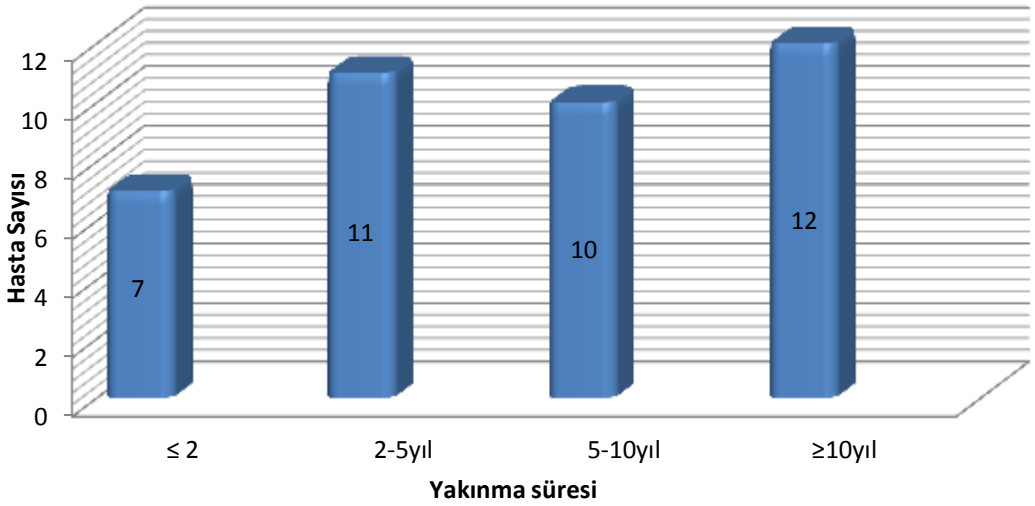
Çalışmaya HBS tanısı alan 40 hasta ile kontrol grubu için 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 51,9 (23-66; ±9,55 yıl) olan 31 kadın (%77,5) ve 9 erkek (%22,5); kontrol grubunda ise yaş ortalaması 45,5 (26-63; ±11,5) olan 28 kadın (%70) ve 12 erkek (%30) değerlendirilmeye alındı. Hasta grubunun boy ortalaması 1,63m (1,50-1,84m; ±0,08m), kontrol grubunun boy ortalaması ise 1,66m (1,53-1,91m; ±0,09m) olarak kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve boy açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0,054-0,848). Her iki grupta kadın cinsiyet daha sık ve benzer oranlarda görüldü. İki grubun demografik verileri tablo 2'de özetlenmiştir**.**

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=40)	**Kontrol Grubu (n=40)**	**P değeri**
Ortalama yaş (yıl)	51,9	45,5	**0,054**
Ortalama boy (m)	1,63	1,66	**0,848**
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	31 (77,5)	28 (70)	
Erkek	9 (22,5)	12 (30)	

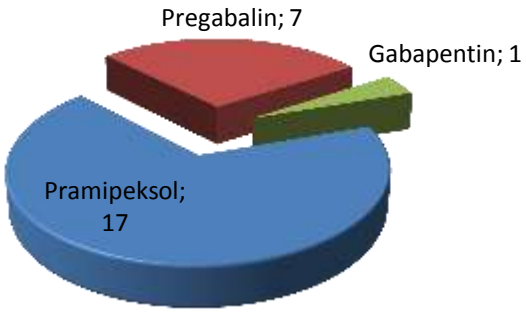
Hasta grubu içerisinde 2 olguda ailesel geçiş saptandı. Huzursuz bacaklar sendromlu olgularda, yakınma süresi; 2 yıldan daha kısa olan 7 hasta, 2 ve 5 yıl arasında olan 11 hasta, 5 yıldan daha uzun olan 10 hasta ve 10 yıldan daha uzun olan 12 hasta saptandı (şekil 3).

Şekil 3: HBS hastalarının yakınma sürelerine göre dağılımı



Bu çalışmada, sensoriomotor yakınmaları nedeni ile 17 hasta pramipeksol, 7 hasta pregabalin ve 1 hasta da gabapentin kullanıyordu (şekil 4). Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon öncesinde (24 saat önce), soleus MEP-80 yanıt latansını etkilememek amacı ile hastaların dopaminerjik ve antiepileptik tedavileri kesildi.

Şekil 4: HBS'lu olgularda medikal tedavinin dağılımı



II-Elektronörografi değerleri

Hasta ve kontrol grubunda ENG ile üst ve alt ekstremitelerde motor ve duysal iletimler H refleksi ve F yanıtı değerleri değerlendirildi. Elektrofizyolojik incelemede iki grup arasında sinir iletim hızları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 3,tablo 4).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda elektronörografi ile sinir iletim hızları

İletim Hızı (m/s)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Median sinir			
Duysal			
Sol	56,22	56,67	0,657
Sağ	56,88	56,70	0,865
Motor			
Sol	58,30	58,34	0,971
Sağ	58,64	58,26	0,652
Ulnar sinir			
Duysal			
Sol	58,18	57,08	0,215
Sağ	57,78	57,14	0,462
Motor			
Sol	58,02	55,86	0,028
Sağ	58,60	55,38	0,037
Sural sinir			
Duysal			
Sol	51,69	53,00	0,006
Sağ	52,37	53,97	0,007
Peroneal sinir			
Motor			
Sol	53,72	53,77	0,948
Sağ	53,82	53,77	0,940
Tibial sinir			
Motor			
Sol	49,80	50,9	0,155
Sağ	50,29	51,0	0,295
H refleksi			
Sol	29,96	29,54	0,465
Sağ	29,97	30,58	0,328

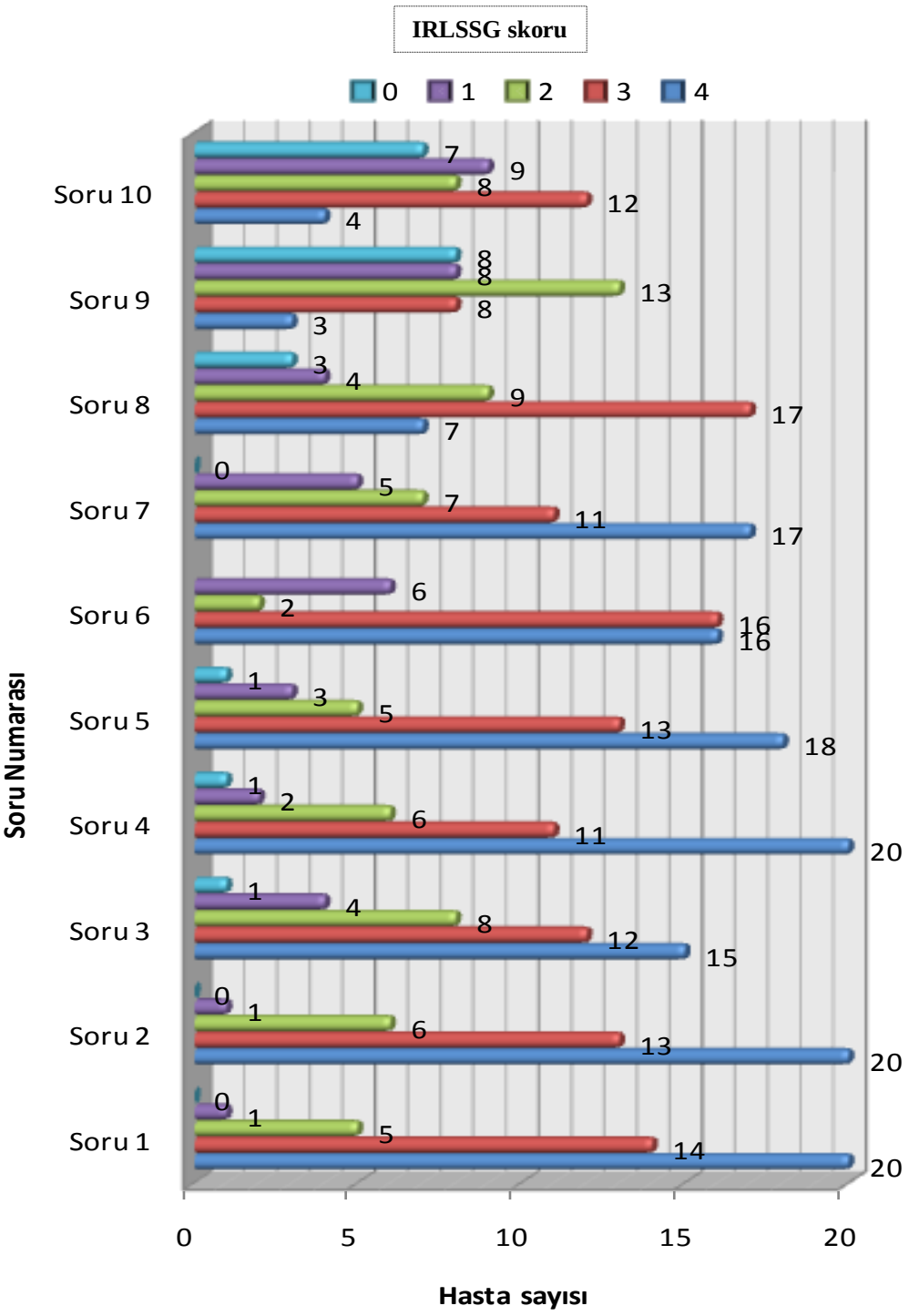
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarında F yanıtı değerleri

F yanıtı	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Median sinir			
Sol	21,25	22,13	0,037
Sağ	21,16	22,33	0,011
Ulnar sinir			
Sol	22,03	22,07	0,928
Sağ	22,03	22,66	0,179
Peroneal sinir			
Sol	33,7	35,5	0,216
Sağ	33,6	36,3	0,560
Tibial sinir			
Sol	35,3	36,7	0,288
Sağ	35,2	36,8	0,215

III-IRLSSG Değerlendirme Ölçeği

Değerlendirme ölçeği, 10 sorudan oluşmaktadır, her soru için en az sıfır puan, en fazla dört puan verilmektedir (tablo1), sorulara göre hasta dağılımı şekilde gösterilmektedir (şekil 5). Hastalar; IRLSSG değerlendirme ölçeğine göre 30/40 'ın altındaki değerleri hafif-orta, 30/40 'ın üzerindeki değerleri ise şiddetli olmak üzere iki grupta incelendi. Hasta grubu içerisinde 16 olgu hafif-orta, 24 olgu ise şiddetli grupta sınıflandırıldı.

