

AYŞENUR ÖNALAN

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015



**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**BEHÇET VE MULTİPL SKLEROZ HASTALIKLARINDA
HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU: SIKLIK, İLİŞKİLİ
OLDUĞU DURUMLAR, KLİNİK ÖZELLİKLER**

DR. AYŞENUR ÖNALAN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ZELİHA MATUR

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2015

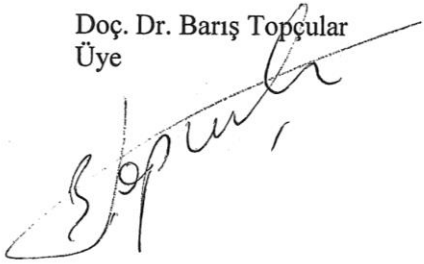
TEZ ONAYI

24 Şubat 2015

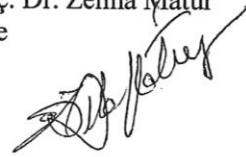
Uzmanlık Eğitimi Tez Jürisi Tutanağı

Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ayşenur Önalın "BEHÇET VE MULTİPL SKLEROZ HASTALIKLARINDA HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU: SIKLIK, İLİŞKİLİ OLDUĞU DURUMLAR, KLİNİK ÖZELLİKLER" konulu uzmanlık tezini savunmuş ve aday; jüri tarafından başarılı bulunmuştur.

Doç. Dr. Barış Topçular
Üye



Doç. Dr. Zeliha Matur
Üye



Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE
Üye



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Ayşenur ÖNALAN



TEŞEKKÜR

Bütün zorluklara rağmen eğitimimiz için elinden gelen çabayı esirgemeyen, engin bilgisi ve hastalara yaklaşımı ile nörolojiye farklı açıdan bakmamı sağlayan, kişiliğine ve zerafetine hayran kaldığım değerli hocam Gülşen Akman Demir'e,

Bilgisi ve pratikliği ile en yorgun zamanlarda dahi hasta bakmayı keyifli hale getiren, eğitimimde büyük emekleri olan, destek ve güvenini her daim hissettiğim Ana Bilim Dalı Başkan'ım Doç.Dr.Bariş Topçular'a,

Tezimin her aşamasında bizzat yanımda bulunan, umutsuzluğa kapıldığım anlarda ışığım ve yol göstericim olan, bilgisi, sabrı, insana verdiği değer ve hoşgörüsü ile örnek aldığım kanatsız meleğim, Doç.Dr. Zeliha Matur'a,

Hastaneye ilk geldiğim gün gülümsemesi ile içimi rahatlatan, sevgi ve saygı çerçevesi içinde çalışmaktan büyük keyif aldığım, canım ablam Yard.Doç.Dr.Özlem Güngör Tuncer'e,

Pratik yaklaşımları ile zamanın değerini öğreten, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. Burcu Altunrende ve Doç.Dr.Ebru Altındağ'a,

İnsanların seçimleri ile varolduğu gerçeğini en acil ve zorlu anlarımda hissettiren, kendi hocalarım kadar emekleri geçen, başta değerli hocam Prof.Dr.Talat Kırış olmak üzere Doç.Dr. Mustafa Kemal Hamamcıoğlu, Op.Dr. Selhan Karadereler ve canım ablam Yard.Doç.Dr Burcu Göker'e,

Hayır sözcüğü literatüründe yer almayan, çalışkanlığı ve azmi ile örnek aldığım, yardım ve desteklerinden ötürü kendimi her zaman borçlu hissettiğim dostum, hocam Yard.Doç.Dr.Sadık Server'e,

Asistanlığım süresince güleryüzlerini esirgemeyen dostlarım Ahmet Yabalak, Meryem Koçarlan, Bengü Kırççek, Büşra Zahmacıoğlu, Emrah Polat'a,

Tez hastalarının bulunması ve anketlerinde yardımcı olan Münevver Pehlivan Hemşire'ye, hastaların takip dosyalarına ulaşmama izin veren ve yardımcı olan Doç. Dr. Murat Kürtüncü ve tüm İTF Nöroloji MS biriminine,

Duygularımı anlatmak için kelimelerin kifayetsiz kaldığını bildiğim canım ailem ve hayatımın anlamına

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HUZURSUZ BACAklar SENDROMU	3
2.1.1. Genel Bilgiler	3
2.1.2. Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2.1. <i>Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2003 tanı kriterleri (5)</i>	6
Tablo 2.2. <i>Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2012 Tanı Kriterleri (5)</i>	7
2.1.3. Epidemiyoloji	8
2.1.4. Etiyopatogenez:	9
2.2. BEHÇET HASTALIĞI VE NÖRO-BEHÇET SENDROMU	11
2.2.1. Genel Bilgiler	11
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Etiyopatogenez	13
2.2.4. Tanı Kriterleri.....	13
2.3. MULTİPL SKLEROZ	16
2.3.1. Genel Bilgiler	16

2.3.2. Tanı Kriterleri.....	17
2.3.3. Epidemiyoloji.....	18
2.3.4. Etiyopatogenez.....	19
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</u>	<u>22</u>
<u>4. BULGULAR.....</u>	<u>25</u>
4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HBS GÖRÜLME SIKLIKLARI.....	25
4.2. ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ VE HBS İLİŞKİSİ.....	28
4.3. HBS ÖZELLİKLERİ.....	30
4.3.1. Behçet Hastalığı Hasta Grubu.....	30
4.3.2. MS Hasta Grubu.....	31
4.3.3. Kontrol Grubu.....	33
4.4. MUAYENE BULGULARI İLE HBS ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	34
4.4.1. Behçet Hasta Grubu.....	34
4.4.2. MS Hasta Grubu.....	35
4.5. MR BULGULARI VE HBS İLE İLİŞKİSİ.....	36
<u>5. TARTIŞMA.....</u>	<u>38</u>
<u>6. KAYNAKLAR.....</u>	<u>44</u>
<u>FORMLAR.....</u>	<u>54</u>
EK 1: HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU TANIMLAMA FORMU.....	54
EK 2: TANIMLAYICI VE DESTEKLEYİCİ SORULAR.....	54
EK 3: ULUSLARARASI HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU ÇALIŞMA GRUBU(UHBSÇG) ŞİDDET DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:.....	55
EK 4: NÖRO-BEHÇET ÖZÜRLÜLÜK SKALASI.....	56
EK 5: EDSS ÖLÇEĞİ.....	57
<u>ETİK KURUL KARARI.....</u>	<u>60</u>
<u>ÖZGEÇMİŞ.....</u>	<u>62</u>

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. <i>Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2003 tanı kriterleri</i>	6
Tablo 2.2. <i>Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2012 Tanı Kriterleri</i>	7
Tablo 2.3. <i>Huzursuz Bacaklar Sendromu Prevelansı ve Semptomların Şiddeti</i>	8
Tablo 2.4. <i>Türkiye’de Huzursuz Bacaklar Sendromu Prevelansı</i>	9
Tablo 2.5. <i>Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri</i>	14
Tablo 4.1. <i>Çalışmaya alınan bireylerin bazı demografik özellikleri</i>	25
Tablo 4.2. <i>Behçet hastalarında huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği</i>	31
Tablo 4.3. <i>MS hastalarında huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği</i>	32
Tablo 4.4. <i>Kontrol grubu huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği</i>	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sekonder huzursuz bacaklar (HBS) sendromu nedenleri	4
Şekil 2.2. Behçet hastalığı klinik bulguları	12
Şekil 2.3. Behçet hastalığında deri lezyonları sıklığı.....	12
Şekil 2.4. Multipl skleroz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı kriterleri.....	18
Şekil 2.5. Multipl skleroz prevalansı	19
Şekil 2.6. Multipl sklerozda inflamasyon süreci.....	20
Şekil 2.7. Multipl skleroz patolojisinde rol oynayan temel hücreler ve doku zedelenme mekanizmaları	21
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda huzursuz bacaklar sendromu (HBS) görülme sıklıkları.....	26
Şekil 4.2. Behçet Hastalarında Nöro-Behçet ve HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı.....	27
Şekil 4.3. MS Hastalarında MS tipi ve HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	28
Şekil 4.4. Normal kontrol grubunda HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	28
Şekil 4.5. Çalışmaya alınan bireylerin eşlik eden diğer hastalıklarının dağılımı.....	29
Şekil 4.6. Behçet hastalarında “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı. 30	
Şekil 4.7. MS hastalarında “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı	32
Şekil 4.8. Kontrol grubu “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı	34
Şekil 4.9. Nöro-Behçet hastalarında özürlülük skoru dağılımı	35
Şekil 4.10. Multipl skleroz hastalarında özürlülük skoru dağılımı	35
Şekil 4.11. Nöro-Behçet sendromu olan hastalarında MRG lezyonların dağılımı	36
Şekil 4.12. Multipl skleroz hastalarında MRG lezyonların dağılımı	37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BH	: Behçet Hastalığı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
D2	: Dopamin 2
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
HT	: Hipertansiyon
HBS	: Huzursuz Bacaklar Sendromu
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
OKB	: Oligoklonal band
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
PET	: Pozisyon emisyon tomografisi (positron emission tomography)
PSG	: Polisomnografi
RA	: Romatoid artrit
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SLE	: Sistemik lupus eritematozus

ÖZET

Önalın A. Behçet ve Multipl Skleroz Hastalıklarında Huzursuz Bacaklar Sendromu: Sıklık, İlişkili Olduğu Durumlar, Klinik Özellikler. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2015.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS); bacaklarda dayanılmaz hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, akşam ve gece saatlerinde istirahat etmekle kötüleşen sensörimotor bir hastalıktır. Hastalığın tanısını koyacak herhangi bir tetkik olmayıp klinisyenin değerlendirmesi ve geliştirilen tanı ölçütlerine göre konulmaktadır. Bu çalışmada Behçet Hastalığı (BH), Nöro-Behçet sendromu ve Multipl Sklerozda (MS) HBS sıklığı ve özellikleri araştırılmıştır.

Poliklinikten takipli 96 BH (yaş ortalaması 39,9±11,8; 51'i erkek), 97 MS (yaş ortalaması 34,97±4,1; 24'ü erkek) hastası ardışık olarak onamları alındıktan sonra çalışmaya alındı. Bu iki gruba benzer yaş ve cins dağılımı gösteren, bilinen periferik ve santral sinir sistemi hastalığı olmayan 100 kişiyle (yaş ortalaması 36,18±11,10; 46'sı erkek) kontrol grubu oluşturuldu. Demografik bilgiler, öz ve soygeçmiş özellikleri sorgunlandı, nörolojik muayeneleri yapıldı, HBS tanı kriterleri sorgulandı. HBS'si olanlarda HBS'nin özellikleri ve şiddeti değerlendirildi. BH ve MS hastaların klinik ve görüntüleme bulguları dosyalarından derlendi. HBS, en sık MS grubunda (%22,8) ve Nöro-Behçet (%22) gruplarında olup kontrol grubuyla (%10) kıyaslandığında anlamlı fark bulundu (sırayla p değerleri 0,004 ve 0,029). Nöro-Behçet'i olmayan BH'larda ise HBS oranı (%10,9) kontrol grubundakine yakındı. Özürlülüğü daha az olan MS hasta grubunda HBS daha sıkı. Demir eksikliği anemisi MS grubunda en sık (p=0,008) olmakla birlikte bu grupta HBS ile korelasyonu yoktu. Behçet hastalarında ise HBS ile demir eksikliği anemisi arasındaki korelasyon anlamlı düzeydeydi (p=0,004). HBS semptomları MS grubunda en ağırdı. MS grubunda uyku bozukluğu daha fazla ve bu hastaların uykuya dalma süreleri daha uzundu. Stres tüm gruplarda HBS'yi arttıran faktör olmakla birlikte MS grubunda en fazlaydı (p=0,011). Hem MS hem de Nöro-Behçet grubunda MR lezyonlarının dağılımı ile HBS arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Her tür nöropati, miyelinopati ve Parkinson Hastalığı başta olmak üzere HBS'nin periferik ve santral sinir sistemini etkileyen hastalıklara eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu çalışmada MS ve Nöro-Behçet Sendromunun da HBS için hem bir risk faktörü oluşturduğu hem de semptomların daha ağır seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, Behçet Hastalığı, Nöro-Behçet Sendromu, Multipl Skleroz

ABSTRACT

Önalın A. Restless Legs Syndrome in Patients with Behcet's Disease and Multiple Sclerosis: Prevalence, Associated Conditions, Clinical Features. Dissertation for Specialty in Medicine. İstanbul, 2015.

The restless legs syndrome is a sensorimotor disorder characterized by irresistible urge to move one's legs, which further deteriorates at night and the evening hours during rest. There is no testing method to diagnose this condition, and the diagnosis is based on assessment of the clinician and use of diagnostic criteria. The present study investigated the prevalence and characteristics of RLS in patients with Behcet's Disease (BD), Neuro-Behcet's Disease, and Multiple Sclerosis (MS).

A total of 96 consecutive patients with BD (mean age 39.9 ± 11.8 ; 51 males) and 97 patients with MS (mean age 34.97 ± 4.1 ; 24 males) followed in the outpatient clinic were included in the study after an informed consent was obtained from the patients. Age- and gender-matched 100 subjects without a known peripheral or central nervous system disorder were included in the control group (the mean age was 36.18 ± 11.10 ; 46 males). Demographic features, past medical history of family history were questioned, and all patients underwent neurological examination. The patients were evaluated for the presence of diagnostic criteria for RLS. The characteristics and the severity of RLS were evaluated in patients with RLS. The clinical and radiological findings of patients with BD and MS were retrieved from the medical charts. RLS was most prevalent in MS (22.8%) and Neuro-Behcet (22%) groups compared to the control group (10%) ($p = 0.004$ and 0.029 , respectively). The prevalence of RLS in patients with BD without Neuro-Behcet's disease was close to the prevalence in the control group (10.9%). The prevalence of RLS was higher in patients with MS, which is associated with less disability. Although iron deficiency anemia was the most prevalent in the MS group ($p=0.008$), there was no correlation with RLS in this group. In patients with Behcet's disease, there was a significant correlation between iron deficiency anemia and RLS ($p=0.004$). The most severe RLS symptoms were observed in the MS group. The rate of sleep disorders was higher and the sleep onset latency was longer in the MS group. Although stress appeared to be a factor worsening RLS in all groups, the prevalence was higher in the MS group ($p=0.011$). There was no correlation between the distribution of MR lesions and RLS in both MS and Neuro-Behcet groups.

It is well established that RLS can accompany disorders affecting peripheral and central nervous system such as all types of neuropathy, myelinopathy, and Parkinson's disease. The present study showed that MS and Neuro-Behcet's disease are a risk factors for RLS, and these conditions are associated with more severe symptoms.