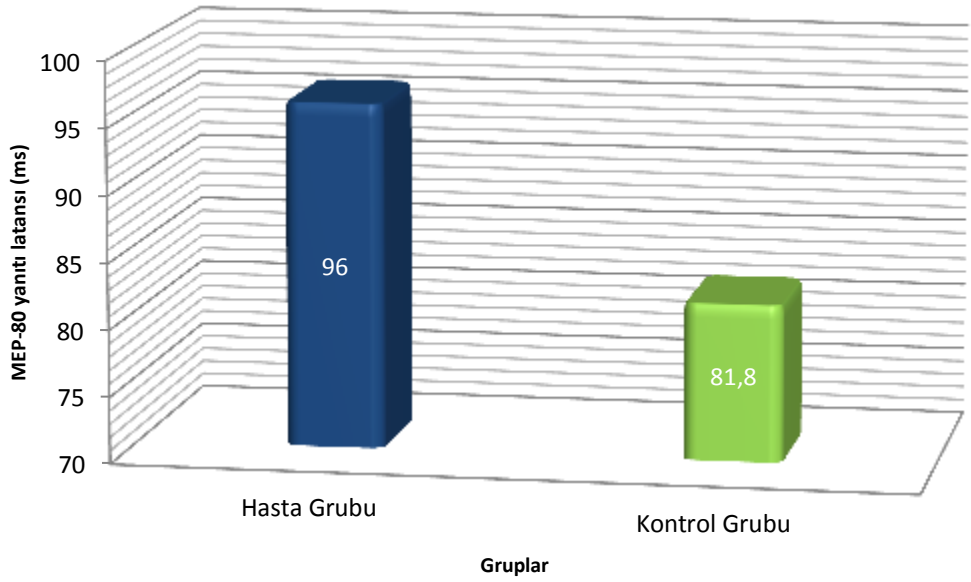
Şekil 5: IRLLSG soru ve skorlarında hasta dağılımı



IV-Transkraniyal Kortikal Manyetik Stimulasyon İle Soleus MEP-80 Değerleri

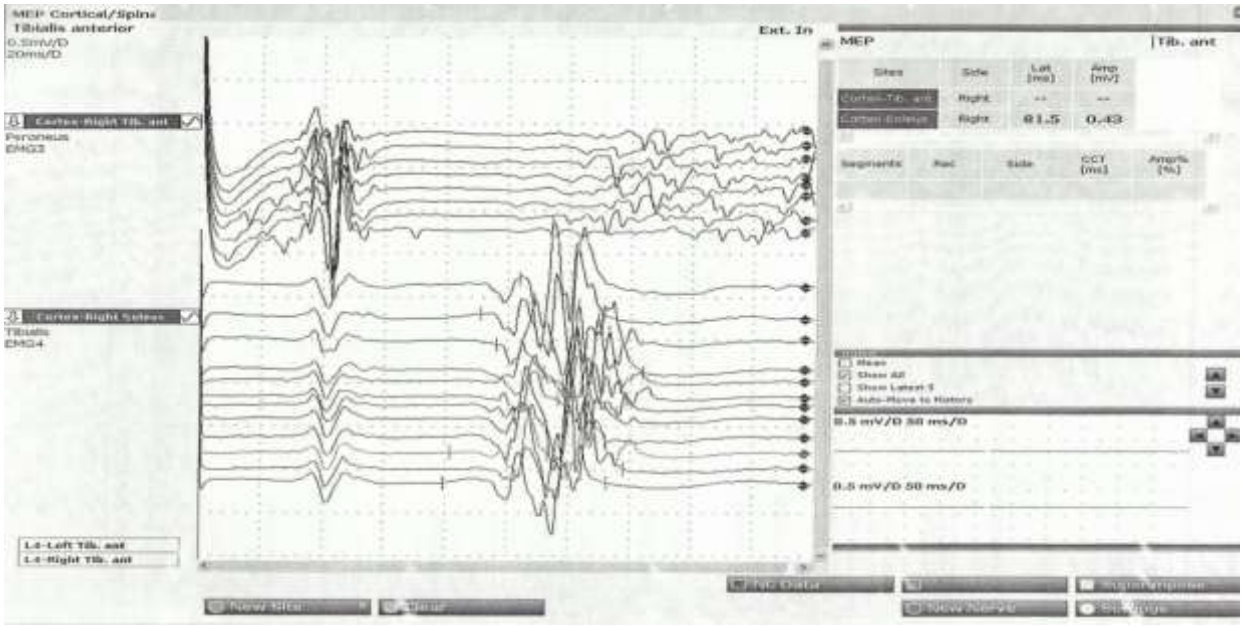
Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon (TKKMS) ile soleus MEP- 80 yanıt latansı karşılaştırıldı. Huzursuz bacaklar sendromlu olgularda soleus MEP-80 yanıt latansı ortalama değeri 96,0ms (SD: 12,5ms), kontrol grubunda ise 81,8ms (SD: 3,4ms) olarak ölçüldü. Soleus MEP-80 yanıt latans değeri HBS'lu olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha uzun saptandı ($p<0.001$) (şekil 6,şekil 7, şekil 8)

Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda soleus MEP-80 yanıt latansı



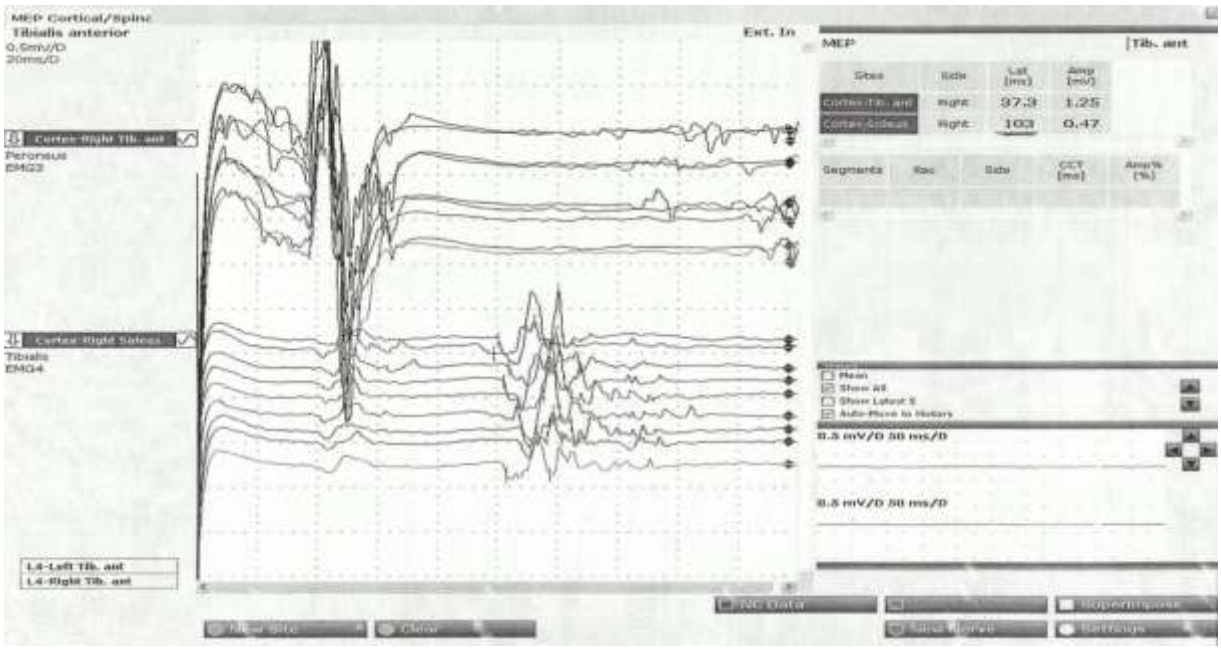
Şekil 7: Sağlıklı bireyde TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (81,5ms)

(41yaşında erkek olgu, boy:1,75m ferritin: 81ng/ml. TA:tibialis anterior)



Şekil 8: HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (103ms)

(60 yaşında erkek hasta, boy:1,81m, ferritin: 60,6ng/ml, IRLSSG skoru: 36. HBS: huzursuz bacaklar sendromu TA:tibialis anterior IRLSSG: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası)

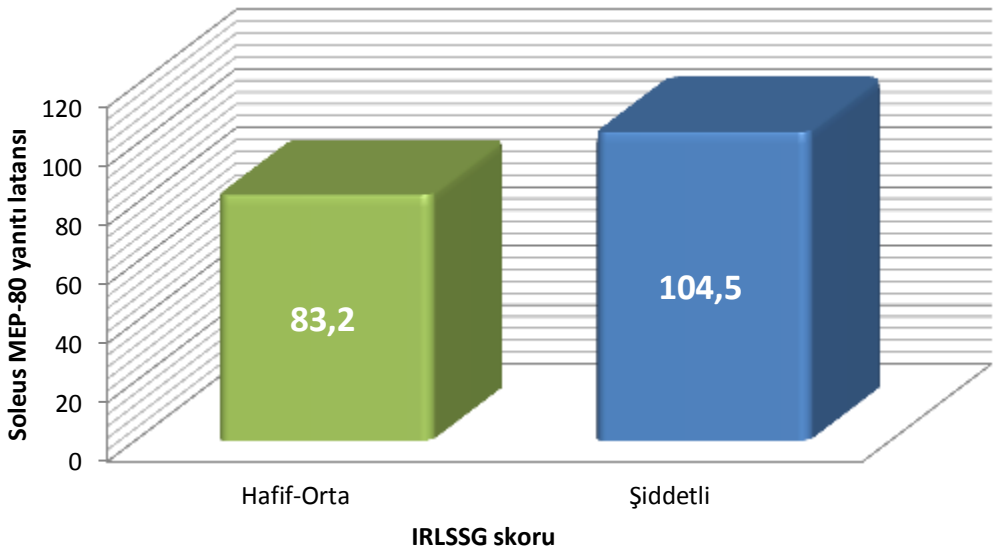


Hafif–orta şiddette HBS olgularında ortalama soleus MEP-80 yanıt latansının değeri 83,2 ms (± 3,4ms); şiddetli olanlarda ise 104,5 ms (±8,3ms) olarak saptandı. Şiddetli grupta soleus MEP-80 yanıt latansı hafif-orta şiddetli olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha uzun saptandı (p<0.001) (tablo 5)(şekil 9-10-11-12-13) .

Tablo 5: IRLSSG skorları ile MEP-80 latans değerlerinin karşılaştırılması

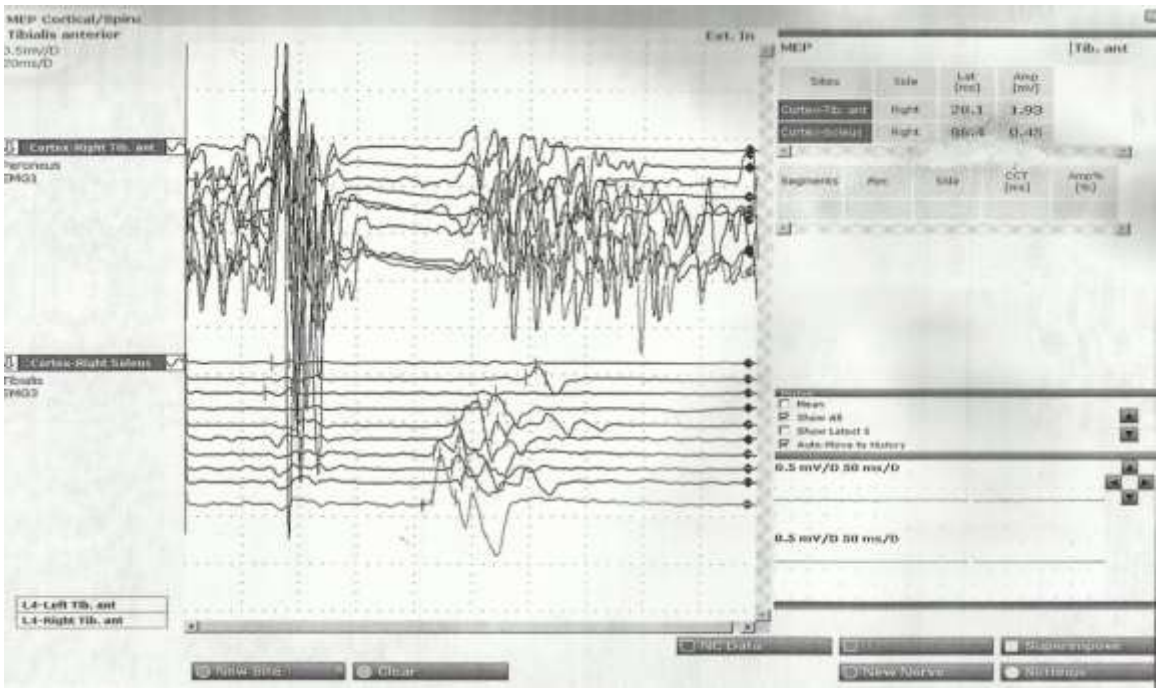
	IRLSSG Skorları		
	Hafif-Orta (<30/40)	**Şiddetli (≥30/40)**	**P değeri**
MEP-80 latans (ms)	83,2	104,5	P<0,001