Key Words: Restless Legs Syndrome, Behçet Disease, Nöro-Behçet Disease, Multiple Sclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS); akşam saatleri ve geceleri istirahat halinde ortaya çıkan, eekstremiteleri hareket ettirmek ile azalan, özellikle bacaklarda belirgin hoş gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi v.b.) hissedildiği, sensorimotor bir bozukluktur.

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayanmaktadır. Hastalığın tanısına yönelik herhangi bir laboratuvar tetkiki ya da biyolojik bir belirteç yoktur. Kesin tanı Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSSG) tarafından 1995 yılında geliştirilen, aynı grup tarafından 2003 ve 2012 yıllarında tekrar düzenlenen kriterlere uygun bulunmasına dayanılarak konulmaktadır.

Etiyolojisine göre HBS primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer (idiopatik HBS, sıklıkla ailevidir) olan formda hastalık başlangıç yaşı daha erken ve genelde 40 yaş altındadır. Sekonder sebepler arasında demir eksikliği anemisi, gebelik, kronik böbrek yetersizliği-üremi, periferik nöropatiler, multipl skleroz (MS), bazı romatolojik hastalıklar (romatiod artrit, Behçet/Nöro-Behçet hastalığı, Sjögren sendromu), spinoserebellar ataksi, tiroid fonksiyon bozuklukları sayılabilir.

HBS'nin sebepleri halen tam olarak anlaşılammakla birlikte patogenezinde dopaminerjik mekanizmaların yer aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Dopaminerjik patolojiyi destekleyen en güçlü delil ise dopamin agonistleri ile tedaviden hastaların yüksek oranda fayda görmesidir. Ayrıca HBS'li hastaların beyin-omurilik sıvılarında kontrol gruplarına göre ferritin oranının düşük, transferin oranının yüksek bulunması; beyinde demir seviyesinin azalması sonucu dopaminerjik disfonksiyon geliştiği ve semptomların bundan kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. Multipl skleroz, sirengomyeli ve Behçet hastalığında (BH) özellikle spinal kordu tutan lezyonlarda spinal nöronal eksitabiliteye bağlı olarak hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Bugüne kadar MS ve Behçet hastalığında HBS birlikteliği üzerine sınırlı sayıda araştırma yapılmış, HBS sıklığının her iki hastalıkta da, normal popülasyona göre arttığı bildirilmiştir. Her iki hastalıkta farklı mekanizmalar öne sürülmüş ancak netlik kazanmamıştır.

HBS'de kortikal ve santral motor yollarda eksitabilite artışı ve dopamin agonistleri ile

eksitabilite artışıında düzelme, intrakortikal yollarda, spinal seviyede inhibisyon azalması saptanmış olsa da, MS, BH, Nöro-Behçet sendromu gibi özellikle spinal tutulum yapan hastalıklarda biyokimyasal parametreler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve klinik seyir ile bir bütün olarak değerlendiren ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda BH, Nöro-Behçet sendromu ve MS hastalığı tanısı olan hastalar ile sağlıklı popülasyonda HBS görülme sıklığı, HBS saptanan hastalar ve diğer hastalar arasında klinik, biyokimyasal parametreler ve MRG görüntüleri arasında farklılık olup olmadığını ve farklılık olursa bunun tanıya katkıda bulunup bulunmayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

2.1.1. Genel Bilgiler

HBS; akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşen, istirahat halinde ortaya çıkan veya dinlenmekle artan, hareketle rahatlayan genellikle bacaklarda görülmekle birlikte vücudun herhangi bir yerinde, huzursuzluk veya hareket ettirme dürtüsü ile karakterize sensori-motor bir bozukluktur. Semptomların sirkadiyen özelliği, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması HBS için karakteristiktir. Belirtilerin şiddetli olduğu olgularda, semptomlar arası geçiş veya geceleri kötüleşme belirgin olmayabilir ancak tanı için öyküde bu özelliğin en azından hastalığın başlangıcında var olması gerekmektedir (1).

HBS ile ilgili ilk tanımlama Sir Thomas Willis tarafından yapılmış olup 1685 yılında ölümünden (1621–1675) sonra yayınlanmıştır. Karl-Axel Ekbom ise 1945 yılında ufuklar açan monografisi ‘Huzursuz Bacaklar’ ile klinik bulguları tanımlamış, 1960 yılında 175 vaka serisi ile hazırladığı derleme yazısında “Restless Legs Syndrome” olarak adlandırmıştır (2,3). Bu 300 yıllık zaman aralığında farklı etiyojiler bulunmuş, patofizyolojisi hakkında değişik teoriler ortaya atılmış ve genetik temelli olabileceği öne sürülmüştür. 1982 yılında Şevket Akpınar hastalığın patofizyolojisinden yola çıkarak levodopa ve benserazid ile RLS'nin tedavi edilebilirliğini ortaya koymuştur (4).

HBS klinik tanısını koyacak herhangi bir tetkik yöntemi olmayıp, tanı klinisyen tarafından hastanın subjektif verilerinin değerlendirilmesi ve geliştirilen tanı ölçütlerine göre konulmaktadır. Ancak HBS'yi taklid eden veya HBS'ye neden olabilecek tedavi edilebilir sebepler düşünüldüğünde (sekonder HBS) birtakım biyokimyasal ve nörofizyolojik testlerden faydalanılabilir. İdiyopatik HBS hastalarında nörolojik muayene normaldir ve tanı için bir ipucu vermez ancak sekonder HBS'de altta yatan etiyojiiye yönelik muayene bulguları saptanabilir.

Etiyojiiye dayanılarak HBS idiopatik (primer) ve semptomatik (sekonder) olarak iki gruba ayrılır. HBS hastalarının çoğunda idiopatik form saptanmakta olup erken başlangıçlıdır (<45 yaş). Bu vakaların %50'sinden fazlasında famiyal geçiş izlenmekte, birinci ve ikinci derece aile fertleri arasında 45 yaşından önce başlama riski artmaktadır. Sekonder form ise medikal, nörolojik birçok sebep veya diger bir primer uyku bozukluğu olan “Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu”na sekonder ortaya çıkabilmektedir (Şekil 2.1).

Genellikle >45 yaş ve daha hızlı seyir gözlenmektedir (5,6).



Şekil 2.1. Sekonder huzursuz bacaklar (HBS) sendromu nedenleri

Demir eksikliği anemisinde ve hatta anemi olmaksızın demir deposunun düşüklüğünde (serum ferritin düzeyi $<50 \mu\text{g/L}$), düşük serebrospinal sıvı ferritin düzeyi ve bu hastalara yapılan oral demir replasmanı ile semptomların belirgin düzeldiği bildirilmiştir (7).

Gebelikte ortaya çıkan veya artan HBS semptomlarına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Manconi ve ark. tarafından 642 gebenin %26'sında oluşan HBS semptomlarının doğumdan sonra gerilediği bunun da östradiol seviyesinin geçici olarak artmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (8,9).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve HBS ile ilgili etiyolojik ve patofizyolojik bilgiler her iki hastalık için sınırlı ve tartışmalı olduğundan şimdiye kadar elde edilen bilgiler doğrultusunda birçok bakımdan birbirleri ile benzerliklerinin olduğu ancak hastalıkların kendi semptomatolojileri içinde farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir (10).

Dopamin antagonistleri (nöroleptikler, domperidon dışındaki antiemetikler), kalsiyum kanal blokerleri, antihistaminikler, lityum ve antidepresanlar HBS semptomlarına yol açabilir. Alkol, kafein, nikotin ve çikolata da HBS belirtilerini artırabilir. Bu nedenle hastalar dikkatle sorgulanmalıdır (5,11).

HBS'nin uykusu, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel ve duygudurum üzerine olumsuz etkileri vardır; bundan hem sosyal, mesleki, eğitimsel veya diğer fonksiyonel önemli alanlarda ciddi stres ve sıkıntıya neden olur hem de akşam ve gece saatlerinde daha belirgin olması nedeniyle uyku kalitesini ciddi olarak etkileyebilir.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academia of Sleep Medicine; AASM) tarafından 2005 yılında yayımlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2'ye (International Classification Of Sleep Disorders-2 [ICSD-2]) göre, Uykusuyla İlişkili Hareket Bozuklukları (UIHB) ana başlığı altında Huzursuz Bacaklar Sendromu (Restless Legs Syndrome–RLS) ve Periyodik Ekstremitte Hareketi Bozukluğu (Periodic Limb Movement Disorder–PEHB) iki alt başlık altında toplanmıştır (12).

Periyodik ekstremitte hareket bozukluğu (PEHB), uyku sırasında görülen bir hareket bozukluğu olup spontan olarak meydana gelen istemsiz, tekrarlayıcı, stereotipik ekstremitte hareketleri ile karakterizedir. Çoğunlukla alt ekstremiteleri etkiler, bazen üst ekstremitelerde tutulabilir. Primer olarak ortaya çıkabileceği gibi, başka hastalıklara ve diğer bazı uyku bozukluklarına da eşlik edebilir. PEHB tanısı, uykusuzluk ya da gündüz aşırı uykululuk yakınması olan bir kişide, polisomnografide (PSG) periyodik hareketlerin varlığı doğrulandığında konulabilir. PSG kayıtlarında, 5 ile 90 sn aralıklarla (ortalama 20–40 sn) tekrarlayan, 0,5 ile 5,0 sn süreli en az dört hareket bir periyodik hareket epizodu olarak kabul edilmektedir. Tedavide dopaminerjik ajanlar, benzodiazepinler, opiatlar ve antikonvülzan ilaçlar kullanılabilir. PLM'ler uykuda (periodic limb movements during sleep) ya da uyanıklıkta oluşabilir (periodic limb movements during wakefulness). Uykuda periyodik ekstremitte hareket bozukluğu (UPEH) ile HBS birlikteliği siktir, klinikte görülen hastaların %80-89'una eşlik etmektedir (1). Gündüz aşırı uyku hali ve yorgunluğu HBS'li erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla bildirilmiştir. HBS hastalarına eşlik eden PLMS paterni, genellikle gecenin ilk yarısında yoğunlaşan tiptedir.

Uyanıklıkta istirahat halinde benzer PLMS epizodlarını “Suggested Immobilisation Test” (SIT) ile gösterebilmek mümkündür. Bu testte; hastalar şikayetlerin en belirgin olduğu saatlerde 45 derece açı ile yatırılır, mümkün olduğunca bacaklarını hareket ettirmemeleri istenir. 60 dk süre ile iki yanlı anterior tibial kaslarından yüzeysel EMG kaydı alınarak bacak hareketleri sayılır, 40 ve üzerindeki değerler patolojik kabul edilmiştir ve HBS tanısı için oldukça değerlidir (1,12).

2.1.2. Tanı Kriterleri

HBS tanısı anamnez ve klinik değerlendirmeye dayanır. Gerekli durumlarda ise laboratuvar ve görüntüleme tekniklerine başvurulabilir. Nörolojik muayene sıklıkla normaldir, ancak sekonder (semptomatik) HBS’de olası nedenlerden dolayı anormal bulgular saptanabilir.

HBS tanı kriterleri ilk kez 1995 yılında IRLSSG tarafından tanımlanmıştır. 2003 yılında HBS tanısı için esansiyel kriterlere ek olarak üç destekleyici HBS ile ilişkili özellik eklenmiştir (**Tablo 2.1**). Böylelikle kafa karıştırıcı olan "motor huzursuzluk" terimi "hareket ettirme dürtüsü" olarak değiştirilmiş ve hareket ile semptomların azaldığı, hareketsizlik ile semptomların alevlendiğini vurgulamak için ayrı kriter oluşturulmuştur.

Epidemiyolojik çalışmalarda 2003 tanı kriterleri uygulandığında, HBS prevalansı Avrupa’da genel yetişkin nüfusun %7-10, ABD’de toplam nüfusun %2-3 bulunmuştur. Bu kriterler ile HBS tanısında yalancı pozitifliğin arttığı ve sonucunda dopamin agonistlerin kullanımının yaygınlaştığı gözlemlendi. Bunun üzerine HBS kriterlerinde özgüllüğü artırmak ve dikkat gerektiren ayırıcı tanıyı yapabilmek amacıyla ‘primer başka nedeninin olmaması’ (miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık gibi) ek kriteri ve klinik seyir belirteçleri eklenerek yeni tanı ölçütleri 2012 yılında yayınlandı (**Tablo 2.2**) (1,5).

Tablo 2.1. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2003 tanı kriterleri (5)

Huzursuz Bacaklar Sendromu için Temel Tanı Kriterleri

- ✓ Genellikle bacaklardaki rahatsızlık verici ve hoşça gitmeyen his ile birlikte veya bunun sonucu ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması (Bazen bu dürtü rahatsızlık hissi olmadan da ortaya çıkabilir ve kollar veya vücudun diğer bölümleri bu dürtüden etkilenebilir)
- ✓ Hareket ettirme dürtüsü veya rahatsızlık hissini istirahatte veya oturma ve uzanma gibi aktif olunmayan zamanlarda başlaması veya kötüleşmesi
- ✓ Semptomların yürüme, germe gibi hareketlerle aktivite sürdüğü sürece kısmi olarak veya tamamen düzelmesi
- ✓ Semptomların akşam veya gece, gündüzdekinden daha kötü olması veya sadece akşam veya gece ortaya çıkması

Tablo 2.2. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından oluşturulan Huzursuz Bacaklar Sendromu 2012 Tanı Kriterleri (5)

2012 IRLSSG TARAFINDAN REVİZE EDİLEN TANI KRİTERLERİ

Temel Tanı Kriterleri (tümünün karşılanması gerekir)

1-Genellikle bacaklardaki rahatsızlık verici ve hoş gitmeyen his ile birlikte veya bunun sonucu ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması. (Bazen bu dürtü rahatsızlık hissi olmadan da ortaya çıkabilir ve kollar ve vücudun diğer bölümleri de bu dürtüden etkilenebilir. Çocuklar için, bu belirtilerin açıklaması çocuğun kendi sözleriyle olmalıdır.)

2-Hareket ettirme dürtüsü veya rahatsızlık hissini istirahatte veya oturma, uzanma gibi aktif olunmayan zamanlarda başlaması veya kötüleşmesi.

3- Semptomların yürüme, germe gibi hareketlerle hareket sürdüğü sürece kısmi olarak veya tamamen düzelmesi. (Belirtiler çok şiddetli olduğunda, aktivite ile rahatlama fark edilemeyebilir ancak bu durum daha önce mevcut olmalı.)

4-Hareket ettirme isteği ve beraberindeki nahoş hislerin akşam veya gece, gündüzdekinden daha kötü olması. (Belirtiler çok şiddetli olduğunda, akşam ya da gece kötüleşmede fark edilemeyebilir ancak bu durum daha önce mevcut olmalı.)