Şekil 9: Farklı IRLSSG gruplarında soleus MEP-80 yanıtı latans değerleri



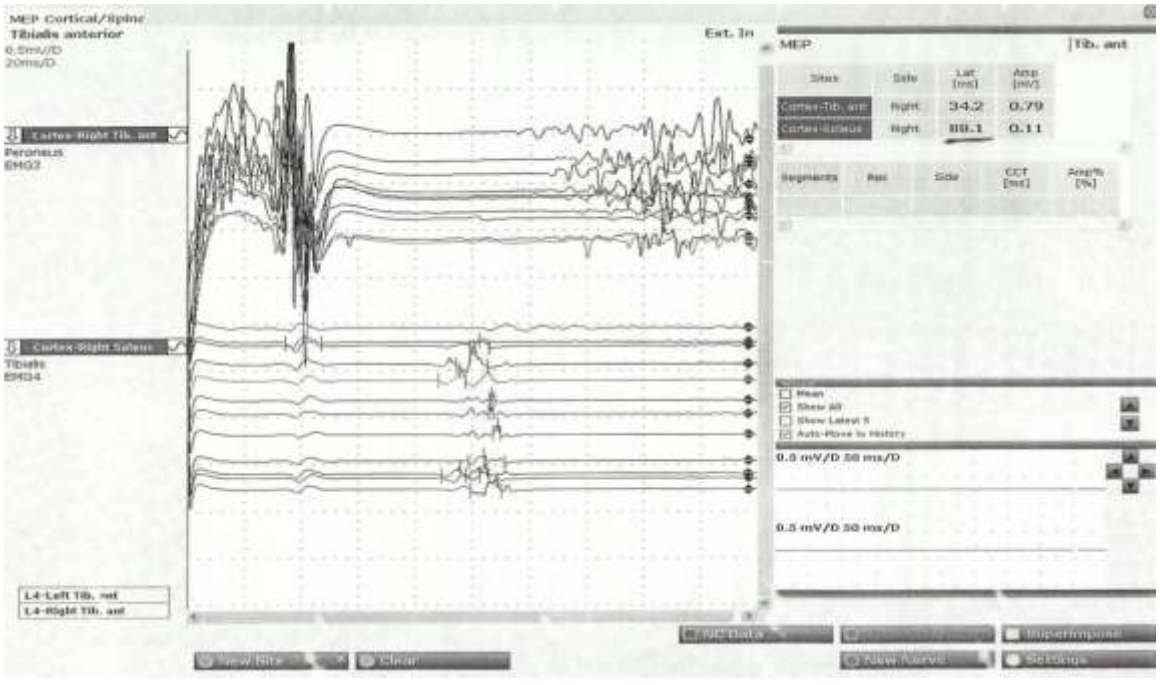
Şekil 10: Hafif-orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (86,4ms)

(41 yaşında erkek hasta, boy:1,78m, ferritin:58ng/ml, IRLSSG skor: 11)



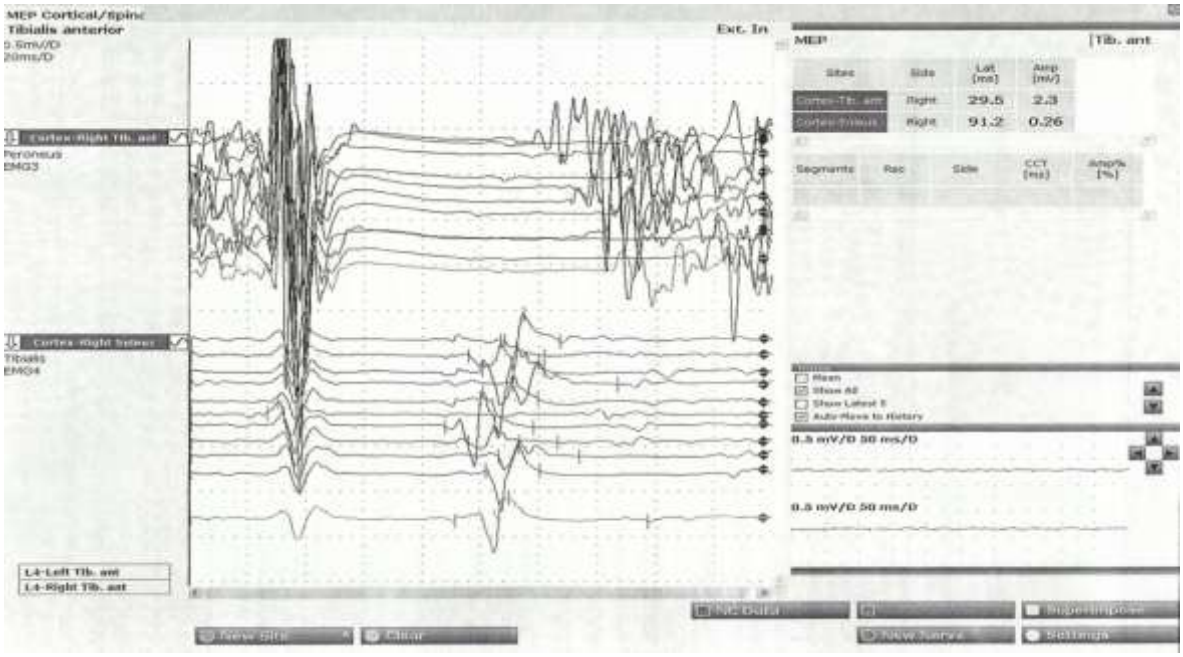
Şekil 11: Hafif orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (88,1ms)

(53 yaşında kadın hasta, boy:1,60m, ferritin:21,93ng/ml, IRLSSG skor: 26)



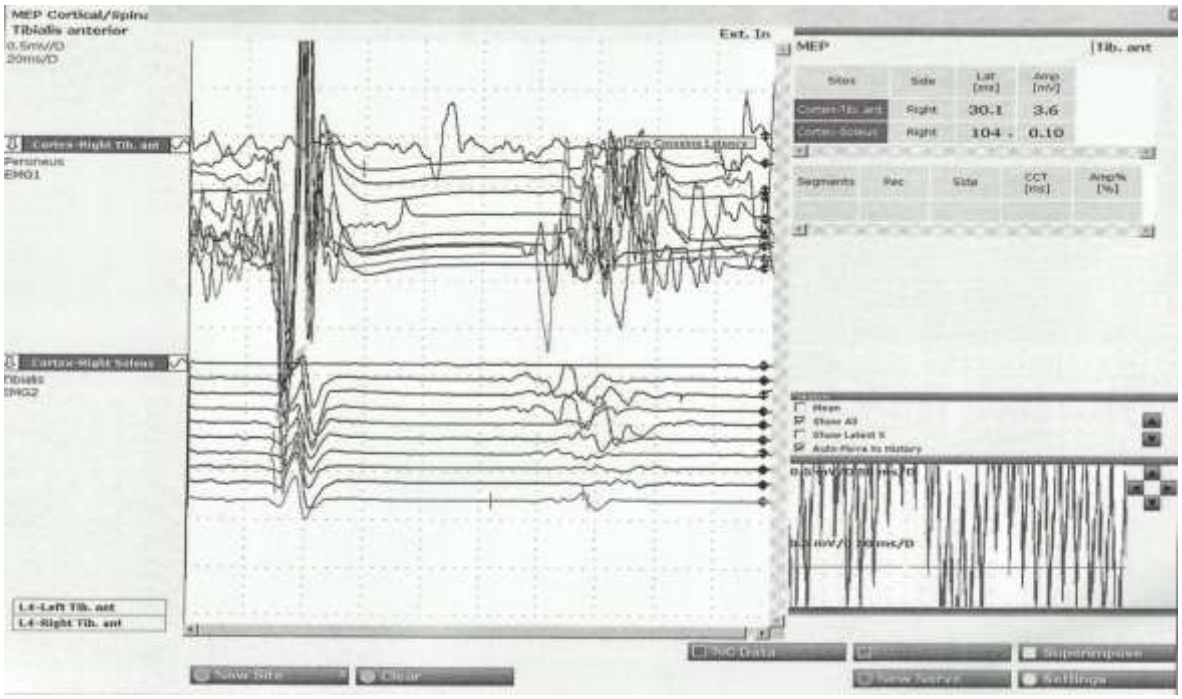
Şekil 12: Hafif orta şiddette yakınmaları olan HBS'lu olguda TA fasilitasyonu ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (91,2ms)

(51 yaşında kadın hasta, boy:1,65m, ferritin:64ng/ml, IRLSSG skor:20)



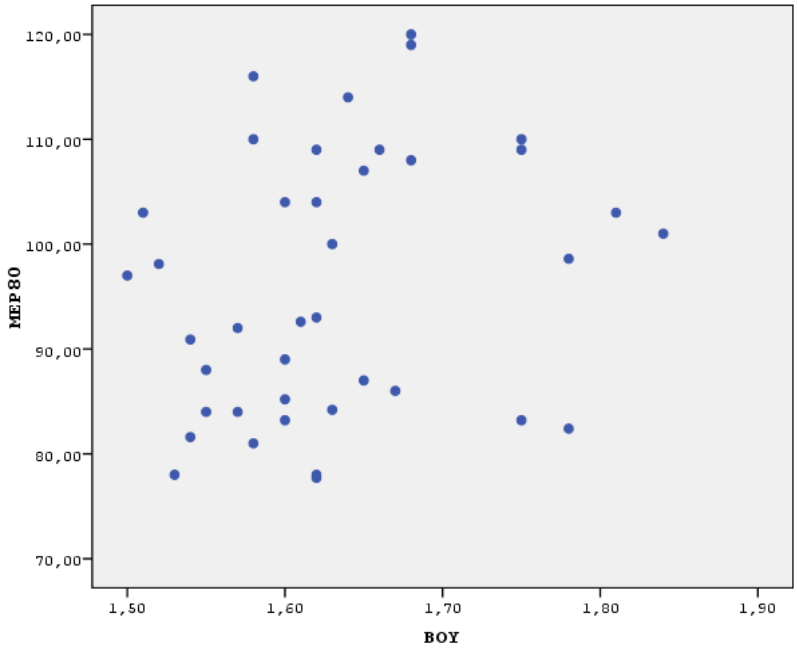
Şekil 13: Şiddetli yakınmaları olan HBS'lu hastada TKKMS ile elde edilen soleus MEP-80 yanıt latansı (104ms)

(43 yaşında kadın hasta, boy:1,68m, ferritin:61 ng/ml,IRLSSG skor: 36)

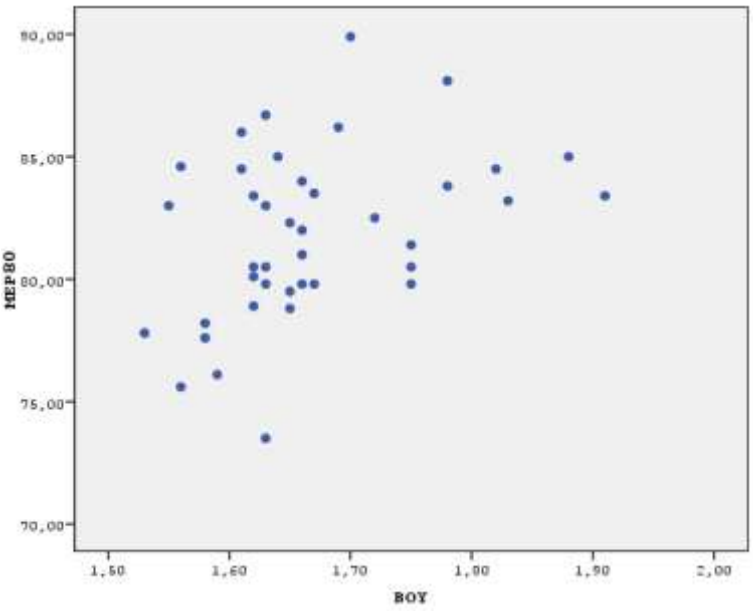


Çalışmada, hasta grubu ve kontrol grubunda soleus MEP-80 yanıt latans değeri ve boy arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı, her iki grupta da boy ve soleus MEP-80 yanıt latans değeri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. (Şekil 14 ve Şekil 15)

Şekil 14: HBS'lu olgularda boy ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişki



Şekil 15: Kontrol grubunda boy ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişki

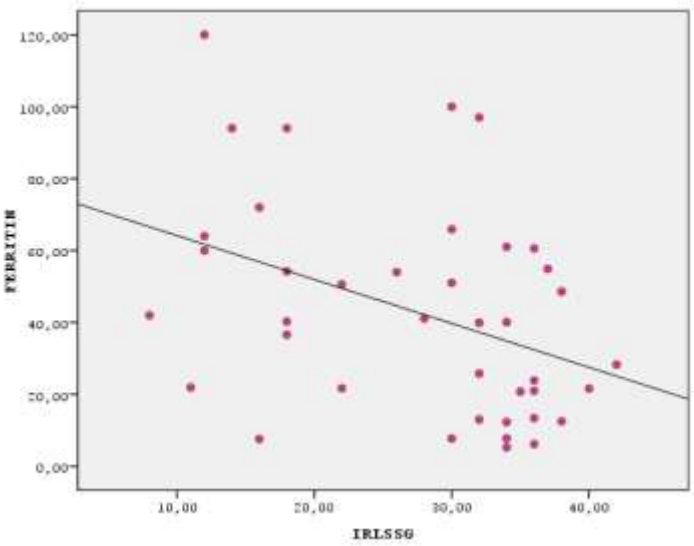


MEP-80 yanıt latansının cinsiyet ve yaş ile ilişkisi araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda soleus MEP-80 yanıt latansı ve cinsiyet arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (p=0,722).İki grupta da yaş ve soleus MEP-80 arasında korelasyon saptanmadı (p=0,162).

Laboratuvar Bulguları

Kontrol grubu ve HBS'lu olgularda bakılan laboratuvar bulgularından böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, tiroid fonksiyon testi normal sınırlarda saptandı. Huzursuz bacaklar sendromlu olgularda, ferritinin 50 ng/ml'nin atındaki değerlerinde tedavi endikasyonu olması (41) nedeni ile çalışmamızda da ferritin değeri 50ng/ml'nin üzerinde ise normal olarak değerlendirildi. Buna göre HBS'lu olguların 24'ünde ferritin normal değerin altında (<50ng/ml), 16'sında ise ferritin değeri normal sınırlarda saptandı. Hastalığın şiddeti ile ferritin değerleri karşılaştırıldı, ferritin değeri ile IRLSSG skoru arasında negatif korelasyon saptandı (r= -0,400).

Şekil 16: Ferritin değerleri ile IRLSSG skorları arasındaki negatif korelasyon



Kontrol ve hasta grubunda 39 olguda ferritin değeri normalin altında, 41 olguda ise normal sınırlarda saptandı. Ferritin değeri normalin altında olan HBS olgularında ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 97,60ms (SD: 11,24ms), ferritin değeri normal olanlarda ise ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 93,63ms (SD:14,23) olarak öçüldü. Buna göre ferritin değerleri ile soleus MEP-80 yanıt latansı karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p=0,257). Kontrol grubunda, ferritin değeri normalin altında olanlarda ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 81,65ms, ferritin değeri normal olanlarda ise soleus MEP-80 yanıt latansı 81,96ms olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda da hasta grubu ile benzer şekilde ferritin değerleri ile soleus MEP-80 yanıt latansı arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Tablo 6: Gruplara göre Ferritin ve MEP-80 yanıt latans değerlerinin karşılaştırılması

	Ferritin		P değeri
	Normal altı	Normal	
Hasta grubu (olgu sayısı)	24	16	
Kontrol grubu (olgu sayısı)	15	25	
MEP-80 latans (hasta grubu)	97,60 ms	93,63 ms	0,257
MEP-80 latans (kontrol grubu)	81,65ms	81,96ms	0,485

Hasta grubu içerisinde ferritin eksikliği olan 24 olgunun dokuzunda aynı zamanda B12 eksikliği, dördünde de folik asit eksikliği saptandı. Kontrol grubunda da ferritin eksikliği olan 15 olgunun aynı zamanda ikisinde B12 eksikliği ve bir olguda da folik asit eksikliği saptandı.

BÖLÜM 6 - TARTIŞMA VE SONUÇ

Huzursuz bacaklar sendromu kronik ve progresif seyreden bir hastalık olması, daha çok alevlenmeler ve kısmi remisyon ile devam etmesi nedeni ile yaşam kalitesini derinden etkileyen bir hastalıktır. Buna rağmen ancak son yıllarda, hekimler tarafından daha iyi tanınmaya başlanmıştır. Huzursuz bacaklar sendromu ilk olarak Thomas Willis tarafından tanımlanmasına rağmen, Karl Axel Ekbom ile klinik sendrom olarak literatürde yerini almıştır (14). İlk defa dopamin agonistlerini tedavide kullanan Dr. Şevket Akpınar ise bu buluşu ile hastalığa yeni bir boyut kazandırmış ve hastalığın gerek tedavi protokolüne gerekse patofizyolojisine ışık tutmuştur. Huzursuz bacaklar sendromunun tanısı öncelikle ve tamamiyle klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. İlk tanı kriterleri, 1995 yılında Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından belirlenmiştir (15). Daha sonra 2003 yılında yapılan NIH (National Institutes of Health) konferansında, bu tanı kriterlerinde bir takım düzeltmeler yapılmıştır (16). Amerikan Uyku Akademisi tarafından ise 2005 yılında dört tanı kriteri ve buna ilave olarak destekleyici tanı kriterleri ve eşlik eden özellikler tanımlanmıştır.

Huzursuz bacaklar sendromu karşımıza birincil ve ikincil olmak üzere iki formda çıkmaktadır. Birincil formda aile öyküsü olan ve olmayan şeklinde iki ayrım vardır. Aile öyküsü olanlarda HBS olma olasılığı olmayanlara göre 4-5 kat daha fazladır. Winkelmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idiyopatik HBS'da %40-90 oranında aile öyküsünün pozitif olduğu gösterilmiştir(143).

İkiz çalışmalarında %50-80 gibi yüksek oranların elde edilmesi bu hastalıkta genetik faktörlerin rolünü desteklemiştir. Birinyi ve arkadaşlarının (31) yaptığı bir çalışmada aile öyküsü olan HBS hastalarında duysal semptomların aile öyküsü olmayanlara göre daha ağır olduğu gösterilmiştir. Aile öyküsü olan HBS'lu hastalarda, semptomların genellikle 30 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (27-30).

Bizim çalışmamıza, 40 HBS'lu hasta ve 40 kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubu içerisinde 2 olguda ailesel geçiş saptanmıştır. Bu olgularda semptomlar literatürdeki bilgiler ile benzer şekilde 30'lu yaşlarından önce başlamıştır ve hastalığın şiddeti hafif-orta olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak, ailesel geçiş oranının % 5 olarak

saptanmasının nedenini hastalığın henüz toplumumuzda yeteri kadar tanınmıyor olmasına bağlayabiliriz.

Huzursuz bacaklar sendromunun prevelansını belirlemeye yönelik çalışmaların ilki, Ekbom tarafından yapılmış ve %5,2 olarak bulunmuştur (14). Bu çalışma öncü olarak kabul edilmiş ve akabinde HBS'nun prevelansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Son 10 yılda literatürde HBS prevelansı ile ilgili yayınlanan yaklaşık 47 çalışma bulunmaktadır (1). Bu çalışmaları özetlemek gerekirse HBS erişkinlerde %5 ile %8,8 oranında ve çalışmaların neredeyse tümünde kadınlarda erkelere oranla 2 kez daha sık görülmektedir (1,16,82,86,87,88).

Allen ve arkadaşlarının (16,82) yaptığı bir çalışmada, HBS'nun yaş gruplarına göre görülme sıklığı değerlendirilmiştir. Buna göre; okul çağındaki (7-13 yaş) çocuklarda %2, 30'lu yaşlarda %7,2, 80 yaş sonrasında %20 oranında görülmektedir.

Ülkemizde HBS'nun prevelansını belirlemeye yönelik çalışmaların ilki Mersin'de yapılmıştır, bu çalışmada 18 yaş ve sonrası değerlendirilmiş, hastalığın görülme sıklığı %3,2 olarak bildirilmiştir (2,89). Akabinde Kocaeli- Kandıra'da yapılan çalışmada da aynı yaş grubu incelenmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur (90). Bursa'da ve Gaziantep'te yapılan çalışmalarda da HBS prevelansı 40 yaş ve sonrasında %9,7; 15-18 yaşlar arasında ise %3,6 olarak saptanmıştır (91,92).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun yaş ortalaması 51,9 (23-66; ±9,55yıl) ve çalışmaya dâhil edilen kadın hastaların erkek hastalara oranı (K:E) 3,4 olarak saptandı.

Huzursuz bacaklar sendromu ile sık karşılaşılmasına rağmen bazı hastalarda tanı koymada güçlük çekilmektedir. Hekimler için en önemli tanı koyma kriteri klinik değerlendirme olmakla birlikte yardımcı tanı yöntemlerine de başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden biri de polisomnografi'dir. Hastaların çoğunda gece ekstremitelerindeki ağrı ve buna bağlı olarak hareket ettirme isteğinin olması nedeni ile HBS'na bağlı uyku bozukluğu gözlenmektedir. Bazı hastalar bu ağrı nedeni ile uykuya başlayamazlar, bu durum gecenin ikinci yarısı hatta sabaha karşı giderek azalır ve kaybolur. Polisomnografi bu gibi durumlarda tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Polisomnografi'de karşılaştığımız bulgular; uyku latansında uzama, uyku etkinliğinde azalma ve en önemlisi de uykuda tekrarlayan bacak hareketleri olarak özetlenebilir. Bacak hareketleri gece boyunca; 0,5-10 sn süreli, 5-90 sn aralıklar ile saatte en az 15 kez tekrarlar. Literatürde, HBS'da tekrarlayan bacak hareketlerinin varlığı ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda uykuda ve uyanıklıkta

tekrarlayan bacak hareketlerinin varlığı HBS için tanı koymada önemli bir kriterdir. Uykuda tekrarlayan bacak hareketleri ve HBS'nun birlikteliği ile ilgili yapılan çalışmalar olduğu gibi (36,144,145), aynı zamanda uyanıklıkta da tekrarlayan bacak hareketleri ve HBS birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (37,38). Bu çalışmaların sonucunda uyanıklıkta tekrarlayan bacak hareketleri ve HBS birlikteliğinin daha anlamlı olduğu ve HBS'da tanı koymada daha özgül (%90) bir bulgu olduğu düşünülmektedir (146). Bunun nedeni olarak da uykuda tekrarlayan bacak hareketlerinin narkolepsi, obstrüktif uyku apne sendromu, REM uyku davranış bozukluğu, Parkinson hastalığında da görülebildiği hatta bazı sağlıklı olgularda özellikle 60 yaşından sonra da görülebileceği saptanmıştır (147).