5-Yukarıdaki özellikler, sadece başka bir tıbbi veya davranışsal duruma primer belirtiler olarak ortaya çıkmamalıdır. (Örneğin miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, ayak sallama alışkanlığı)

(Araştırmalarda yaygın olarak karıştırılan bu durumlar HBS taklidi olarak adlandırılır. Çünkü 1-4'teki semptomlara benzer bulgulara yol açabilirler. Ayrıca bu durumlarla HBS birlikteliği de görülebilir ancak HBS semptomları bu durumlarda ortaya çıkandan daha şiddetlidir.)

Klinik Seyir Belirteçleri

(Pediatrik vakalarda geçerli değildir, ayrıca gebelik, ilacın indüklediği durumlarda sıklığı yüksek olabilir ancak provokatif durumun süresiyle sınırlıdır)

Kronik-kalıcı HBS: Semptomların, tedavi edilmediğinde, son 1 yılda en az haftada iki kez gelişmesi

Aralıklı HBS: Semptomların, tedavi edilmediğinde, son 1 yılda ortalama <2/hafta sıklığında en az beş kez meydana gelmesi

2.1.3. Epidemiyoloji

HBS'nin klinik önemini belgeleyen epidemiyolojik çalışmalarla önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunun farkedilmesi 1990'lı yıllardan sonradır.

Literatürde HBS'nin görülme sıklığı genel olarak %3-15 (%0,013-18,3) olup kullanılan tanı kriterlerine göre oldukça değişkenlik göstermektedir (13,14). Avrupa ve ABD'de HBS prevalansı % 2,4-10,8 arasındadır (15,16). Amerika Birleşik Devletleri ve 5 Avrupa ülkesinde (Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere) 15391 kişilik büyük çaplı toplum temelli bir çalışmada HBS prevalansının %2,7 olduğu, kadınlarda erkeklerin yaklaşık iki katı olarak bildirilmiştir (**Tablo 2.3, Şekil 2.2**) (16). Doğu Asya ve Güney Amerika'da daha düşük oranlardadır; Japonya'da %1,8, Tayvan %1,57. Kore'de % 1,1, ve Güney Amerikan yerli toplumlarda %2 oranında olduğu çeşitli yazılarda bildirilmektedir (17,18).

Tablo 2.3. Huzursuz Bacaklar Sendromu Prevelansı ve Semptomların Şiddeti (14)

Ülke	anket dağıtımı,kişi	soruları tamamlayanlar (%)	HBS semptomları prevalansı, kişi (%)			
			herhangi bir sıklıkta	≥haftada 1 kez	≥haftada 2 kez	≥haftada 2 kez ve şiddetli veya aşırı huzursuzluk
Fransa	2010	1884 (93.7)	203/1884 (10.8)	125/1884 (6.6)	103/1884 (5.5)	79/1884 (4.2)
Almanya	2040	1929 (94.6)	79/1929 (4.1)	53/1929 (2.7)	38/1929 (2.0)	25/1929 (1.3)
İtalya	2036	1768 (86.8)	119/1768 (6.7)	74/1768 (4.2)	55/1768 (3.1)	43/1768 (2.4)
İspanya	2020	1896 (93.9)	92/1896 (4.9)	66/1896 (3.5)	58/1896 (3.1)	37/1896 (2.0)
Birleşik Krallık	2082	1950 (93.7)	167/1950 (8.6)	109/1950 (5.6)	95/1950 (4.9)	45/1950 (2.3)
Birleşik Devletler	6014	5964 (99.2)	454/5964 (7.6)	346/5964 (5.8)	289/5964 (4.8)	187/5964 (3.1)
toplam	16202	15391	1114/15 391 (7.2)	773/15 391 (5.0)	638/15 391 (4.1)	416/15 391 (2.7)

Türkiye'de HBS ile ilgili yapılan popülasyon temelli dört büyük çalışmada sıklık %3,19 ile %9,7 arasında değişmekte, kadınlarda ve 45-64 yaş aralığında daha sık izlenmektedir (**Tablo 2.4**) (19,20,21,22).

Tablo 2.4. Türkiye’de Huzursuz Bacaklar Sendromu Prevelansı

	Kadın	Erkek	Toplam	Prevelans %
Ankara	509	306	815	5,52
Bursa/Osmangazi	574	550	1124	9,7
İzmit/Kandıra	916	835	1751	3,2
Mersin	1643	1591	3234	3,19

2.1.4. Etiyopatogenezi:

İlk kez HBS patogenezi konusunda Karl Ekbom, hastalığın anemi veya lokal iskemi sonucu dokularda ortaya çıkan ve biriken metabolitlere bağlı olabileceği fikrini ortaya koymuş ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla bu desteklenmemiştir (3). HBS patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamış; genetik mekanizmaların sorumlu olabileceği, demir metabolizma bozukluğu, dopaminerjik disfonksiyon ve santral opioid sistem bozukluğu üzerinde durulmuştur.

HBS'nin ailevi formları bilinmektedir, yaklaşık %50 oranında kalıtsaldır ve genellikle otozomal dominant geçişlidir. İkiz çalışmalarda monozigot ikizlerde %53,7 çift yumurta ikizlerinde %19 oranında uyum görülmüştür. HBS genetiği komplekstir. Genom düzeyinde yapılan çalışmalarda 6 farklı gen (BTBD9, MEIS1, MAP2K5/ LBXCOR1, PTPRD, TOX3) ile alelik varyantlarının HBS gelişmesi riskini taşıdığı tespit edilmiştir (19). Ayrıca bu genlerden 6. kromozom üzerinde **BTBD9**, 2. kromozom üzerinde **MEIS1**, 15. Kromozom üzerinde *Mitojen Aktive Protein Kinaz 5 (MAP2K5)/Ladybird Homeobox Korepresör 1 (LBXCOR1)* ve 9. kromozom üzerinde bir reseptör türü *protein tirozin fosfataz D (PTPRD)* üzerinde toplam dört nukleotid polimorfizmi rapor edilmiştir (20). Bu genlerin esas işlevi embriyonik nöronal gelişim ile ilgili olmakla birlikte HBS patolojisini fonksiyonel olarak nasıl etkilediği henüz açıklanamamıştır (23,25-30).

HBS ile demir hemostaz bozukluğu üzerine çok sayıda araştırma yapılmış, HBS olgularının BOS örneklerinde ferritin düzeyi düşük bulunmuş, eş zamanlı MRG görüntülemelerinde striatum ve nukleus ruberde azalmış demir depoları gösterilmiştir (31). Demir birkaç farklı mekanizma ile HBS patogenezinde rol oynamaktadır. İlk olarak tirozin hidroksilaz kofaktörüdür ve bu dopamin üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur, ikincisi dopamin-2 reseptörünün bir parçasıdır, üçüncü olarak da Thy-1 denilen dopamin dahil tüm monoaminlerin veziküler salınımını düzenleyen protein düzenlenmesi için gerekli olan molekülün ekspresyonunu sağlar (32,29).

Yapılan çalışmalarda demirin uzaklaştırılması ile farelerde protein taşıyıcı gen ekspresyonu ve aktivitesinin, sıçanlarda D2 postsinaptik reseptörlerinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca Thy-1'in HBS'li hastalarda substantia nigradaki (SN) demir miktarı ile korelasyonu gösterilmiştir (32,34,35).

HBS ve PEHB hastalarında dopamin dis/hipofonksiyonu gösterilmiştir. Parkinson Hastalarında HBS semptomları çok sık görülür. Dopamin antagonistleri HBS semptomlarını artırır. HBS ve PEHB hastalarının aile bireylerinde beyin omurilik sıvısındaki (BOS) serbest dopamin ve homovanilik asit oranlarının arttığı ancak serumda değişmediği gösterilmiştir; yani dopamin döngüsünün arttığı söylenebilir. Yüksek ateş sırasında HBS belirtilerinin kaybolmasının vücuttaki dopamin depolarının aktive olmasıyla ilgili olabileceği, hareketle kaybolmasının da altında benzeri bir mekanizma yattığı düşünülerek dopaminin önemi vurgulanmıştır (4, 36).

HBS patofizyolojisi halen bilinmemekle birlikte yapılan radyolojik çalışmalar nigrostriatal ve mezolimbik yollarda yapısal bozukluktan ziyade fonksiyonel ve metabolik bozukluk varlığını düşündürmektedir (39). Bu amaçla “*Positron Emission Tomography (PET)*” ve “*Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*” çalışmaları dopaminerjik yolağı değerlendirmek, MRG çalışmaları birçok farklı teknik (*Volume Based Morphometry, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Iron-Sensitive Sequences*) kullanarak HBS patofizyolojisinin olası komponentlerini değerlendirmek için yapılmıştır.

Hye-Jin Moon ve ark., 3 tesla MRG ile yaptıkları çalışmada, erken ve geç başlangıçlı HBS hastalarında birçok beyin bölgesinde (kaudat başı, putamen, globus pallidus, substantia nigra and *red nukleus*) demir içeriğini ölçmüş, geç başlangıçlı HBS hastalarında SN'de demir içeriğini düşük bulmuşlardır. Böylelikle bölgesel beyin demir eksikliğinin geç başlangıçlı HBS patofizyolojisinde rol oynayabildiği hipotezini desteklemiştir (41).

Fonksiyonel MRG (f-MRG) ve PET çalışmalarında ise merkezi sinir sistemi (MSS)'de farklı bölgelerde anormallikler saptanmıştır. Bucher ve ark. tarafından yapılan f-MRG çalışmasında duyuşsal komponent boyunca bilateral serebellum ve karşı talamusta, periyodik bacak hareketleri ve duyuşsal rahatsızlığın kombine durumunda ise nukleus ruber ve retiküler formasyona yakın beyin sapı bölgesinde aktivasyon izlenmiştir. Bununla birlikte, aynı hastalarda istemli hareketler sırasında aktivasyon sadece motor kortekste ve globus pallidusta gözlenmiştir (37).

Talamusun HBS'de santral rolünün ön planda olduğu düşünülerek f-MRG ile talamokortikal yolağın irdelendiği bir çalışma yapılmış; talamik bağlantının HBS hastalarında

sağ parahipokampal girus, sağ prekuneus, sağ presentral girus ve bilateral lingual girus ile azaldığı ancak sağ superior temporal girus, bilateral orta temporal girus ve sağ medial frontal girus ile talamus bağlantısının artırıldığı; sağ parahipokampal alan ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (38). Limbik sistemin bir parçası olan medial talamik çekirdeklerin, dopaminerjik afferentler tarafından modüle edildiği ve HBS'nin patofizyolojisinde rol aldığı öne sürülmüş; proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak medial talamusta bakılan kreatin değeri ve N-asetil aspartat konsantrasyonlarının hastalar ve sağlıklı gruplar ile karşılaştırıldığında N-asetil aspartatın önemli ölçüde azaldığının bulunması ile desteklenmiştir. Yazarlar bu değişikliğin bir dopaminerjik disfonksiyona sekonder medial ağrı sisteminin bozulmasını yansıttığını varsaymıştır (39). Ayrıca Multipl Skleroz (MS), siringomyeli veya miyelopati gibi medulla spinalisin etkilendiği hastalıklarda lezyonların spinal nöronal eksitabiliteyi artırarak HBS'ye neden olabileceği düşünülmektedir (40,42).

Sonuç olarak bu alanda yapılan birçok çalışma dopaminerjik sistem ve demir metabolizmasını kapsamaktadır. Dopaminerjik sistemin disfonksiyonu HBS gelişimine neden olmaktadır. Antidopaminerjik tedavi ile semptomların kötüleştiği ve hiposideremi ile tetiklendiğinin saptanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

2.2. BEHÇET HASTALIĞI VE NÖRO-BEHÇET SENDROMU

2.2.1. Genel Bilgiler

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile karakterize, her çeşit ve büyüklükteki damarları etkileyebilen, atak ve remisyonlarla süregelen multisistemik ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır; etiyolojisi bilinmemektedir.

İlk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hulusi Behçet (1889-1948) 3 hastada oral ülser, genital ülser ve göz bulgularını saptamış ve üçlü semptom kompleksi olarak adlandırmıştır. 1938 yılında Dr. Niyazi Özcü ve Prof. Erich Frank tarafından aynı klinik tablo ile başvuran 2 hastada daha gösterilmiştir. 1947'de oral aft, genital aft ve göz tutulumunun olduğu bu hastalık 'Morbus Behçet' olarak isimlendirilmiştir (43).

BH'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen, son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta olduğu (Önder ve ark. 2001, Zouboulis 1999) ve en yüksek prevalansın da Türkiye'de bulunduğu bildirilmektedir (44,45).

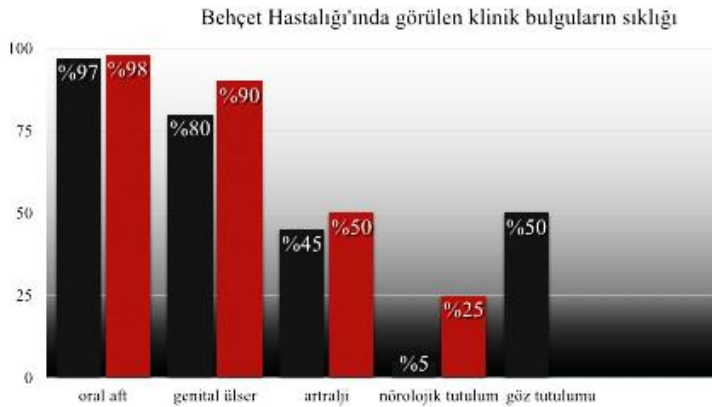
Göz, nörolojik ve kardiyovasküler tutulum riskinin daha yüksek olması, daha erken

yaşta başlaması nedeniyle hastalık genç erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Ortalama ortaya çıkış yaşı 3. dekat olmakla birlikte nadiren 50 yaşın üstünde ve 30 yaş altındaki kişilerde görülmektedir. Nadiren çocukluk çağında bildirilen vakalar mevcuttur (46,47).

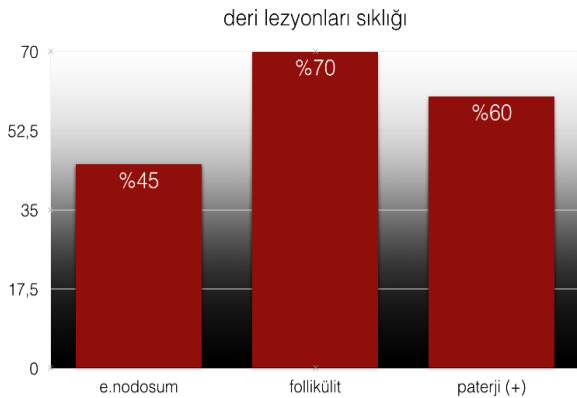
Hastalığın mortalitesi %0-6,3 arasında değişmektedir. Başlıca mortalite nedenleri MSS, akciğer ve büyük damar tutulumlarıdır (48).