Ancak PSG, maliyetli olması ve HBS'nun tanısının klinik ile konabilmesi nedeni ile günümüzde rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Bizim çalışmamızda da yardımcı tanı kriteri olarak kullanılmamıştır.

Önerilmiş immobilizasyon testi ve vizüel analog skalası'nın yanında HBS'nun şiddetini belirleyen en önemli skalalardan biri 'Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Derecelendirme Skalası' dır (40). 2002 yılında, toplam 6 ülkede ve 20 merkezde Uluslarası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından yürütülen çalışma ile 196 HBS'lu olgu ve 209 kontrol grubu alınarak IRLSSG değerlendirme ölçeği hazırlanmıştır. Böylelikle HBS'nda hastalığın şiddetini ve tedavinin süresini belirlemek amacı ile bu skaladan yararlanılır, hastaların yakınmalarının kişiye özel olması nedeni ile objektif bir değerlendirme kriteri olarak kullanılmaktadır. Bu skala, 10 sorudan oluşmaktadır ve en fazla 40 puan verilmektedir, skor sendromun şiddeti ile orantılıdır (0-10 puan hafif, 11-20 puan hafif-orta, 21-30 puan şiddetli, 31-40 puan ağır şiddetli).

Bizim çalışmamızda da hastalar; skor 30/40'ın altında ise hafif-orta şiddet, 30/40 ve üzerinde ise şiddetli olmak üzere gruplandırıldı. Buna göre 24 hasta şiddetli, 16 hasta ise hafif-orta şiddetli olarak değerlendirildi. Soru bazında hastalar incelendiğinde ise 16 hastada HBS nedeni ile yakınmalarının çok şiddetli olduğu, 20 hastada uyku bozukluğunun çok şiddetli olarak görüldüğü ve 12 hastada da ruhsal durum bozukluğunun olduğu saptandı. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda yakınma süreleri en az 2 yıl en fazla 20 yıl olarak saptandı, şiddetli grupta sekiz hasta sadece dopamin agonisti, dokuz hasta dopamin agonistine ek olarak antidepresan ve/veya antikonvülzan tedavi almaktaydı, yedi hasta ise herhangi bir medikal tedavi kullanmıyordu. Hastalar, medikal tedavi altında duysal yakınmalarının belirgin olarak azaldığını ifade etti.

Huzursuz bacaklar sendromunun patogenezi henüz tam olarak netleşmemiştir, şimdiye kadar yapılan çalışmalardaki ortak görüş ise demir ve dopamin metabolizmasının patogenezde rol oynadığı yönündedir. Ancak bu rolün anatomik olarak hangi lokalizasyonda olduğu tartışmalıdır. Dopamin metabolizmasının HBS'da önemini, ilk olarak Dr. Şevket Akpınar 1982'de hastalığın tedavisinin levodopa ile yapıldığını göstermesi ile ortaya koymuştur (32). Ardından HBS patofizyolojisi ile yapılan ilgili çalışmalar literatürde yerini almıştır.

Demir, dopamin metabolizmasında tirozin hidroksilazda hız kısıtlayıcı basamakta kofaktör olarak rol almaktadır, folik asit ve B12 ise dopamin sentezinden sorumludur. Bununla birlikte demir; SSS'de oligodendrositlerde ve mikrogliada yüksek konsantrasyonda bulunur ve miyelinizasyondan sorumludur, monoamin ve GABA metabolizmasında görevli olduğu da bilinmektedir. Düşük ferritin düzeyi (50ng/ml) HBS dışında, periyodik bacak hareketleri, insomnia, paresteziye de neden olmaktadır (149).

Early ve arkadaşları (99) 2000 yılında demir metabolizmasının HBS'daki yeri ile ilgili bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada 16 HBS'lu hastada (8'i ailesel geçişli, 8 hasta ise ikincil HBS) ve 8 sağlıklı bireyde beyin omurilik sıvısında (BOS) ferritin ve transferrin düzeyleri araştırılmıştır. Ailesel ve ikincil HBS olgularında; serum demir, BOS ferritin ve BOS transferrin düzeyleri arasında fark olmaması nedeni ile tek bir grup olarak incelenmiştir, hasta ve kontrol grubunda serum demir düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak BOS ferritin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte BOS'daki transferrin düzeyi ise HBS'lu olgularda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmayı takiben yapılan başka bir çalışmada da HBS'nun sirkadyen özelliğinin olması nedeni ile BOS ferritin düzeyi gece bakılmış, hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak gece, hasta grubunda BOS ferritin düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuştur, ayrıca hasta grubu yaşa göre ikiye ayrılarak incelenmiş ve 45 yaşının altında olan HBS 'lu olgularda ferritin düzeyinin 45 yaşın üstündeki olgulara göre daha da düşük olduğu saptanmıştır (98). Patrick tarafından yayınlanan bir çalışmada HBS'lu olgularda, BOS'da ferritin düzeylerinin belirgin düşük olduğu ve substansia nigrada da düşük demir emiliminin olduğu saptanmıştır (150). Bu çalışmayı takiben iki otopsi çalışması yapılmıştır. İlkinde, Synder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekiz HBS'lu hasta ve sekiz kontrol grubu analiz edilmiş, HBS'da substansia nigrada mitokondri sayısında ve bunlardaki ferritin miktarında artma saptanmıştır ve HBS'nun patogenezinde yetersiz sistolik demirin etken olduğu düşünülmüştür (8). Bununla birlikte bir diğer otopsi çalışmasında da HBS olgularının putamenlerinde dopamin 2

reseptörlerinde belirgin azalma ve substansia nigra'larında tirozin hidroksilaz miktarında artma saptanmıştır (7). Bu bulgu ile HBS'da dopamin bozukluğu direkt olarak gösterilmiştir. Huzursuz bacaklar sendromunun patofizyolojisinde yer edinen demir ve dopamin ile ilgili yapılan başka bir çalışmada Astarakas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadır (93). Fonksiyonel MRG kullanılarak yapılan bu çalışmada HBS'lu olgular ve sağlıklı gönüllülerde ayak dorsofleksiyonu ve plantar fleksiyonu sırasında beyin aktivasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da primer motor korteks, somatosensoriyel korteks ve serebellar pedinkülde aktivasyon, hasta grubunda talamus, putamen, singulat gyrusta aktivasyon ve her iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda dorsolateral prefrontal kortekste sinyal artışı saptanmıştır (93). Huzursuz bacaklar sendromunun patofizyolojisini aydınlatabilmek amacı ile 2000 yılında Ondo ve arkadaşları (95) akabinde 2008 yılında da Pappas ve arkadaşları (94) fare ve sıçanlarda diensefalonda A11 olarak adlandırılan dopaminerjik nöron hasarı sonucunda HBS benzeri semptomların olduğunu saptamışlardır. Ardından 2009 yılında Early ve arkadaşları HBS'lu olguların otopsi çalışmalarında insanda A11 nöronlarında herhangi bir bozukluk saptamamışlardır (96).

Tiroid hormonlarının, demirin ve dopaminin birbirleri ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Sitokrom P450 (CYP450) inhibisyonu ile tiroid hormon metabolizması yavaşlar ve tiroksin (T4) ve triiodothyronine (T3) seviyeleri yükselir. Demir düzeyinin düşük olduğu durumlarda tirozin hidroksilaz ve CYP450 aktivitelerinde de azalma saptanmakta ve bunun sonucu olarak dopamin düzeylerinde düşüklük ve tiroid hormonlarında yükseklik saptanmaktadır. Dopamin agonistleri TSH sekresyonunu inhibe eder, dolayısı ile T3,T4 sentezini de dolaylı olarak inhibe eder. Demir ve tiroid hormonları arasında negatif korelasyon vardır, tiroid stimulan hormonun (TSH) geceleri sekresyonu artmaktadır, TSH seviyesi yükseldikçe HBS semptomları artmaktadır. Pereira ve arkadaşları (151) tiroid hormonlarının yüksek olduğu gebelik, hipertiroidizm gibi durumlarda HBS görülme sıklığının arttığını gözlemlemişler ve buradan yola çıkarak tiroid hormonlarının HBS'nun etiyopatogenezinde rol aldığını düşünmüşlerdir.

Huzursuz bacaklar sendromunda genetik yatkınlık olduğu da bilinmektedir. Şimdiye kadar 12q (RLS1), 14q(RLS2), 9p (RLS3), 2q (RLS4), 20p(RLS5) kromozomlarında HBS için lokuslar tanımlanmıştır, bu da HBS'daki genetik geçişin çok sayıda gene bağlı ve heterojen geçişli olduğunu göstermektedir (9-12).

Huzursuz bacaklar sendromunda spinal nöronların işlevinde de bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Bara-Jimenez ve arkadaşları (13) periyodik bacak hareketleri ve HBS'lu olguları değerlendirmişler, bu hastalarda spinal kordun uyarılabilirliğinin arttığı ve bunun göstergesi olarak fleksor refleks aktivitesinde artma olduğunu saptamışlardır. Huzursuz bacaklar sendromunun dopaminerjik fonksiyon bozukluğu nedeni ile olduğu bilinmektedir, bu çalışmada sonuç olarak dopaminerjik mekanizmanın spinal fleksor refleksi kontrol ettiği ve bu nedenle refleks aktivitesinde artma olduğu düşünülmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaları özetlemek gerekirse, HBS'nun bazal ganglianın dopaminerjik nöronlarındaki işlev bozukluğunun, spinal kordda sensoriomotor aktiviteyi değiştirmesi sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ancak tüm bu çalışmalar HBS'nun etiyopatogenezini aydınlatabilmek için yeterli değildir. Tanının klinik ile konulabilmesi, objektif tanı kriterinin olmaması ise zaman zaman hekimleri zor durumda bırakmaktadır. Buradan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda, HBS'nun etiyopatogenezini aydınlatabilmeyi ve de objektif bir yardımcı tanı kriteri bulabilmeyi hedefledik. Çalışmamızda 40 HBS'lu hasta grubu ile 40 sağlıklı gönüllüde (yaş, cinsiyet, boy uyumlu) manyetik stimulasyon uygulayarak soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latans değerlerini karşılaştırdık. Huzursuz bacaklar sendromunda kortikal uyarılabilirlik ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, literatürde HBS'da soleus MEP-80 yanıtının incelenmesi ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Serebral korteks ve inici motor sistemi ayrıntılı olarak incelememize yardımcı olan elektrik /manyetik TKKS ile klinik olarak saptanamayan piramidal tutuluş ve nöroplastisite en iyi şekilde değerlendirilir.

Yapılan çalışmalarda, elektrik/manyetik TKKS ile HBS'lu olgular değerlendirilmiş ve bu olgularda kortikospinal yolağın hastalığın etiyopatogenezinde rol alıp almadığı, kortikal sessiz periyodun (KSP), intrakortikal inhibisyon ve aktivasyonun etkilenip etkilenmediği incelenmişir.

Entezari-Taher ve arkadaşları (152) elektrik TKKS ile üst ekstremitede median sinir, alt ekstremitede ise peroneal siniri uyararak primer HBS'lu olgularda ve kontrol grubunda motor uyarılma eşiğini ve kortikal sessiz periyodun süresini karşılaştırmışlardır. Motor uyarılma eşiğinde iki grup arasında fark gözlenmezken, hasta grubunda KSP'da kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısalma gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda primer HBS olgularında supraspinal inhibitör sistemin etkilendiği sonucuna varılmıştır.

Tergau ve arkadaşları (153) TKKMS ile çift stimulasyon vererek median sinir ve peroneal sinir yanıtlarını incelemişler; alt ve üst ekstremitede düşük intrakortikal inhibisyon, alt esktremitede düşük intrakortikal aktivasyon, üst ekstremitede ise yüksek intrakortikal aktivasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubunda KSP'da ve motor uyarılma eşiğinde fark gözlenmemiştir.

Quatrale ve arkadaşları (154) 15 primer HBS hastasına TKKMS ile çift stimulasyon uygulamışlar ve iki stimulus arasındaki süreyi kısa tutmuşlardır (2-15ms). Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda olduğu gibi median sinir ve peroneal sinir incelenmiş, sensoriomotor yakınmaları olan hastalar gündüz ve akşam saatlerinde değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak gündüz yapılan çalışmada, KSP süresi kontrol ve hasta grubunda karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış, üst ve alt ekstremitede intrakortikal inhibisyonda azalma, intrakortikal aktivasyonda ise artma saptanmıştır. Akşamüstü ise sonuçlar değerlendirildiğinde gündüz koşullarından farklı olarak alt ekstremitede intrakortikal aktivasyon düşük olarak gözlenmiştir, ayrıca HBS'lu olgularda semptomların daha şiddetli olduğu ekstremitelerde tüm bu bulgular istatistiksel olarak daha anlamlı saptanmıştır. Hasta grubunda motor uyarılabilirlikte kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır, bu da motor-spinal yolağın HBS'da etkilenmediğini bir kez daha doğrulamaktadır. Çift stimulasyon ile HBS'da yakınmaların daha fazla olduğu ekstremitelerde bulguların daha belirgin olmasının nedeni ise; supraspinal düzeyde beyin sapı, spinal kord ve periyodik bacak hareketleri ile ilgili jeneratörlerin aktive olmalarına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda HBS'da KSP'da farklı sonuçların elde edilmesinin nedeninin hastaların dopaminerjik tedavi altında olmalarına bağlanmış ve akabinde bununla ilgili bir çalışma yayınlanmıştır. Kütükçü ve arkadaşlarının (155) yaptığı çalışmada, 20 primer HBS'lu hasta grubunda ve kontrol grubunda KSP karşılaştırılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak önce hasta grubu ilaçsız değerlendirilmiş, ardından 1 aylık dopaminerjik tedavi verilerek, tedavi sonrasında KSP süreleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hasta grubunda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kontrol grubuna göre KSP süreleri kısa saptanmış, hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak değerlendirildiğinde, tedavi sonrasında KSP'da belirgin uzama olduğu gözlenmiştir.

Huzursuz bacaklar sendromunun sirkadyen özellik göstermesi nedeni ile KSP ve kortikal uyarılma eşiği değerlerinde gece ve gündüz arasında farklılıklar olabileceği düşünülerek Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 primer HBS olgusu incelenmiştir

(156). Bu olgulara öğleden sonra ve gece (22:00-23:00) TKKMS ile çift stimulus uygulanarak KSP ve motor uyarılma eşiği kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sabah saatlerinde HBS ve kontrol grubunda kortikal uyarılma eşiği ve KSP arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak gece HBS hastalarında, kortikal uyarılma eşiği kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken sessiz periyodda fark saptanmamıştır. Sonuç olarak HBS'nun; beyin sapı, kortikal, subkortikal, spinal jeneratörler ile ilgili olduğu, kortikospinal yolağın etkilenmediği ancak gece subkortikal inhibisyonda etkilenme olduğu düşünülmüştür.

Huzursuz bacaklar sendromunda TKKMS ile yapılan çalışmaları özetlemek gerekirse, ortak görüş HBS'da doğrudan kortikospinal yolağın etkilenmediğidir. Bununla birlikte kortikal sessiz periyod, motor uyarılma eşiği, intrakortikal aktivasyon bulgularının; dopaminerjik tedaviyle ve de gece, gündüz arasında farklı sonuçlar doğurduğu saptanmıştır.

Transkraniyal kortikal manyetik stimulasyon ile soleus kasında soleus MEP-80 yanıtını değerlendiren ilk çalışma Ertekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (6). Bu çalışmada, sağlıklı gönüllülerde TKKMS ile TA kasının hafif kasılması sonucunda soleus kasında primer ve geç yanıtlar kaydetmişlerdir. Soleus primer yanıtın (SPR) kortikospinal yolağın doğrudan aktivasyonu ile olduğunu ve latansının 30ms, geç yanıtın ise latansının 80 ms olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle de bu yanıta soleus MEP-80 de denilmektedir. Bu çalışmada soleus MEP-80 yanıtının ancak serebral korteksin uyarılması, ayağın ılımlı dorsal fleksiyonu ve H refleksinin varlığı ile oluştuğunu göstermişlerdir. Bu yanıtın periferik afferent spinal girdiler ve supraspinal inici etkilerin konverjansı ile olduğu, direkt kortikospinal yolak ile ilgili olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada servikal lezyonu olan hastalarda, MS hastalarında soleus kasında soleus MEP-80 yanıtı değerlendirilmiş ve latansının uzadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak soleus MEP-80 yanıtının spinal bir yanıt olduğu, agonist/antagonist kasın istemli kasılması sonucu ortaya çıktığı ve inici motor yolların gamma motor nöronları aktive etmesi sonucu elde edildiği saptanmıştır.

Suga ve arkadaşlarının (157) yaptığı bir çalışmada da 27 sağlıklı olgu ve 28 hasta (ALS, sensoriomotor nöropati, Parkinson hastalığı) grubunda TKKMS ile soleus kasında soleus MEP-80 yanıtı değerlendirilmiştir. Ertekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde soleus MEP-80 yanıtının doğrudan kortikospinal yolak ile ilgili olmadığı, polisinaptik bir yanıt olduğu, postural kontrole bağlı, TA ve soleus kası arasında agonist antagonist organizasyona bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (157).

Yapılan bu iki araştırmayı göz önüne alarak, çalışmamıza 40 HBS'lu hasta ile 40 sağlıklı kontrolü dahil ettik ve iki grup arasında TKKMS ile soleus kasında soleus MEP-80 yanıt latans değerlerini karşılaştırdık. Hasta ve kontrol grubu içinde, kortikal uyarım sonucu elde edilen MEP yanıtlarını etkileyebileğini düşündüğümüz nörolojik ve/veya sistemik hastalıkları olanları çalışmamıza dahil etmedik. Ayrıca dopaminerjik ajan ve/veya antikonvülzan tedavi kullananların tedavilerini incelemeden 24 saat önce kestik ve tüm olguları aynı zaman dilimi (10:00-15:00) içerisinde değerlendirmeye aldık.

Soleus MEP-80 yanıtını elde edebilmek için koşullardan birisi de Aşil tendon refleksinin varlığı, H refleksinin normal sınırlarda olmasıdır. Huzursuz bacaklar sendromunda yapılan ENG incelemesinde sinir iletim hızları ve amplitüdleri normal sınırlarda gözlenmiştir, bu araştırmalardan biri de Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (158). Bu çalışmada da HBS'lu olgularda sinir iletim hızları ve amplitüdleri normal sınırlarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da soleus H refleksini, sinir iletim hızlarını ve amplitüdlerini değerlendirebilmek amacı ile hasta ve kontrol grubuna ENG incelemesi yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda H refleksleri, sinir iletim hızları normal sınırlarda elde edildi. İki grup arasında H refleksi ve sinir iletim hızlarında istatistiksel açıdan fark gözlenmedi.

Çalışmamızda, hasta grubunda soleus MEP-80 yanıt latansının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda uzadığını saptadık ($p<0.001$). Huzursuz bacaklar sendromlu olgularda soleus MEP-80 yanıt latansı ortalama değeri 96ms (±12.5), kontrol grubunda ise 81.8ms (±3.4) olarak saptandı. Hasta grubunu IRLSSG değerlendirme ölçeğine göre hafif-orta ve şiddetli olmak üzere iki grupta inceledik ve hastalığın şiddeti ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Sonuç olarak şiddetli yakınmaları olan HBS'lu olgularda soleus MEP-80 yanıt latansının yakınmaları hafif-orta şiddette olan gruba göre daha uzun olduğunu gözlemledik. Şiddetli yakınmaları olan grupta soleus MEP-80 yanıt latansı 104,5ms (±8.3), hafif-orta şiddette yakınmaları olan olgularda ise yanıt 83,2ms; şiddetli yakınmaları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda soleus MEP-80 yanıt latansının diğer gruba göre daha uzun olduğunu saptadık ($p<0.001$) .

Huzursuz bacaklar sendromunda yapılan elektrofizyolojik incelemeler (elektrik/manyetik TKKS, TKKS ile çift stimulasyon) ile etiyopatogenezde doğrudan kortikospinal yolağın etkilenmediği ancak spinal nöronların işlevlerinde sorun olduğu subkortikal inhibisyonda etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu elektrofizyolojik bulgulara ek olarak HBS'lu olgularda spinal çıkıcı ve inici uzun halka

refleksle rde ve doğrudan kortikospinal geç etkilerde sorun olduğunu saptadık. Yakınmalarının şiddetli olduğu hasta grubunda soleus MEP-80 yanıt latansının belirgin olarak uzamış olması nedeni ile hem hastalığın tanısını koymada hem de derecesini belirlemede yardımcı tanı yöntemi olarak TKKMS'nun kullanılabileceği sonucuna vardık.

Suga ve arkadaşlarının (157) yaptığı çalışmada sağlıklı olgularda, boy ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda da kontrol ve hasta grubunda boy ve MEP-80 yanıtları incelenmiş ve her iki grup için de boy ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Demir eksikliği ve ferritin düzeyinde düşüklüğün HBS'lu olgularda önemli bir bulgu olduğu bilinmektedir, Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 HBS'lu hastada ferritin düzeyleri ve hastalığın şiddeti karşılaştırılmıştır (159). Hastalığın şiddetini, klinik olarak ve PSG incelemesi ile (uykunun kalitesi, tekrarlayan bacak hareketlerinin varlığı) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada düşük ferritin düzeyi (<50ng/ml) ile hastalığın şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda da benzer bulgulara rastlanıldı, HBS'lu hastaların 24'ünde ferritin normal değerin altında (<50ng/ml), 16'sında ise normal (>50ng/ml) sınırlarda saptandı. Hastalığın şiddeti IRLSSG ölçeğine göre değerlendirildi, ferritin değerleri ve hastalığın şiddeti arasında negatif korelasyon saptandı (r= -0,400).