Behçet Hastalığının patogenezi hâlâ tam aydınlatılmamış olsa da genetik olarak yatkın kişilerde infeksiyon veya çevresel ajanlarla tetiklenen otoimmün veya otoinflamatuvar bir reaksiyonun hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Behçet hastalığının tedavi seçenekleri hastalığın klinik gidişatı ve tutulumu değişkenlik gösterdiği için hastaya göre değişmektedir (49). Ancak hastalığın mekanizması nedeniyle immunsupresif tedaviler ile remisyona sağlanmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların başında metilprednizolon, azatiopirin, kolşisin, siklosporin, talidomid, interferon, anti-tümör nekrotizan faktör (TNF) ajanları gelir (50,51).

Şekil 2.2. Behçet hastalığı klinik bulguları



Şekil 2.3. Behçet hastalığında deri lezyonları sıklığı (50,51)



e.nodosum: Eritema nodosum

2.2.2. Epidemiyoloji

BH prevalansı 30° ile 45° enlemleri arasında Uzak Doğu'dan Ortadoğu'ya kadar uzanan İpek Yolu üzerinde yaşayan toplumlarda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda 80-420/100.000 ile Türkiye en yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir. Bunu 70-85/100.000 ile Japonya izlemektedir. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise prevalansın 1-2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (52,53,54).

2.2.3. Etiyopatogenez

Hastalığın etiopatogenezinde poligenetik faktörler, mikroorganizmalar, doğal-hücresele-immünelite, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon faktörlerinin önemli rol oynadığına dair çok sayıda veri bulunmasına karşın süreç tam olarak aydınlatılamamıştır. (55) İlk olarak viral ajanların neden olabileceği öne sürülmüş ancak yapılan çalışmalarda viral ve bakteriyel nedenlerin sadece tetiği çeken etmen olup moleküler benzerlik nedeniyle *ısı şoku proteinleri* gibi self antijenlerle çapraz reaksiyona neden olduğu gösterilebilmiştir.

Hastalığın kliniği, gidişatı ve tedavi yanıtının otoimmün hastalıklara benzemesi, Ailevi Akdeniz Ateşi ile aynı coğrafyada sık görülmesi, çeşitli uyaranlarla abartılı immün yanıt göstermesi nedeniyle otoinflamatuar bir hastalık olduğunu düşünülmektedir. (56) BH'nın genetik bir riskinin olduğu, genetik geçişin de birden fazla faktöre bağlı olduğu ve genellikle Mendelian geçiş modellerine uymadığı kabul görmektedir. En sık çalışılan genetik lokus *insan lökosit antijen kompleksi* olup en sık bağlantı *HLA-B51* geniyle gösterilebilmiştir (56,57). İlk kez Japonların yapmış olduğu bir çalışma ile *HLA-B5* ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki öne sürülmüştür. Sonraki çalışmalarda *HLA-B51:01* allelinin hastalığı indüklediği saptanmış TNF alfa ve Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (58-60). Ancak HLAB51'in hastalık patogenezinde oynadığı rol kesinleştirilememiştir. Hastalıktan etkilenen organların histopatolojinde vaskülit ya da vaskülopati ile uyumlu endotel değişiklikleri ve yoğun perivasküler hücresele infiltrasyon alanları gözlenmiştir. Nötrofil infiltrasyonu özellikle paterji reaksiyonunda erken dönemde dikkati çeken bir bulgudur (51,61).

2.2.4. Tanı Kriterleri

BH tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanmaktadır. 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group for Behçet's Disease) tarafından yayınlanan sınıflandırma kriterleri sıklıkla tanı kriterleri olarak da kullanılmaktadır. Ancak bu kriterler daha çok bilimsel çalışmalarda standardizasyon sağlamak

amacı ile geliştirilmiştir. Tanı için diğer açıklayıcı klinik tabloların yokluğunda hastada rekürren oral aft ve diğer bulguların iki tanesi olması gereklidir (62,63).

Tablo 2.5. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (56)

Tekrarlayan Oral Ülserler	12 aylık dönemde en az 3 kere tekrarlayan majör, minör ya da herpetiform oral aftöz ülserler ^{a,b}
Tekrarlayıcı oral ülserlere ilave aşağıdaki bulgulardan en az ikisi:	
Tekrarlayıcı genital ülserler	Aftöz ya da skar bırakan genital ülserler
Göz lezyonları	Anterior/posterior üveit, vitreusta hücre Retinal vaskülit ^a
Deri lezyonları	Eritema nodozum ^{a,b} Psödofolikülit, papülopüstüler ya da akneiform nodüller ^a (Ergenlikle ya da steroid kullanımıyla ilişkisiz)
Paterji testi pozitifliği	20 G (No.1) iğnenin oblik şekilde batırılmasından 24-48 saat sonra ^a

^aHekim tarafından görülür

^bHastanın tanısı kabul edilebilir

BH tipik destekleyici laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle diğer hastalıklarla karışabilir. Ayırıcı tanıda yer alan Reiter sendromu, sarkoidoz, Steven Johnson sendromu, Crohn ve ülseratif kolit, ailevi akdeniz ateşi, sistemik lupus eritematozus ve Çölyak hastalığı düşünülmesi gereken en sık hastalıklardır (64,65).

Nöro-Behçet Sendromu:

1941 yılında ilk kez Knapp tarafından Behçet hastasında ortaya çıkan meningeal irritasyon ve parankimal lezyonlar gösterilmiş, 1954 yılında Cavara ve D'ermo tarafından Nöro-Behçet Sendromu olarak isimlendirilmiştir (66,67). Behçet hastalarında nörolojik tutulumun %3 ile %25 arasında değişmektedir. Otopsi çalışmalarındaki patolojik verilere göre ise %20 oranında nörolojik tutulum olduğu saptanmıştır (67,68). 387 Behçet hastası içeren bir çalışmada, nörolojik tutulumun erkeklerde %13, kadınlarda %5,6 oranında olduğu gösterilmiştir. Nöro-Behçet Sendromu erkeklerde baskın (2-8 kat) olup mortalite ve morbidite oranları kadınlara göre daha yüksektir (48).

MSS tutulumu periferik sinir sistemi tutulumuna göre çok daha sık, klinik seyrinin de daha kötü olduğu bilinmektedir. MSS tutulumu içinde en sık **parankimal tutulum** ardından **dural sinus trombozu** görülmekte optik nöropati, aseptik menenjit, serebral arteriyel tutulum

(arteryel oklüzyon ve anevrizma) gibi daha nadir klinik formları bilinmektedir (68,69).

Parankimal MSS Tutulumu; en sık beyinsapı tutulumu ile karşımıza çıkmakta daha az sayıda hemisferik ve medulla spinalis tutulumu görülmektedir. Nadiren de baş ağrısı gibi non spesifik şikayetlerle gelip nörolojik muayenesinde "kıvrıntı bulgular" olarak nitelendirilen piramidal bulgular, vibrasyon azalması gibi bulguları saptanan ve sınıflandırılmayan küçük bir grup vardır.

Beyinsapı tutulumu olan olgularda birkaç gün öncesinde sfinkter kusuru, davranış değişikliği, kognitif bozukluklar gelişebilir hastalık ilerledikçe hemiparezi, ataksi, dizartri, kranyal sinir tutulumları, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı tabloya eklenebilir. Tanıda en değerli yöntem kranyal görüntüleme ve lomber ponksiyon incelemesidir. (Kranyal MRG parankimal görüntülemeye BT'ye üstündür). Kranyal MRG T2 ve FLAIR sekansında hiperintens olarak görülen, daha çok orta çaplı (4-10 mm) tek veya çok sayıda lezyon görülür, kontrast tutulumu ise küçük odak/odaklar halindedir. Akut dönem geçtikten sonra lezyonlar kaybolabilir, hemosiderin depolanmasına bağlı mikrohemoraji gibi görünebilir. İlerleyen zamanlarda, atak sıklığının da artması ile atrofi beklenen bir bulgudur (70,71).

BOS incelemesinde çoğu durumda glukoz düzeyi normal, protein düzeyi ılımlı yüksektir, hafif-orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer hücre artışı görülür. Genellikle BOS'ta oligoklonal IgG bantları saptanmaz, ancak IgG indeksi artmış olabilir. Yani enflamatuvar bir tutulumu destekler niteliktedir (72).

Nonparankimal MSS Tutulumu; büyük oranda dural sinus trombozundan oluşur, nörolojik tutulumu olan hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Bu hastalar damarsal problemlere daha yatkındırlar. Yavaş seyirli baş ağrısı, bulantı, kusma gibi şikayetlerle başvuran hastaların kliniği diğer sinus trombozlarından daha hafiftir. Trombozun yol açtığı iskemiye bağlı nörolojik defisit ve epileptik nöbet görülme oranı da daha düşüktür. Klinik olarak parankimal tutulum görülen hastalardan çok daha iyi seyir izlerler. Nöro-Behçet Sendromunda hastalığın kendi semptomları olabileceği gibi hastalıktan bağımsız veya medikal tedavilerin yan etkileri olarak nörolojik bulgular görülebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıya giderken oldukça dikkatli olunmalıdır. Ayırıcı tanıda MSS enfeksiyonları (Tbc menenjit, Brucella-nörobrusella, Lyme en sık karışan enfeksiyonlardır; immunsupresif kullanımına bağlı görülebilirler), MS, romatolojik hastalıklar (SLE, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, primer anjitis ve benzeri vaskülitik hastalıklar), inme ve benzeri durumlar (hastalığın seyrinde veya bağımsız olarak görülebilir), MSS tümörleri (özellikle primer MSS Lenfoması) en sık karşılaşılan durumlardır (67,68,72).

Tedavi ile ilgili geniş hasta gruplarını içeren randomize kontrollü çalışma yapılamamış

olup bu konudaki bilgiler klinisyenlerin kişisel gözlem ve tecrübesine dayanmaktadır. Parankimal Nöro-Behçet tutulumunda akut dönemde intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi başlanıp oral steroid olarak devam edilerek yavaşça kesilir (relaps-rebaund etki) Seyrinin kötü gideceği düşünülüyorsa veya hasta birden fazla atak yaşadıysa immunsupresan tedaviler önerilir. İlk tercih Azotioprin (2,5 mg/kg/gün) olmak üzere Siklofosfamid (700 mg/m²/ay IV veya 2 mg/kg/gün oral), Mikofenolat mofetil 2gr/gün, İnterferon alfa (İFN-alfa) ve anti-TNF ajanlar kullanılabilir (73,74). Sinüs trombozu tedavisi ise derin ven trombozu tedavisinde olduğu gibi tartışmaya açıktır. İmmun mekanizmalar nedeniyle olduğu düşünülerek IV steroid ile kombine olarak antiagregan veya kısa süreli antikoagülan kullanımı önerilir. Ancak anevrizma olasılığının dışlanması gerektiği unutulmamalıdır. (75,76).

2.3. MULTİPL SKLEROZ

2.3.1. Genel Bilgiler

Multipl skleroz, MSS'de inflamasyon ve dejenerasyonla giden ön planda ak maddenin tutulduğu, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen otoimmün olduğu düşünülen fokal inflamatuvar-demyelinizan plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (77).

MSS'nin en sık görülen inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır ve tüm dünyadaki genç erişkinlerde travmadan sonraki en önemli özürüllük nedenidir (78-80). Hastaların %70-75'i kadındır, %90 oranında 15-50 yaş arasında ve ortalama başlangıç yaşı 30 yaş civarındadır. Hastalığın, 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi (%1'den az) nadirdir. 40 yaşın üstünde başlarsa progressif seyirli olduğu bilinmektedir (81,82).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın oluşumunda birden fazla immün mekanizmanın rol oynadığı, yalnız miyelinin değil aksonal kaybın da gerçekleştiği, hasar ve tamir mekanizmalarının eş zamanlı rol aldığı aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir (83).

MS MSS'de beyin, spinal kord ya da optik sinir trasesi boyunca herhangi bir yeri tutabildiği için çok farklı belirtilerle seyredebilir. Ancak bazı belirtiler daha sık görülür. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşsal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif belirtiler sık iken hareket bozuklukları, epileptik nöbet, demans düzeyinde kognitif yıkım, işitme kaybı, amiyotrofi ise seyrek görülen belirti ve bulgulardır. Çoğu hastada belirtiler günler içinde artar ve daha sonra 2 ile 6 hafta içerisinde düzelir. Bu düzelme bazı hallerde tam olabileceği gibi bazı hallerde de sekelli olabilir (84). MS hastalarında en sık görülen ve başlangıç semptomu olan duyuşsal yakınmalar tüm hastalık süresince %90 oranda

görülmektedir. MS hastalığı seyrince görülebilen Lhermitte işareti (L'hermitte sign) boynun fleksiyona getirilmesi ile ani şekilde ekstremitelere yayılan elektriklenme hissi olarak tanımlanır ve servikal medulla spinalisin posterior kolonunun tutulumuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (85). MS hastalığında en sık motor belirti kuvvet kaybıdır. Hastalar bu durumu güçsüzlük şeklinde tarif edebileceği gibi ağırlaşma, çabuk yorulma, beceriksizlik şeklinde de tanımlayabilirler. Motor tutulum refleks canlılığı ya da Babinski bulgusu gibi hafif olabilirken, spastik paraparezi gibi ağır da olabilir (86). Gözde ve göz etrafında hareketle artan ağrı ile başlayıp günler içerisinde görme kaybıyla sonuçlanabilen optik nöropati MS hastalığında sık ve genellikle tek taraflı görülmektedir. “Uhthoff fenomeni” olarak tabir edilen egzersiz veya sıcağa maruziyet ile görme kaybında artma, Pulfrich etkisi denilen cisimlerin eliptik olarak hareket ediyormuş hissi, optik sinir tutulumuna bağlı relatif afferent pupil defekti (Marcus Gunn Pupili) gibi farklı bulgular MS hastalığındaki optik sinirin tutulumuna bağlı görülebilmektedir (87).

2.3.2. Tanı Kriterleri

MS hastalığının kesin olarak tanısını koyan tek bir belirteç yoktur ve klinik esas tanıdır. Hastalığın tanı kriterleri ilk olarak Schumacher tarafından konulmuştur. Schumacher kriterlerine göre 10-50 yaş arasında en az 1 ay arayla 24 saatten fazla süren 2 ya da daha fazla atak olmalı, akut veya progresif seyretmelidir. Daha sonra Poser ve arkadaşları tarafından arada kalınan, erken dönem tanı konulayamayan vakalar göz önüne alınarak değişikliğe gidilmiştir. 1983 yılında düzenlenen kriterler ile klinik ve laboratuvar destekli olarak kesin MS ve olası MS diye ikiye ayrılmıştır (88). Aradan geçen yıllar sonrasında özellikle görüntüleme ve laboratuvar tekniklerindeki gelişimler ile hastalığın daha erken teşhis edilebileceğinin farkına varılmıştır. Bu amaçla oluşturulan yeni kriterler 2001 yılında yayımlanmış, 2005 yılında da revize edilmiştir. Kriterlere göre lezyonların zamanda ve mekanda yayılımının objektif olarak gösterilmesi gerektiği, ikinci bir atak olmasa da ilk incelemeden 3 ila 6 ay sonra tekrarlanan yeni MR incelemesinde beyin veya omurilikte önceden bulunmayan yeni bir lezyon görülmesi de ikinci bir atak ile eşdeğer kabul edilmektedir (89,90). Son olarak 2010 yılında McDonald kriterlerinde duyarlılık daha da arttırılmak istenmiştir; bu amaçla mekanda dağılım kriteri; ilk MRG'nin zamanına bakılmaksızın yeni yapılan görüntülemelerde 4 bölgenin en az ikisinde 1 lezyonun saptanması şeklinde değiştirilmiştir (**Şekil 2.4**). Zamanda dağılım kriterlerinde ise ilk MRG incelemesi ne zaman olursa olsun yeni bir T2 hiperintens ya da gadolinium tutulumu gösteren lezyonun

varlığı ya da eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların varlığının gösterilmesi kriteri karşılamak için yeterli olmuştur (91).