Hastalığın şiddeti ile soleus MEP-80 yanıt latansının etkilendiğini gözlemlemiştik, buradan yola çıkarak ferritin değerlerinin soleus MEP-80 yanıt latansı üzerindeki etkisini araştırdık. Soleus MEP-80 yanıt latansının hasta grubunda etkilenmiş olması nedeni ile kontrol grubunda da ferritin ve soleus MEP-80 yanıt latansı arasındaki ilişkiyi inceledik. Hasta grubunda ferritin değeri normalin altında olan olgularda ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 97,60ms (±11,24ms), ferritin değeri normal olanlarda ise ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 93,63ms (±14,23) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p=0,257). Kontrol grubunda, ferritin değeri normalin altında olanlarda ortalama soleus MEP-80 yanıt latansı 81,65ms, ferritin değeri normal olanlarda ise soleus MEP-80 yanıt latansı 81,96ms olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda da hasta grubu ile benzer şekilde ferritin değerleri ile soleus MEP-80 yanıt latansı arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Ancak istatiksel açıdan fark olmamasına rağmen, hasta grubunda ferritin değeri normal sınırlarda olanlar ile normalin altında olanlarda; soleus MEP-80 yanıtının latans değerindeki farkın kontrol grubuna göre daha belirgin olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak HBS'da yapılan çalışmaların en önemli amacı; etiyopatogenezi aydınlatabilmek, objektif bir tanı kriteri saptayabilmek, hastalığın şiddetini belirleyebilmektir. Soleus MEP-80 yanıtının latans değerindeki değişiklikler ile bu koşulların sağlandığını düşünmekteyiz. Uygulaması kolay, ucuz, kısa sürede sonuç verebilen bu yöntemle hekimlerin; günlük pratikte hastalığın tanısını koymada, hastalığın şiddetini objektif olarak belirleyerek tedavi yaklaşımını düzenlemede zorluk çekmeyeceklerini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR:

- Huzursuz bacaklar sendromunda soleus MEP-80 yanıt latansının kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptandı. Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.
- Hasta grubunda yakınmaları şiddetli olanlarda soleus MEP-80 yanıt latansının, yakınmaları daha hafif olan hastalara göre daha uzun olduğu gözlemlendi ve bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.
- Ferritin değerleri ve hastalığın şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.
- Ferritin değerlerinin hasta grubu ve kontrol grubunda MEP-80 yanıtı üzerindeki etkileri araştırıldı ancak ferritin değeri ve MEP-80 yanıtı arasında ilişki saptanamadı.
- Soleus MEP-80 yanıt latansının boy ile ilişkili olup olmadığı hasta ve kontrol grubunda araştırıldı, ancak herhangi bir bağ saptanmadı.

ÇALIŞMANIN GETİRİLERİ

- Çalışmamızda, HBS'lu olgularda TKKMS ile soleus MEP-80 yanıtının latans değerindeki değişiklikler incelendi, literatürde yapılmış olan benzer bir çalışma olmaması nedeni ile özgün bir çalışmadır.
- Soleus MEP-80 yanıt latansının, hasta grubunda daha uzun olması, hastalığın şiddeti ile korele olması nedeni ile HBS'da etiyopatogenezi aydınlatmada yeri büyüktür. Bu nedenle elde ettiğimiz veri oldukça değerlidir.

ÇALIŞMANIN SINIRLIKLARI

- Hastaların tedavileri işlemden 24 saat önce kesildi. Dopamin agonistlerinin uzun dönem etkisi göz ardı edildi, tedavi daha önceden kesilebilirdi.

- Huzursuz bacaklar sendromunun sirkadyen özellik gösterdiği özellikle akşam saatlerinden sonra gece yakınmalarının belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Bu nedenle inceleme daha geç saatlerde veya sabah ve akşam olarak günde iki defa yapılabilirdi.
- Hastalara PSG tetkiki yapılabilirdi ancak, hastalığın tanısının klinik ile konuluyor olması nedeni ile ek inceleme olarak PSG'ye ihtiyaç duyulmadı.

Kaynaklar:

1. Maurice M, Ohayon A, Ruth O'Hara B et al. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. Sleep Med Rev 2011;16:283-295.
2. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003;61:1562-1569.
3. Merton PA, Morton HB.Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 1980;285:227.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL.Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985;1:1106-1107.
5. Rie S, Shozo T, Takayuki T et al. The soleus late response elicited by transkranial magnetik stimulation reflects agonist-antagonist postural adjustment in the lower limbs. Clinical Neurophysiology 2001;112:2300-2311.
6. Ertekin C,Ertas M, Efendi H. A stable late soleus EMG response elicited by cortical stimulation duringvoluntary ankle dorsiflexion. Electroencephalography and clinical neurophysiology 1995;97:275-283.
7. Connor JR, Wang XS, Allen RP et al.Altered dopaminergic profile in putamen and substansia nigra in restless legs syndrome. Brain 2009;132:2403-2412.
8. Synder AM, Wang X, Patton SM et al. Mitochondrial ferritin in substansia nigra in restless legs syndrome. J Neuropthol Exp Neurol 2009;68:1193-1199.
9. Kemlink D, Polo O, Frauscher B et al. Replication of restless legs syndrome loci in three Europan Populations. J Med Genet 2009; 84:134-8.
10. Young JE, Villarino J, Lin SC et al.Clinical and genetic description of family with a high prevelance of autosomal dominant restless legs syndrome. Mayo Clin 2009;84:134-138.
11. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chomosome 19p13. Neurogenetics 2008; 9:75-82.
12. Mathias RA, Hening W, Washburn M et al. Segregation analysis of restless legs syndrome: Possible evidence for major gene in family study using blinded diagnosis. Hum Hered 2006; 62:157-164.
13. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B et al. Periodic limb movements in sleep:State dependent excitability of the spinal fleksor reflex. Neurol 2000;54:1609-1616.
14. Ekbom KA. Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand 1945;158:1-123.
15. Walters AS, Toward A. Better definition of the restless legs syndrome. The İnternational Restless legs syndrome study group. Mov Disord 1995;10:634-642.
16. Allen RP, Picchetti D, Henning WA et al. Restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National institutes o health; international Restless Legs Syndrome study group. Sleep Med 2003;4:101-119.
17. Horvart J, Landis T, Restless arms. Lancet 2008;8:116-121.
18. Chabli A, Michaud M. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome.Eur Neurol 2000;67:1143-49.
19. Waldinger MD, Venema PL, Van G. Successful transcutaneus electrical nerve stimulation in two women with restless genital syndrome: the role of adelta- and c-nerve fibres. J Sex Med 2009;67:115-122.

20. Waldinger MD, Lint GJ. New insights into restless genital syndrome. J Sex Med 2009;6:2778-2787.
21. Waldinger, MD, Schweitzer DH. Persistent genital arousal disorder in 18 Dutch women. J Sex Med 2009;6:482-497.
22. Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye D. Restless abdomen: a phenotypic variant restless legs syndrome. Neurology 2001; 88:1283-1286.
23. Buchfuhrer MJ.Restless legs syndrome with expansion of sympoms to the face. Sleep Med 2008;98:188-190.
24. Baier PC, Trenkwalder C. Circadian variation in restless legs syndrome. Sleep Med 2007;8:645-650.
25. Michaud M, Dumont MS.Circadian rhythm of restless legs syndrome: Relationship with biological markers. Ann Neurol 2004;55:372-80.
26. Garcia-Borreguero A, Lorossa D, de la Llave Y. Circadian aspects in the pathophysiology of the restless legs syndrome. Sleep Med 2002; 65:17-21.
27. Hanson M, Honour M, Singleton A et al. Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender, and severity features. J Neurol 2004;251:1398–1401.
28. Allen RP, La Buda MC, Becker P et al. Family history study of the restless legs syndrome. Sleep Med 2002;45:1167-1174.
29. Dantas F, Medeiros J, Farias K et al. Restless legs syndrome in institutionalized elderly. Arquivos de Neuro-Psiquiatri 2002; 66:328–330.
30. Yee B, Killick R, Wang K. Restless legs syndrome. 2009;38:296–300.
31. Birinyi PV, Allen RP, Hening W et al. Undiagnosed individuals with first-degree relatives with restless legs syndrome have increased periodic limb movements. Sleep Med 2006;7:480-485.
32. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982;39:739.
33. Birinyi PV, Allen RP, Lesage Set al. Investigation into the correlation between sensation and leg movement in restless legs syndrome. Mov Disord 2005;20:1097-103.
34. Earley CJ, Allen RP, Hening W. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. Handb Clin Neurol 2011;99:913-948.
35. Wetter TC, Pollmacher T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. J Neurol 1997;244:37-45.
36. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. Neurol Clin 2009;14:629-650.
37. Zucconi M, Ferri R, Allen R et al. International Restless Legs Study Group. The Official World Assosiation of Sleep Medicine standards for recording and scoring periodic leg movement in sleep and wakefullness developed in collabration with a task force from the International Restless Legs Study Group. Sleep Med 2006;7:175-183.
38. Allen RP, Dean T, Early CJ. Effects of rest-duration time of day and their interaction on periodic leg movements while awake in RLS. Sleep Med 2005;6:429-434.
39. Montplaisir J, Boucher S, Nicholas A. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord 1998;13:324-329.
40. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome Sleep Med 2002;4:121-132.

41. Ludger G, Leissner L, Hedner J.Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study of intravenous iron sucrose and placebo treatment of RLS. MovDisord 2009;456:1445-1452.
42. Wang J, O Reilly, Venkataraman B. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low normal ferritin: a randomized double- blind placebo controlled study. Sleep Med 2009;10:973-975.
43. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathopysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev 2007;12:101-112.
44. Picchietti D. Is iron deficiency an underlying cause of pediatric restless legs syndrome and of attention-deficit/ hyperactivity disorder? Sleep Med 2007;8:693-694.
45. Telarovic S, Reija M, Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. Eur Neurol 2007; 58:166-169.
46. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. American Journal of Kidney Disorders 2004; 43:900–909.
47. Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-realted quality of life and laboratory-Data analysis. Clin Nephrol 2002;66:440–446.
48. De Santo, Perna A, Di Iorio BR et al. Sleep disorders in kidney disease. Minerva Urol Nefrol 2010; 62:11-28.
49. Takaki J, Nishi T, Nangaku M et al.Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. American Journey of Kidney Diseases 2003;41:833–839.
50. Azar SA, Hatefi R, Talebi M. Evaluation of effect of renal transplantation in treatment of restless legs syndrome. Transplant Proc 2007; 39:1132–1133.
51. Molnar MZ,Novak M, Musci I.Sleep disorders and quality of life in renal transplant recipients. Int Urol Nephrol 2009;41:373-382.
52. Enomoto M, Inoue Y, Namba K. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. Mov Disord 2008;23:811-816.
53. Gemignani F, Brindani F, Vitetta F. Restless Legs Syndrome and painful neuropathy-retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? Pain Med 2009;10:1481-1486.
54. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy. Neurol 2009;72:955-960.
55. Gemignani, F,Brindani F,Marbini A. Restless legs syndrome and diabetic neuropathy. Sleep 2008;31:307.
56. Gemignani F, Brindani F. Restless legs syndrome associated with peripheral neuropathy.Eur J Neur 2007;14:e9-e10.
57. Gemignani, F, Brindani F,Vitetta F. Restless legs synrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy.JPeriph Neur Syst 2007;12:50-53.
58. Facco FL, Kramer J,Ho KH. Sleep disturbances in pregnancy. Obstet Gynecol 2010;115:77-83.
59. Hensly JG. Leg cramps and restless legs syndrome in Pregnancy. J Midwifery Womens Health 2009;54:211-218.