Şekil 2.4. Multipl Skleroz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı kriterleri. Gd: Gadolinium.

Mc Donald 2010 kriterlerine göre tek MR ile zamanda ve mekanda dağılım gösterilerek MS tanısı konulabilir.

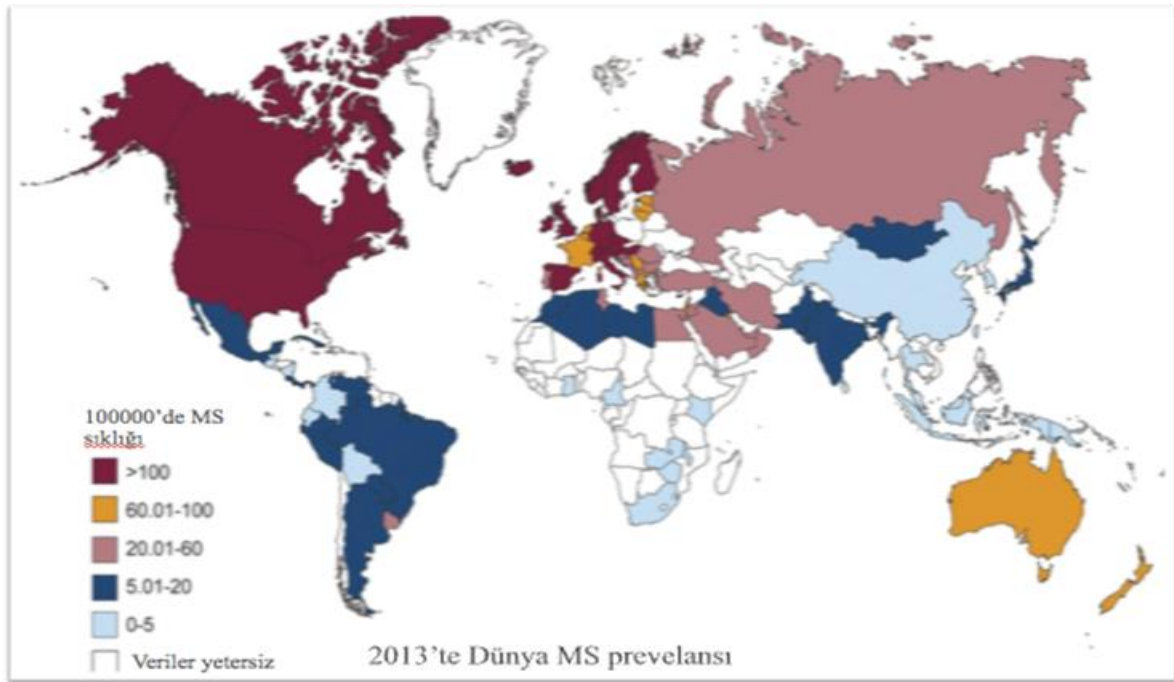
2.3.3. Epidemiyoloji

MS'in Dünya'da epidemiyolojisi özel bir dağılım gösterir; ekvator kuşağı ve kutup bölgelerinde seyrek görülürken Kuzey Avrupa ve Amerika'da sıklığı artmaktadır (Şekil 2.5). 2000 yılında yapılan çalışmada ABD'de beyaz popülasyonda MS prevalansı 191/100.000 ve insidansı 7.3/100.000 olarak bildirilmiştir. Erkeklere oranla kadınlarda yaklaşık iki kat fazla görülmektedir (98,99). İtalya ve İspanya'da 50-60/100.000, Almanya'da 80/100.000 İngiltere ve İskandinav ülkelerinde 100-120/100.000, Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeyi ve Kanada'da 200/100.000 ulaşmaktadır. Avrupa birliği ülkeleri ve İsviçre, İzlanda ve Norveç'te 470.000 kişinin hasta olduğu tahmin edilmektedir (98,99).

Hasta sayısı 30/100.000 veya üzerinde olan bölgeler yüksek, 5-30/100.000 arası olan bölgeler orta ve 5/100.000 altında olan bölgeler ise düşük riskli bölgeler olarak bilinmektedir (Kurtzke, 1975). Türkiye *orta-yüksek prevalans bölgesi* olarak düşünülmekte ancak MS prevalansını gösteren yeterli çalışma yoktur. Edirne ve İstanbul'un bir kısmını temel alan çalışmalarda; Edirne kent merkezinde 34/100.000, İstanbul ili Maltepe ilçesinde 101/100.000 olarak sıklığın orta-yüksek prevalansta olduğu görülmüştür. Ayrıca 2011 yılında yapılan bir

çalışmada Orta Karadeniz Bölgesi'nde MS prevalansı 43,2/100.000 bulunmuştur (100,101).

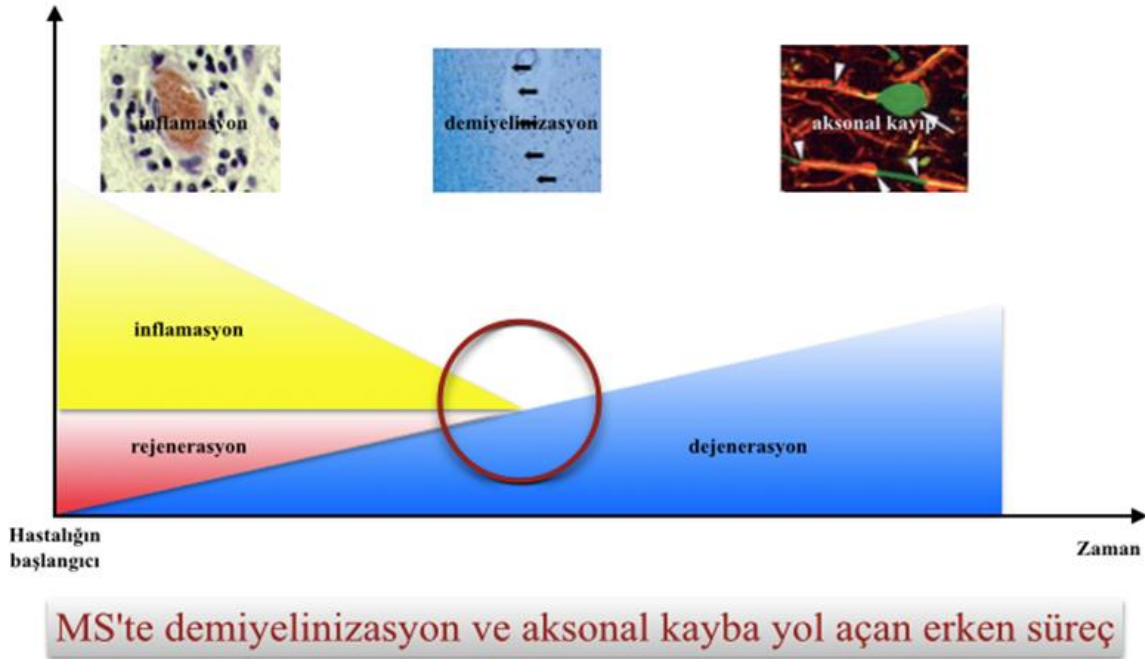
15 yaş öncesi yapılan göçlerde bireyin yeni yerleştiği bölgenin özelliğini taşıdığı 15 yaş sonrasında ise tam tersi durum söz konusu olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler kesin olmamakla birlikte MS patogeneğinde çevresel etmenlerin etkisini göstermektedir. Sonuç olarak MS hastalığı beyaz ırkta, kadınlarda, kuzey Avrupa ülkeleri, kuzey Amerika ve Kanada'da daha sık görülmekte, etiyojisinde genetik faktörler kadar çevresel etmenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (102).



Şekil 2.5. Multipl skleroz prevalansı (103)

2.3.4. Etiyopatogenez

MS inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozisle giden kronik bir hastalıktır. Birbirinden bağımsız dönemlerde farklı ataklarla lezyonlar oluşturması, her hastada ve ataklarda klinik seyrin değişken olması; otoimmün veya infeksiyöz süreçlerle kompleks ve heterojen bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir. Bu süreçte genetik ve çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmekte ancak halen tartışma konusudur. Çevresel nedenlerden oral kontraseptifler, aşular, civalı diş dolguları, güneş ışınları, D vitamini, diyet ve beslenme alışkanlıkları, iklim ve hava koşulları yoğun olarak araştırılmış ancak hiçbiri ile kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulabilmiş değildir (105,108).



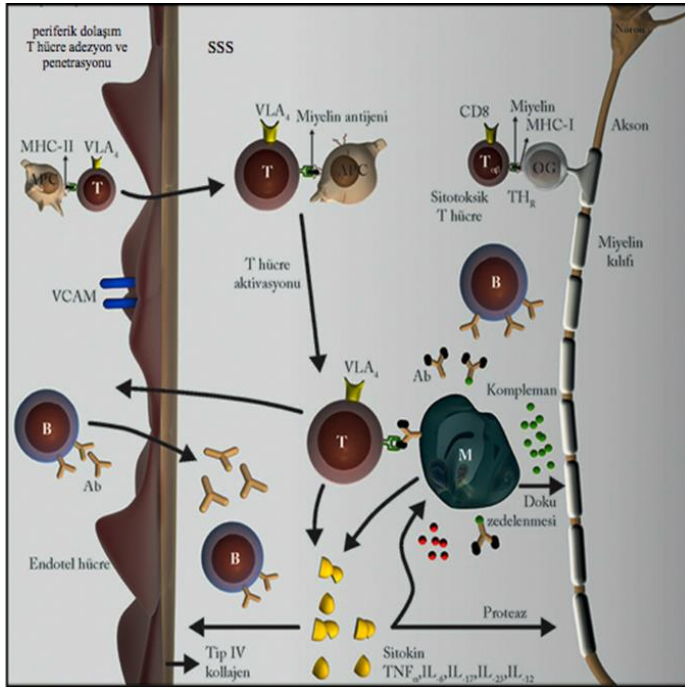
Şekil 2.6. Multipl sklerozda inflamasyon süreci

MS hastalığının beyaz ırkta ve MS'li hastalarının akrabalarında genel popülasyona göre daha fazla görülmesi nedeniyle genetik bir temeli olduğu düşüncesinin akla getirmiş, bu konu üzerine yoğun çalışmalar yapılmış ancak sonuçları hala tartışmaya açıktır.

İkizlerde MS sıklığına yönelik Ebers ve ark. (1996) tarafından Kanada'da yapılan araştırmada monozigotlarda %25,9 dizigotlarda %2,3, Sadowick ve ark. tarafından yine Kanada'da yapılan başka bir araştırmada (1993) ise monozigotlarda %30,8 dizigotlarda %4,7 olarak arttığı, Mumford ve ark. tarafından Britanya adalarında yapılan çalışmada (1994) ise monozigotlarda %25 ve dizigotlarda %3,3 birliktelik bildirilmiştir (104-106). Çok sayıda yapılmış ve halen devam eden genetik araştırmalarda ortaya konulabilmiş tek belirteç 6. kromozom kısa kolundaki HLADRDQ bölgesi ve çevresinde bulunan genlerdir (113). Farklı çalışmalarda ise DR15 haplotipinin erken başlangıç yaşı ve kadınlarda görüldüğü, DR3 haplotipinin RRMS'te, DR4, DQ1B haplotipinin ise PPMS görüldüğü gösterilmiş ancak kesinlik sağlayamamıştır (108,110). İnflamasyon süreci immunolojik bir kaskad ile karakterize myelin antijenlerine yönelik T hücrelerinin aktivasyonu, kan-beyin bariyerinin (KBB) yıkımı ile MSS'ye geçişleri, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve atrofiyle giden uzun ve karmaşık bir yoldur.

MSS parankimi immun olarak korunmuş bir sistemdir dolayısıyla inflamasyonu da periferik dokulardan farklıdır. Bu izolasyonu da KBB ile sağlamaktadır. Ancak bu bariyerin

bozulması ile tolerans kırabilir ve MSS'ye reaktif lenfositlerin girişini kolaylaştırabilir. MSS'de inflamasyonu başlatan temel hücreler CD4+ T hücrelerdir. T hücrelerinin KBB geçip MSS'ye girmesinde selektin, integrin ve kemokinlerin aktif rolleri mevcuttur. CD4+ T hücrelerinin alt grubu olan T regülatuar (Treg) hücrelerinin ise inflamasyonu önlemede etkin rolü vardır ve hastalığı sınırladığı düşünülmektedir. Yine bu süreçte CD8 hücreleri ve makrofajlar MS hastalarının BOS ve beyin dokularında artmış olup hastalığın şiddeti ile koreledir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS patolojisinde inflamasyon hakimiyetinin yanı sıra inflamasyonla eş zamanlı aksonal kaybın da patolojide yer aldığı gösterilmiştir. İnflamasyon perivenüler ağırlıklı olup, baskın hücreler lenfosit ve makrofajdır (77,102). MS nöropatolojik bulguları da kliniği gibi heterojenite göstermektedir (110,111).



Şekil 2.7. Multipl Skleroz patolojisinde rol oynayan temel hücreler ve doku zedelenme mekanizmaları (112,113)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ağustos 2015- Kasım 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Nöroimmunoloji polikliniğine başvuran/takip edilmekte olan 100 ardışık BH (1990 Uluslararası Behçet Hastalığı tanı kriterlerine göre; 62) ve 100 MS hastası (2005 Mc Donald Kriterlerine göre kesin MS tanısı alan; 90) değerlendirildi. 41 hastaya Nöro-Behçet tanısı konuldu (Uluslararası Nöro-Behçet-Hastalığı konsensus kriterlerine göre; 126). 4 BH ve 3 MS hastası verileri yetersiz olduğu ve takibe gelemedikleri için çalışmadan çıkartıldı. Kontrol grubu, hastane çalışanları ve yakınlarından oluşturulan, periferik ya da MSS'yi etkileyen bilinen bir hastalığı olmayan 100 kişiden oluşturuldu. Tüm katılımcılar, çalışma ilgili bilgi verildikten ve ardından yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin demografik özellikleri araştırıldı. Bunun için doğum tarihi, yaşı, cinsi, anne-baba akrabalığı, mesleği öğrenildi. Meslek grupları “*aktif bacak ve/veya ayak kullanımı gerektiren*” bir işe sahip olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. İşçi, öğretmen, doktor aktif ayak bacak kullanımı olan mesleklerden, öğrenci, modelist, ev hanımı, işsiz, mühendis, memur gibi meslekler aktif ayak/bacak kullanımı gerektirmeyen mesleklerden kabul edildi.

Özgeçmişte hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozuklukları, anemi gibi *sekonder HBS'ye yol açabilecek hastalıklar*, mevcut kullanmakta olduğu tedaviler sorgulandı.

Kullanılan anketler, yüz yüze görüşme ile araştırmacılar tarafından dolduruldu.

Hasta ve kontrol grubunun tamamına HBS tanısı için daha önce tanımlanan UHBSÇG temel tanı kriterleri başlığında belirtilen 4 standart tarama sorusu soruldu (**Ek 1**). Bu soruların (*huzursuzluk hissi olup olmadığı, istirahatte kötüleşip kötüleşmediği, akşam saatlerinde ortaya çıkma ve hareket ile ortadan kalkıp kalkmadığını sorgulamakta*) tamamını ‘evet’ olarak yanıtlayan bireyler HBS tanısı aldılar. Bu bireylerin genetik yatkınlık açısından aile öyküsü olup olmadığı, HBS başlangıç yaşı öğrenildi.

Şikâyetlerin zamansal dağılımı, şiddeti ve remisyona girip girmediği, tetikleyebilecek stres, yorgunluk, ayakta durma gibi nedenlerin varlığı, yalnızken veya birilerinin yanında değişkenliği, HBS semptomlarını hafifleten etkenlerin olup olmadığı (*masaj, ılık su, ilaç, hareket veya başka etkenler*), PEHB birlikteliği, uyku kalitesi açısından gece uyku

bozukluğunun olup olmaması, uykuya dalmakta güçlük çekip çekmediği ve ne kadar süre sonra uykuya dalabildiği sorgulandı (**Ek 2**).

Hastalığın şiddeti ve derecelendirilmesi amacıyla UHBSÇG tarafından hazırlanmış 10 sorudan oluşan “*Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet ve Derecelendirme Skalası*” kullanıldı (**Ek 3**). Bu skala HBS semptomlarının şiddeti, hareket ettirme isteği, uyku üzerine etkisi, uykusuzluk şiddeti, gün içi yorgunluk, haftada kaç gün olduğu, günün kaç saatini etkilediği, aile, iş ve ev yaşamı üzerine etkileri, ruhsal durum üzerine etkilerini içeren 10 sorudan oluşmaktadır. Subjektif değerlendirilme soruları skaladaki 1-3. sorular, hastalığın şiddeti ve sıklığı skaladaki 7. ve 8. sorular, bağlantılı uyku problemleri skaladaki 4. ve 5. sorular, ruhsal durum ve günlük işlevleri üzerindeki etkilerini araştıran sorular ise 9. ve 10. sorulardır.

Her bir soru 0-4 puan arasında derecelendirilip (etkisi olmaması:0 puan - çok şiddetli:4 puan) 10 soru toplamında 0-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan ciddi, 31-40 puan ağır şiddette HBS olarak değerlendirilir.

Behçet hastalarında hastalığın başlangıç tarihi, Nöro-Behçet varlığı (nörolojik şikayetler nedeniyle başvuran; nörolojik muayene ve nöroradyolojik tetkiklerin desteğiyle Nöro-Behçet Sendromu tanısı konulan hastalar), immunsupresan veya ek medikal tedavi alıp almadığı sorgulandı. Nöro-Behçet Sendromu tanısı almış olanların nörolojik semptomlarının başlama tarihi, hangi şikayetle başladığı ve varsa ek şikayetleri öğrenildi. Tutulum tipine göre parankimal (beyinsapı, hemisferik) ve non-parankimal (sinüs ven trombozu, arteryel, nöropsikiyatrik) olarak sınıflandırıldı. MRG ile beyinsapı tutulumu, hemisferik tutulum (özellikle bazal gangliyonlar ve derin yapılar), spinal (servikal-torakal) tutulum olup olmadığı ve HBS ile birlikteliği irdelendi. Hastalığın özürüllüğü “*Parankimal Nöro-Behçet Özürüllük Skoru (NBÖS)*” ile belirlendi. Bu skalada Motor Durum Skoru (MDS) normal nörolojik muayene ile yatağa bağımlı olma durumuna göre 0-4 puan arasında, Bilişsel Durum Skoru (BDS) normal ile demans kriterlerini dolduran günlük işlerinde yardıma muhtaç olmak üzere 0-3 puan arasında, Başağrısı Skoru (BS), bir haftadan uzun süren ve günlük aktiviteleri etkileyen baş ağrısının olmaması ile günlük işlerini etkileyen Behçet hastalığına sekonder baş ağrısının olmasına göre 0-1 puan verilerek hesaplanır. Tüm gruplarından elde edilen puanların toplamına eşit olup 0-8 değerleri arasında değerlendirilir (**Ek-4**).

MS hastalarında hastalığın başlangıç tarihi, hangi şikayetlerle başladığı, ailede MS öyküsü, ek hastalıkları, almakta olduğu immunmodulator-immunsupresif ve HBS semptomlarını kötüleştirebilecek medikal tedaviler sorgulandı. İlk atağın tutulum lokalizasyonu kranyal sinir, serebral, beyin sapı, medulla spinalis olarak sınıflandırıldı. MR görüntüleme ile kranyal, beyin sapı ve spinal tutulum olup olmadığı incelendi. Kranyal lezyon

varlığı (mekanda dağılım kriterleri göz önünde bulundurularak) lezyon sayısına göre 0-9 arası az, >9 ise çok olarak kabul edildi. Beyin sapı ve spinal tutulumun varlığı lezyon sayısına bakılmaksızın var veya yok olarak sınıflandırıldı. Fonksiyonel bağımsızlığı ve hareketliliği en uygun şekilde tanımlaması nedeniyle EDSS skalası kullanıldı(**Ek 5**). Bu skalaya göre MS hastalarının tam bağımsız olabilmesi ve yardım almadan yürüyebilmesi göz önüne alınarak 0-4 arası:0, 4-7 arası:1 olarak, tekerlekli sandalyeye ile transfer sırasında dahi bağımlı olması nedeniyle >7 değerler 2 olarak gruplandırıldı.

Klinik seyir ve gidişatına göre klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting (RRMS), primer progresif (PPMS) ve sekonder progresif (SPMS) olarak sınıflandırıldı. Yapılmış ise BOS OKB değerleri not edildi.

Çalışmamız için İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır (44140529/2014-66) .

İstatistiksel analiz için IBM-SPSS 22.0 istatistik programı kullanıldı. Demografik veriler “frekans analizi”, “çapraz tablo analizi” ile, parametrik veriler ise “median, ortalama, minimum-maksimum değer ve standart sapma” istatistikleri ile değerlendirildi. Korelasyon araştırmak için parametrik verilerde “Pearson”, parametrik olmayan verilerde “Spearman’s” korelasyon testi kullanıldı. Grup karşılaştırmalarında kategorik veriler için “ki kare testi”, kategorik olmayan veriler için; 3 grubun karşılaştırmasında “Kruskal- Wallis”; ikili grup karşılaştırmalarında “Mann-Whitney U-testi” ve “bağımsız Student t-testi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HBS GÖRÜLME SIKLIKLARI

Çalışmaya alınan Behçet, MS ve kontrol gruplarının bazı demografik özellikleri **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan bireylerin bazı demografik özellikleri

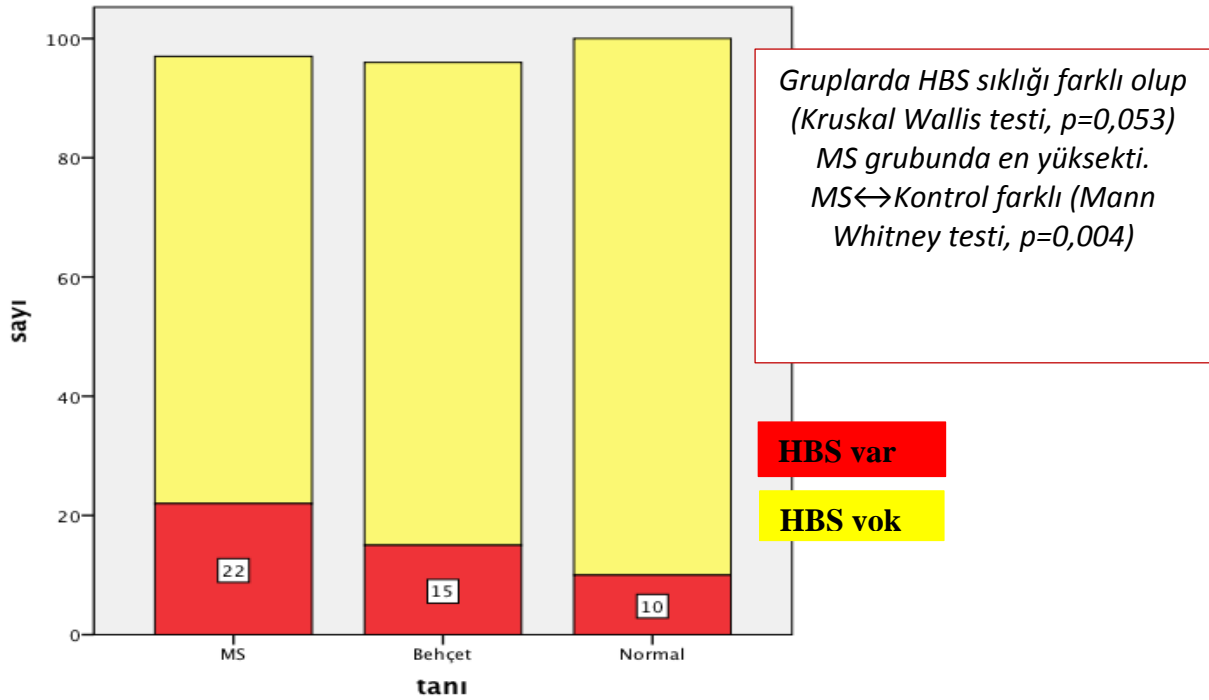
Gruplar	Yaş (yıl) ort±SS (min-maks)	Cinsiyet (E, K)	İş türü (ABK) N	Hastalık Süresi (ay) ort±SS (min-maks)
Behçet Hastalığı	39,9±11,8 (23-85)	51 E, 45 K	27	121,4±107,5 (4-500)
Nöro-Behçet	42,2±19,7 (25-67)	28 E, 13 K	10	152,8±110,8 (12-500)
Multipl Skleroz	35,0±4,1 (17-62)	24 E, 73 K	21	79,1±77,3 (1-280)
Kontrol	36,2±11,1 (21-70)	46 E, 54 K	36	-

E: Erkek, K: Kadın, ABK: Aktif bacak/ayak kullanımı gerektiren işler, N: Hasta sayısı, ort: Ortalama, min: Minimum, maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Yaş ortalaması en genç olan MS grubuydu ($p=0,012$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında yine MS grubunun, hastalığın natürü itibariyle, büyük oranda kadınlardan oluştuğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunun yaş ve cins dağılımları Behçet ve MS grupları arasına düşecek şekilde ayarlandı. Meslek grupları aktif ayak/bacak kullanımı gerektirmesi açısından MS ve Behçet grubunda benzerdi; normallerde biraz fazla bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

HBS en sık MS grubunda (%22,8) saptandı. HBS görülme sıklığının gruplara göre dağılımı **Şekil 4.1**'de gösterilmiştir.

Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda huzursuz bacaklar sendromu (HBS) görülme sıklıkları



Doksan altı Behçet hastasının 15'inde (%15,6) HBS saptanmış olup 7'si erkek, 8'i kadındı. Kontrol grubuna göre HBS görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Şekil 4.1). HBS semptomları bu grupta ortalama olarak $28,75 \pm 11,33$ (min:18, maks:45 yıl) yaşında başlamıştı. HBS'li 15 hastanın 4'ünün ailelerinde HBS öyküsü bulunmaktaydı ve bu hastalardan 3'ünün Nöro-Behçet Sendromu vardı. Behçet hastalarında, HBS sıklığı ile yaş, cinsiyet, ailede HBS öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Behçet Hastalarının 41'inde (%42,7) Nöro-Behçet sendromu mevcuttu (Şekil 4.2). Nöro-Behçet Sendromlu hastaların 9'unda (%22) HBS saptandı. Başka bir deyişle HBS'si olan 15 Behçet hastasının 9'u Nöro-Behçet alt grubundandı. BH grubunun içinde Nöro-Behçet Sendromu ile HBS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak Nöro-Behçet grubu (%22) kontrol grubu (%10) ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($p=0,029$). Nöro-Behçet sendromu olmayanlarda ise HBS oranı (%10,9) kontrol grubuna benzerdi.