60. Ismailoğulları S, Ozturk A, Mazicioglu M. Restless legs Syndrome and pregnancy in Kayseri, Türkiye: A hospital based survey. Sleep and biological Rythms 2010;58:112-116.
61. Dzaja A, Wehrle R, Lancel M. Eleveted eustrodiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. Sleep 2009;32:169-74.
62. Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. Predictors of restless legs syndrome in pregnancy: hospital based cross sectional survey from Pakistan. Sleep Med 2009;10:676-678.
63. Tunc T,Karadag YS, Dogulu F. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. Mov Disord 2007;22:627-631.
64. Taylor-Gjevra JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in rheumatoid arthritis patient cohort. J Clin Rheumatol 2009;15:112-115.
65. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J. Sleep disturbances in patients with primary Sjogren's syndrome. BrJ Rheumotol 1993;32:1072-1076.
66. Stehlik R, Arvidson L,Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. Eur Neurol 2009;61:107-111.
67. Leonard B, Weinstock MD, Brian P et al. Crohn's Disease is Associated with Restless Legs Syndrome. Inflamm Bowel Dis 2010;16:275–279.
68. Van Eeghen AM, Numis AI, Staley BA et al. Characterizing sleep disorders of adults with tuberous sclerosis complex: A questionnaire-based study and review.Epilepsy Behav 2011;20:68-74.
69. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson disease: a case controlled study. Mov Disord 2003;45:115-119.
70. Lee Je, Shin HW, Kim KS et al.Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with parkinson disease. Mov Disord 2009;39:115-121.
71. Lang AE.Restless legs syndrome and Parkinson disease: insights into pathophysiology. Clin Neuropharmacology 1987;47:73-79.
72. Tan EK, Lum SY, Wong MC.Restless legs syndrome in Parkinson disease. J Neurol Sci 2002;31:92-97.
73. Ondo WG, Vuong KD, Janckovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndorme. Arch Neurol2002;15:76-82.
74. Aydar G., Kurt S, Karaer Unaldı H et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis.Eur Neurol 2011;45:36-43.
75. Auger J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. Neurology2005;65:1652–1653.
76. Manconi M, Fabbrini E,Bonanni E et al.High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2007;17:534–539.
77. Moreira NCV, Damasceno RS, Medeiros CA et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients.Braz J Med Biol Res 2008;41:932-937.
78. Manconi L, Strambi F,Filippi M et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: The REMS Study. Sleep 2008;31:944–952.
79. James H, Bernheimer M. Restless legs syndrome presenting as an acute exacerbation of Multiple Sclerosis. Mult Scler Int 2011;2011:872-878.
80. Mancon M, Rocca MA,Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage multiple sclerosis 2008;14:86–93.

81. Picchietti D, Allen RP, Walters AS et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents the Peds REST study. Pediatrics 2007;120:253-266.
82. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005;165:1286-1292.
83. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. Neurology 2000;54:1064-1068.
84. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C et al. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population. J Neurol 2002;249:1195-1199.
85. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limbmovement disorder in the general population. J Psychosom Res 2002;53:547-554.
86. BergerK, LuedemannJ, Trenkwalder C et al. Sex andthe riskof restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004;164:196-202.
87. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M et al. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. Mov Disord 2008;23:2363-2369.
88. Chen NH, Chuang LP, Yang CT et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. Psychiatry Clin Neurosci 2010;64:170-178.
89. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H et al. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:226-230.
90. Tasdemir M, Erdogan H, Börü UT 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;11:82-86.
91. Erer S, Karli N, Zarifoglu M 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;57:729-733.
92. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. Dev Med Child Neurol 2011;53:40-47.
93. Astrakas LG, Konitsiotis S, Margariti P et al. T2 relxometry and fMRI of the brain in late onset restless legs syndrome. Neurology 2008;71:911-916.
94. Pappas SS, Behrouz B, Janis KL et al. Lack of D2 receptor mediated regulation of dopamine synthesis in A11 diencephalospinal neurons in male and female mice. Brain Res 2008;1214:1-10.
95. Ondo WG,He Y, Rajasekaran S et al. Clinical correlates 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: possible model forrestless legs syndrome. Mov Disord 2000;15:154-158.
96. Early CJ, Allen RP, Connor JR et al.The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. Sleep Med 2009;10:1155-1157.
97. Aksu M, Bara-Jımenez W.State dependent excitability changes of spinal fleksor reflex in patients with restless legs syndrome secondary to chronic renal failure. Sleep Med 2002;3:427-430.
98. Early CJ, Connor JR, Beard JL et al. Ferritin levels in cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. Sleep 2005;28:1069-1075.
99. Early CJ, Connor JR, Beard JL et al. Abnormal CSF concentration of ferritin and transferin in restless legs syndrome. Neurol 2000;54:1698-1700.

100. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al. Medical advisory board of the restless legs syndrome foundation. An algorithm for the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc 2004;79:916-922.
101. Akpınar S. Restles legs syndrome teratment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987;10:69-79.
102. Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C et al. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. Parkinsonism Relat Disord 2000;7:21–25.
103. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. Restless legs syndrome. Am Fam Physician 2008;78:235–240.
104. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. Curr Opin Neurol 2010;23:401–406.
105. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G et al. 2-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. Sleep Med 2007;8:742–752.
106. Telstad W, Sorensen O, Larsen S et al. Treatment of restless legs syndrome with carbamazapine: a double blind study. Br Med J 1984;288:444-446.
107. Lundvall O, Abom PE, Holm R et al. Carbamezapine in restless legs syndrome. A controlled pilot study. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:323-324.
108. Jimenez-Trevino L. Oxcarbazepine treatment of restless legs syndrome: three case reports. Clin Neuropharm 2009;32:169-170.
109. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la LlaveY et al.Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study. Neurology 2002;59:1573-1579.
110. Happe S, Sauter C, Klösch G et al.Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. Neuropsychobiology 2003;48:82–86.
111. Happe S, Klosch G, Saletu B et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. Neurology 2000;57:1717–1719.
112. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD):acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:1453–1461.
113. Boghen D, Lamothe L, Elie R et al. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. Can J Neurol Sci 1986;13:245–247.
114. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M et al. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. Acta Neurol Scand 1984;69:428–430.
115. Tollefson G,Erdman C.Triazolam in the restless legs syndrome. J Clin Psychopharmocol 1985;5:361-362.
116. Sandyk R, Bamford CR, Gillman MA. Opiates in the restless legs syndrome. Int J Neurosci 1987;36:99-104.
117. Milner-Brown SH, Girvin JP, Brown WF.The effects of motor cortical stimulation on the excitability of spinal motoneurons in man. Can J Neurol Sci 1975;2:245-253.
118. Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation.Neurophysiological applications and safety. Brain Cogn 2002;50:366-386.
119. Wassermann E. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1-16.

120. Tan O, Tarhan N, Coban A et al. Antidepressant effect of 58 sessions of rTMS in a pregnant woman with recurrent major depressive disorder. A case report. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry 2008;10:69-71.
121. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy. A case report.J Clin Psychiatry 1999;60:50-52.
122. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol 1993;471:501-519.
123. Chen R, Tam A, Bütefisch C et al.Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex.J Neurolophysiol 1998;80:2870-2881.
124. Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S et al. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. Exp Brain Res 2002;143:240-248.
125. Ertekin C, Santral ve Periferik EMG, İzmir 2006, 633-709.
126. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC et al.Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. J Physiol 1996;496:873-881.
127. Kim YH, You SH, Ko MH et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. Stroke 2006;37:1471–1476.
128. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand 2010;121:30–37.
129. Chang WH, Kim YH, Bang OY et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. J Rehabil Med 2010;42:758 –764.
130. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B et al. Effects of lowfrequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. Clin Neurophysiol 2000;111:1002–1007.
131. Kobayashi M, Hutchinson S, Theoret H et al.Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. Neurology 2004;62:91–98.
132. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. Neurology 2007;68:484–488.
133. Ameli M, Grefkes C, Kemper F et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. Ann Neurol 2009;66:298–309.
134. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP et al. esia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. Neurology 1994;44:892-898.
135. Padberg F, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? CNS Drugs 2003;17:383-403.
136. Wassermann EM, Lisanby SH.Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. Clin Neurophysiol 2001;112:1367-1377.
137. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. Biol Psychiatry 2000;47:314-324.

138. Matheson SL, Green MJ, Loo C. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitivetranscranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. Schizoph Res 2010;118:201-210.
139. Hansen PE, Videbech P, Clemmensen K.Repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on antidepressant treatment. The applicability of the method in a clinical setting. Nord J Psychiatri 2004;58:455-457.
140. Sammut R, Thickbroom GW, Wilson SA et al.The origin of the soleus late response evoked by magnetic stimulation of human motor cortex. Electroencep Clin Neurophsyol 1995;97:164-168.
141. Valls-Solé J, Alvarez R, Tolosa ES. Responses of the soleus muscle to transcranial magnetic stimulation. Electroencep Clin Neurophsyol 1994;93:421-427.
142. Tomomi K,Katsuya O,Rie S et al. Altered soleus responses to magnetic stimulation in pure cerebellar ataxia. Clinical Neurophysiology 2007;118:1198–1203.
143. Winkelmann J,Polo O,Provini F et al. Genetics of restless legs syndrome: State-of-the-art and future directions. Mov Disord 2007;18:449-458.
144. Wetter TC, Polmacher T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. J Neurol 1997;244:37-45.
145. Karatas M.Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. Neurologist 2007;13:294-301.
146. Michaud M,Paghuet J,Lavigne G.Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Eur Neurol 2002;48:108-113.
147. Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri MH. Age-at-onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. Sleep Med 2007;9:54-59.
148. Michaud M, Poirier G, Lavigne G et al.Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. Sleep Med 2001;2:317-321.
149. Yeh P,Walters A, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. Sleep breath 2011:67:115-123.
150. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev 2007; 12:101-12.
151. Pereira J, Pradella-Hallinan M. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. Clinic 2010;65:547-554.
152. Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR.Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. eurology.1999;53:1201-1205.
153. Tergau F,Wisher S,Pulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. Neurology 1999;52:1060-1063.
154. Quatrale R, Manconi M, Gastaldo E. Neurophysiological study of corticomotor pathways in restless legs syndrome. Clinical Neurophysiology 2003;114:1638-1645.
155. Kütükçü Y, Doğruer E,Yetkin S et al.Evaluation of periodic leg movements and associated transcranial magnetic stimulation parameters in restless legs syndrome. Muscle Nerve 2006;33:133–137.
156. Gündüz A, Adatepe U,Kızıltan ME et al. Circadian changes in cortical excitability in restless legs syndrome. Journal of the Neurological Sciences 2012;316:122–125.

157. Suga R,Tobimatsu S,Taniwaki T.The soleus late response elicited by transcranial magnetic stimulation reflects agonist-antagonist postural adjustment in the lower limbs. Clinical Neurophysiology 2001;112:2300-2311.
158. Yüksel G, Varlıbaş F, Karlıkaya G et al.Huzursuz BacakSendromu: Klinik ve Demografik Değerlendirme. ParkinsonHast Hareket Boz Der 2006;9:94-103.
159. Sun ER,Chen CA, Ho G. Iron and restless legs syndrome. Sleep medicine 1998;21:371-377.