Behçet hastalarının 27'si ABK gerektiren işe sahiptiler; bunların 5'inde HBS vardı. Bu grupta, ABK gerektiren meslek varlığı ile HBS sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

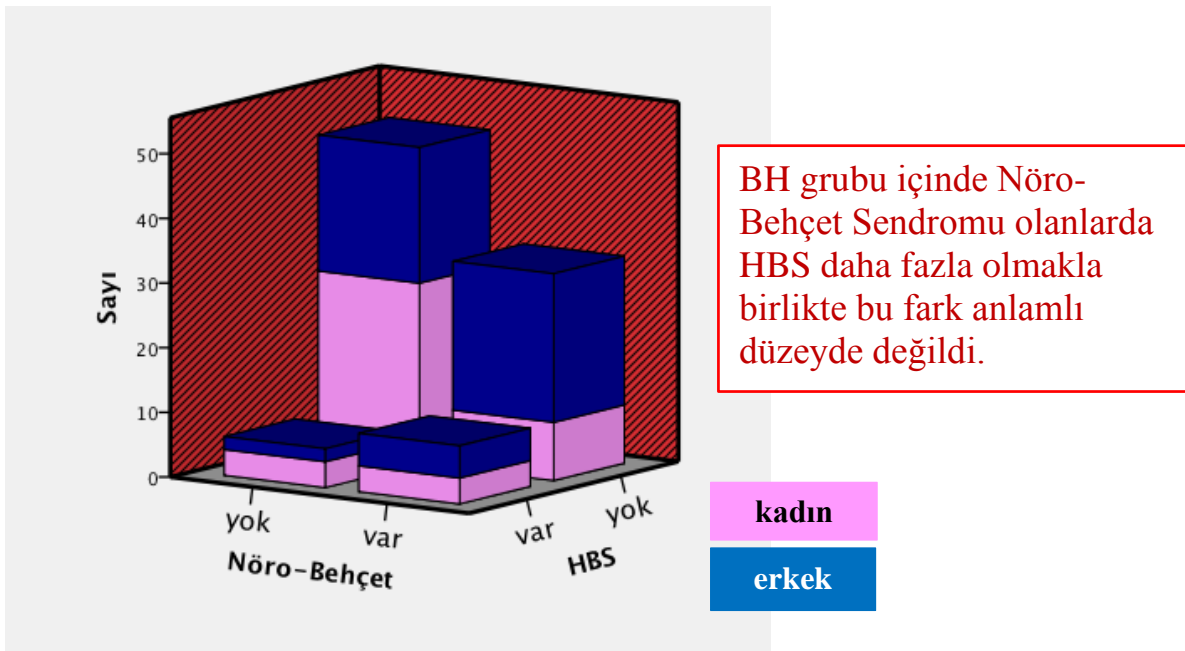
97 MS hastasının 22'sinde (%22,8) HBS saptanmış olup 8'i erkek 14'ü kadındı. **MS grubunda HBS, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldü ($p=0,004$).** HBS

başlangıç yaşı ortalama $23,7 \pm 10,03$ (min:13, maks:44 yıl) idi. 22 hastanın 4'ünde HBS için aile öyküsü bulunmaktaydı. MS hastalarında, HBS sıklığı ile yaş, cinsiyet, ailede HBS öyküsü bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ABK gerektiren mesleği olan 21 hastanın 5'inde HBS vardı. ABK ile HBS arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

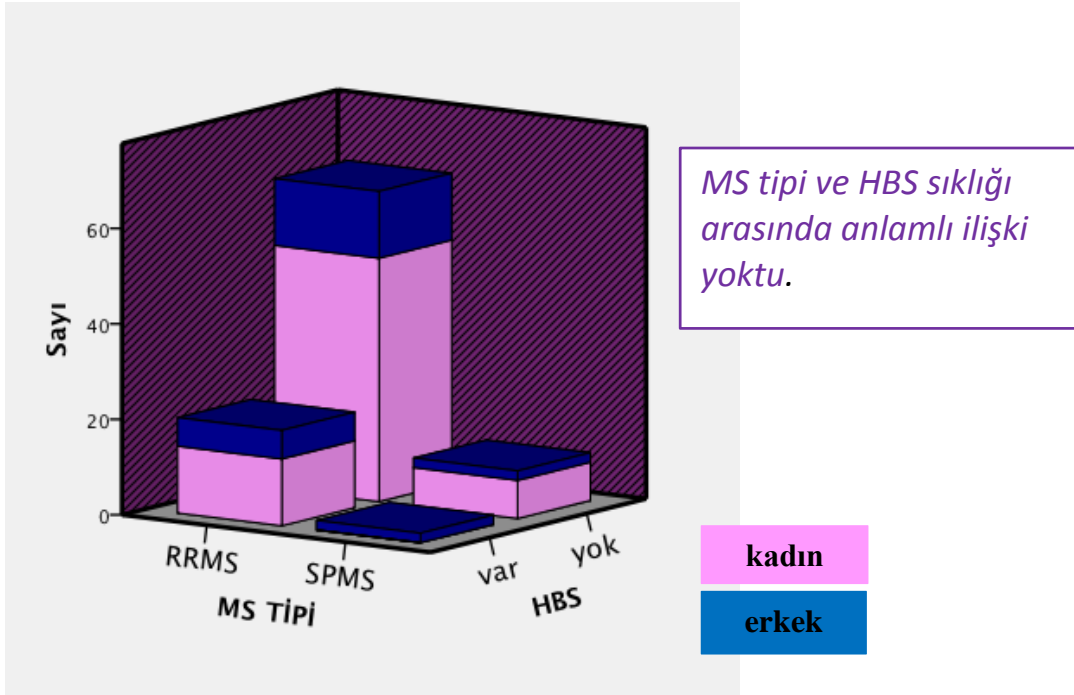
MS seyir tipine baktığımızda hastaların büyük bir kısmının RRMS'i (85 hasta) vardı; bu hastaların 20 (%23,8)'sinde, 12 SPMS hastasının ise 2 (%16,7)'sinde HBS saptandı (**Şekil 4.3**). MS tipine göre HBS görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark görülmedi.

100 kişiden oluşan kontrol grubunun 6'sı erkek 4'ü kadın olmak üzere 10'unda HBS saptanmıştı (**Şekil 4.4**). HBS semptomları bu grupta ortalama $20 \pm 6,95$ (min:12, maks:30 yıl) yaşında başlamıştı. HBS'li 10 kişinin 1'inde HBS için aile öyküsü bulunmaktaydı. Bu grupta mesleği ABK gerektiren 36 kişinin sadece 4'ünde HBS vardı. Yaş, cins, HBS için aile öyküsü ve ABK gerektiren meslek varlığı ile HBS arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

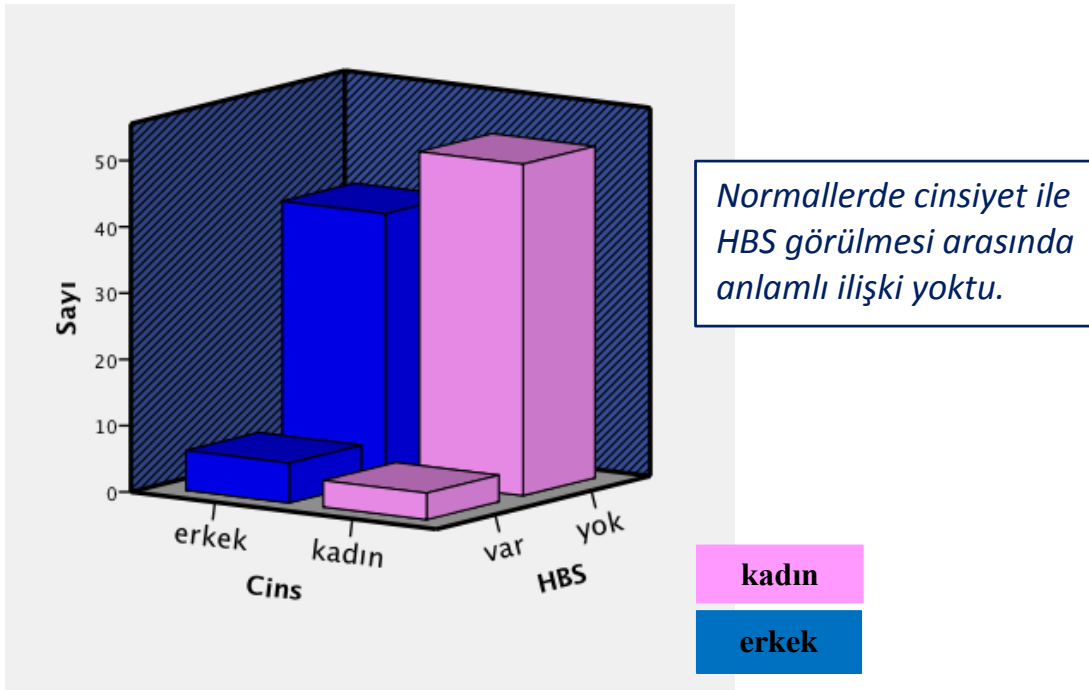
Şekil 4.2. Behçet Hastalarında Nöro-Behçet ve HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 4.3. MS Hastalarında MS tipi ve HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı



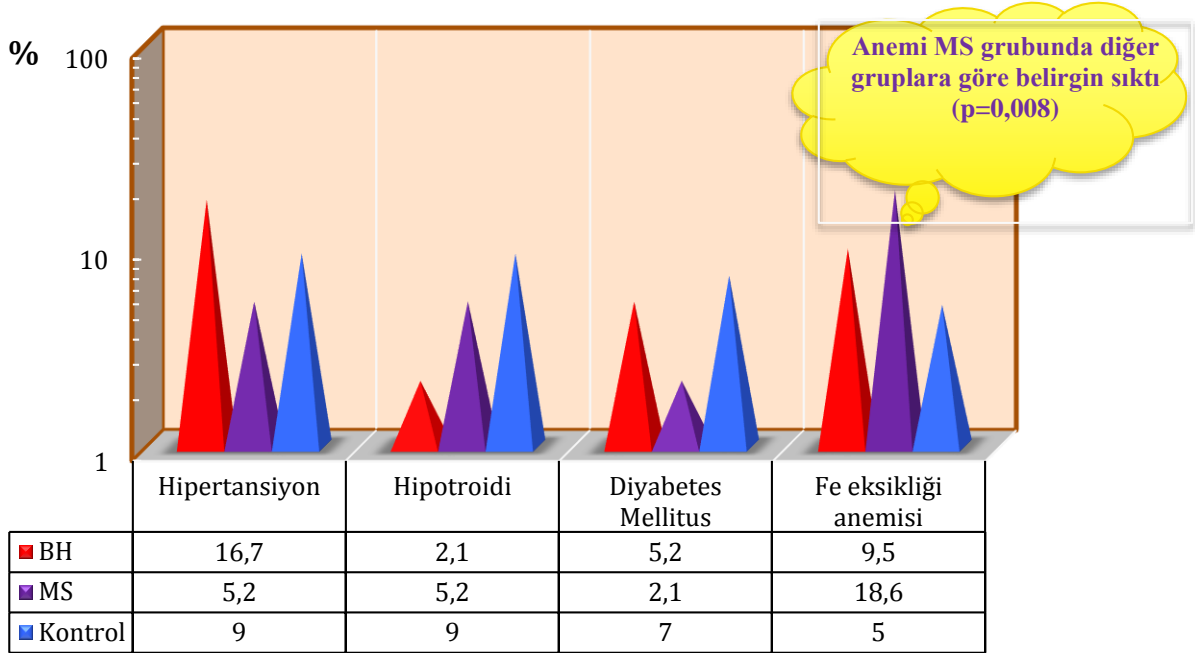
Şekil 4.4. Normal kontrol grubunda HBS görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı



4.2. ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ VE HBS İLİŞKİSİ

Tüm gruplardaki bireylerin özgeçmişleri sorgulandığında en sık eşlik eden hastalıkların “hipertansiyon, DM, hipotroidi ve demir eksikliği anemisi” olduğu görüldü. Bu hastalıkların gruplara göre görülme oranları Şekil 4.5’te gösterilmiştir.

Şekil 4.5 Çalışmaya alınan bireylerin eşlik eden diğer hastalıklarının dağılımı (%)



BH: Behçet Hastalığı, MS: Multipl skleroz, Fe: Demir

Behçet hastalarında, 9 (%9,5) kişide demir eksikliği anemisi, 5 (%5,2) kişide diyabet, 16 (%16,7) kişide HT, 2 (%2,1) kişide hipotroidi saptandı. KBY'si olan yoktu. Behçet hastalarında özgeçmiş özellikleri ile HBS arasında ilişki araştırıldığında sadece demir eksikliği anemisi ile HBS arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$).

MS hastalarında **18 (%18,6) kişide demir eksikliği anemisi** vardı ve bu diğer gruplarda demir eksikliği anemisi görülme oranlarına göre yüksekti (Kruskal Wallis testi, $p=0,008$; Şekil 4.5). Bu grupta 2 (%2,1) kişide diyabet, 5 (%5,2) kişide HT, 5 (%5,2) kişide hipotroidi saptandı. KBY'si olan yoktu. MS grubunda HBS görülme sıklığı ile bu sekonder risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kontrol grubunda ise 5 (%5) kişide demir eksikliği anemisi, 7 (%7) kişide diyabet, 7 (%7) kişide HT, 9 (%9) kişide hipotroidi saptandı. KBY'si olan yoktu. Kontrol grubunda HBS görülme sıklığı ile bu sekonder risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Soygeçmiş özelliklerine bakıldığında Behçet hastalarının 10'unda, MS 6ve kontrol grubunun 1'inde anne-baba akrabalığı öyküsü bulunmaktaydı. Ancak akrabalık öyküsü ile HBS arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

MS grubunda HBS olan 4 kişide, kontrol grubunda HBS olan 1 kişide, Behçet grubunda HBS olan 4 kişide ailede HBS öyküsü mevcuttu. Ancak aile öyküsü ile HBS arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

4.3. HBS ÖZELLİKLERİ

4.3.1. Behçet Hastalığı Hasta Grubu

HBS semptomları hastaların 11'inde stresle, 8'inde yorgunluk ile, 3'ünde uzun süreli ayakta durma ile ortaya çıkıyor/alevleniyordu. 13 hasta zaman zaman remisyonlar gösterirken 2 hastada semptomlar sürekliydi.

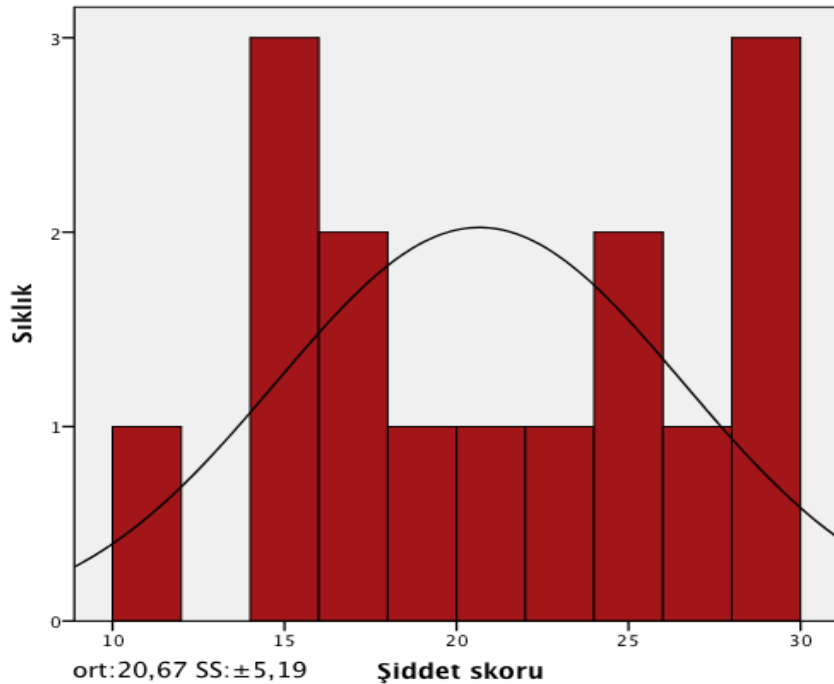
HBS semptomları hastaların 14'ünde hareket ettirme, 5'inde germe, 4'ünde ılık su, 4'ünde masaj, 1'inde ovalama, 1'inde sallama ve 1'inde uyku ile hafifliyordu.

HBS semptomlarının uyku üzerine etkisini değerlendiren sorular sorulduğunda 6 hastanın uykuda istemsiz bacak hareketleri olduğu öğrenildi. Uykuya dalma süresi 9 hastada uzun olup 30 dk'dan fazlaydı; 2 hastada 15-30 dk, 4 hastada 5-15 dk idi.

HBS'nin topografik dağılımı değerlendirildiğinde 7 (%46) hastada tipik olarak simetrik bacak tutulumu mevcuttu. 4 (%26) hastanın bacakları asimetrik kalan 4 (%26) hastanın ise yalnız tek bacağı etkilenmişti. Bacak tutulumuna ilaveten 5 hastada kol tutulumu da mevcuttu ve bunlardan 4'ü simetrik, 1'i asimetrik olarak etkilenmişti.

HBS şiddet ölçeği sonuçları aşağıdaki **Tablo 4.2**'de gösterildi. Şiddet ölçeğinin toplam puanı ortalama $20,7 \pm 5,19$ olup median değeri 20 idi (**Şekil 4.6**).

Şekil 4.6. Behçet hastalarında “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı



Tablo 4.2. Behçet hastalarında huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği

Şiddet derecesi	Hasta sayısı			
	1(hafif)	2(orta)	3(şiddetli)	4(çok şiddetli)
1-Huzursuzluk derecesi	2	9	4	0
2-Hareket ihtiyacı	1	4	6	4
3-Hareketle rahatlama	5	4	4	2
4-Uyku bozukluğu şiddeti	6	4	4	1
5-Uykusuzluk ve yorgunluk şiddeti	9	4	2	0
6-HBS'nin bütün olarak şiddeti	5	4	4	2
7-HBS belirtilerinin sıklığı	2	6	5	2
8-Gün içi şiddeti	0	7	5	3
9-Günlük işlere etkisi	7	2	4	2
10-Duygu duruma etkisi	7	2	4	2

4.3.2. MS Hasta Grubu

MS hasta grubunda HBS görülme oranı %22,8 olup 85 RRMS hastasının 20'sinde, 12 SPMS hastasının ise 2'sinde HBS saptandı. MS tipine göre HBS görülme sıklığı arasında anlamlı fark görülmedi.

Şikâyetleri tetikleyecek etkenler sorgulandığında 22 hastada stresle, 3 hastanın uzun süreli ayakta durma ile, 10 hastada yorgunluk ile semptomların ağırlaştığı belirtildi. 19 hastanın remisyona ara girdiği dönemler olduğu öğrenildi.

HBS semptomlarını hafifleten yöntemler sorgulandığında 20 hastanın hareket ettirmekle, 2 hastanın ılık su, 3 hastanın masaj, 5 hastanın germe ile, 1 hastanın ovalama, 1 hastanın sallama, 1 hastanın uyku ile şikâyetlerinin rahatladığı öğrenildi.

PLMS birlikteliği, uyku kalitesi açısından gece uyku bozukluğunun olup olmaması, ne kadar süre sonra uykuya dalabildiğini öğrenmek üzere hazırlanmış sorularda 11 hastanın uykuda istemsiz bacak hareketleri olduğu öğrenildi. Uykuya dalma süresinin 12 hastada >30dk, 3 hastada 15-30dk'da, 4 hastada 5-15 dk, 3 hastanın uykuya dalma ile ilgili problem yaşamadığı öğrenildi .

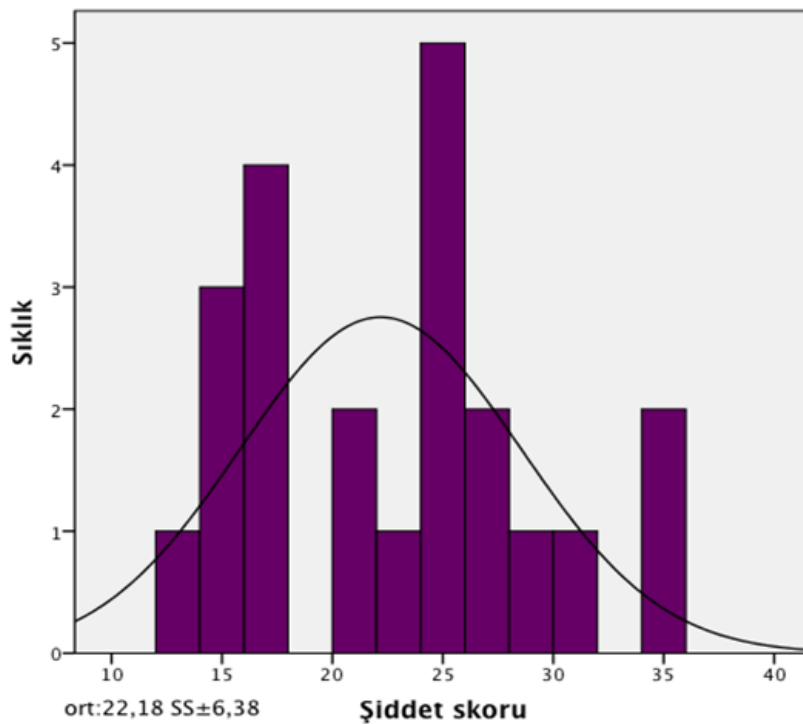
Tutulmuş pozisyonuna göre bakıldığında 4 hastanın kolları simetrik, 1 hastanın sağ kol asimetric, 20 hastanın bacakları simetrik, 2 hastanın bacakları asimetric olarak tutulmuştu.

HBS şiddet ölçeği sonuçları aşağıdaki **Tablo 4.3**'te gösterildi. Şiddet ölçeğinin toplam puanı ortalama $22,18 \pm 6,38$ olup median değeri 23 idi (**Şekil 4.7**).

Tablo 4.3. MS hastalarında huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği

Şiddet derecesi	Hasta sayısı			
	1(hafif)	2(orta)	3(şiddetli)	4(çok şiddetli)
1-Huzursuzluk derecesi	6	8	6	2
2-Hareket ihtiyacı	4	5	6	7
3-Hareketle rahatlama	10	5	4	3
4-Uyku bozukluğu şiddeti	10	3	5	4
5-Uykusuzluk ve yorgunluk şiddeti	9	9	2	2
6-HBS'nin bütün olarak şiddeti	5	8	5	4
7-HBS belirtilerinin sıklığı	1	4	14	3
8-Gün içi şiddeti	1	6	13	2
9-Günlük işlere etkisi	9	5	7	1
10-Duygu duruma etkisi	7	5	8	2

Şekil 4.7. MS hastalarında “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı



4.3.3. Kontrol Grubu

Şikâyetleri tetikleyecek etkenler sorgulandığında 6 hastada stresle, 5 hastanın uzun süreli ayakta durma ile, 7 hastada yorgunluk ile semptomların ağırlaştığı belirtildi. 10 hastanın remisyona girdiği ara dönemler olduğu öğrenildi. HBS semptomlarını hafifleten yöntemler sorgulandığında 10 hastanın hareket ettirmekle, 4 hastanın ılık su, 3 hastanın masaj, 1 hastanın germe ile, 1 hastanın yukarı kaldırma ile şikâyetlerinin rahatladığı öğrenildi.

PLMS birlikteliği, uyku kalitesi açısından gece uyku bozukluğunun olup olmaması, ne kadar süre sonra uykuya dalabildiğini öğrenmek üzere hazırlanmış sorulardan 3 hastanın uykuda istemsiz bacak hareketleri olduğu öğrenildi. Uykuya dalma süresinin 3 hastada >30dk, 1 hastada 15-30dk'da, 2 hastada 5-15 dk, 4 hastanın uykuya dalma ile ilgili problem yaşamadığı öğrenildi.

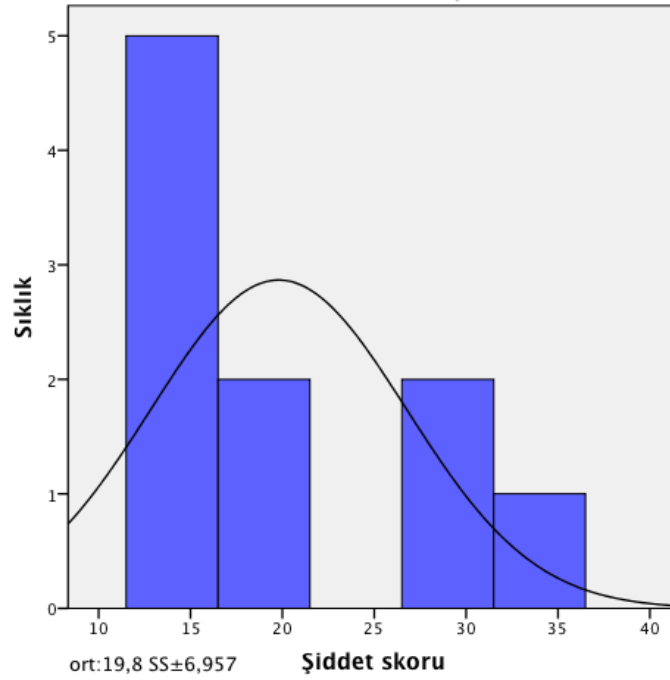
Tutulmuş pozisyona göre bakıldığında 2 hastanın kolları simetrik, 6 hastanın bacakları simetrik, 4 hastanın bacakları asimetrik olarak tutulmuştu.

Kontrol grubunda HBS şiddet skalasının toplam puanı ortalama $19,8,18 \pm 6,97$ (median:16,5) idi (Şekil 4.8). HBS şiddet skası verileri **Tablo 4.4**'te gösterildi.

Tablo 4.4. Kontrol grubu huzursuz bacaklar sendromu şiddet ölçeği

Şiddet derecesi	Hasta sayısı			
	1(hafif)	2(orta)	3(şiddetli)	4(çok şiddetli)
1-Huzursuzluk derecesi	4	4	1	1
2-Hareket ihtiyacı	3	3	3	2
3-Hareketle rahatlama	8	2	0	0
4-Uyku bozukluğu şiddeti	4	3	2	1
5-Uykusuzluk ve yorgunluk şiddeti	1	6	1	2
6-HBS'nin bütün olarak şiddeti	4	4	1	1
7-HBS belirtilerinin sıklığı	3	3	3	1
8-Gün içi şiddeti	2	3	4	1
9-Günlük işlere etkisi	1	5	1	2
10-Duygu duruma etkisi	5	2	2	1

Şekil 4.8. Kontrol grubu “huzursuz bacaklar sendromu toplam şiddet skoru” dağılımı



Gruplar arasında HBS şiddet skoru ortalamasına bakıldığında *en yüksek MS hastalarında* ($22,18 \pm 6,38$) *saptanmıştır*. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Alt puanlara bakıldığına MS grubunda uyku bozukluğu daha fazlaydı ve bu hastaların uykuya dalma süreleri daha uzundu. Stres tüm gruplarda HBS’yi arttıran faktör olmakla birlikte MS grubunda en fazlaydı ($p=0,011$).

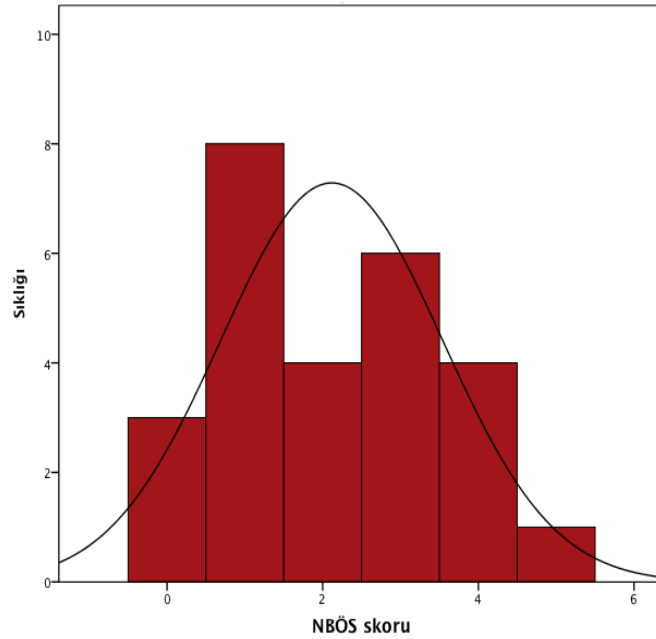
4.4. MUAYENE BULGULARI İLE HBS ARASINDAKİ İLİŞKİ

4.4.1. Behçet Hasta Grubu

96 hastanın 41’inde (%42,7) Nöro-Behçet sendromu mevcuttu. Bu hastaların tutulum tipi 28’sinde (%67,5) parankimal, 13’ünde (%32,5) non-parankimaldi. HBS olan 9 hastanın 3’ü parankimal 6’sı non-parankimaldi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$).

Parankimal tutulumlu Nöro-Behçet sendromu olan hastaların 28’inde NBÖS hesaplandı (**Şekil 4.9**); NBÖS ortalaması $2,12 \pm 1,42$ bulundu. NBÖS ile HBS şiddet skoru arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon yoktu.

Şekil 4.9. Nöro-Behçet hastalarında özürülük skoru dağılımı



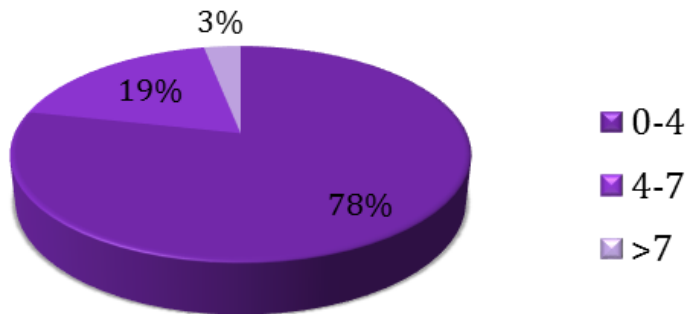
NBÖS: Nöro-Behçet özürülük skalası

4.4.2. MS Hasta Grubu

97 MS hastasının 85'ini RRMS, 12'sini SPMS hastaları oluşturmaktaydı. EDSS skoruna göre 0-4 arası olan 76 hasta, 4-7 arası 18 hasta ve >7 olan 3 hasta bulunmaktaydı. Aşağıdaki grafikte gösterilmektedir.

Şekil 4.10. Multipl skleroz hastalarında özürülük skoru dağılımı

EDSS puan ve oranları



EDSS: Expanded disability status score

HBS'si olan 21 hastanın (%95,5) EDSS skoru 0-4 arasındaydı; 1'i ise >4-7 arasındaydı. HBS'si olan MS hastalarının özürülük düzeyleri daha düşüktü; EDSS skoru ile HBS arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyindeydi ($p=0,031$).

OKB bakılan 24 (%24,7) hastanın 16'sında OKB pozitif saptandı. OKB pozitif hastaların 5 (%22,7)'inde HBS bulunmaktaydı. OKB pozitifliği ve HBS arasında istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu.

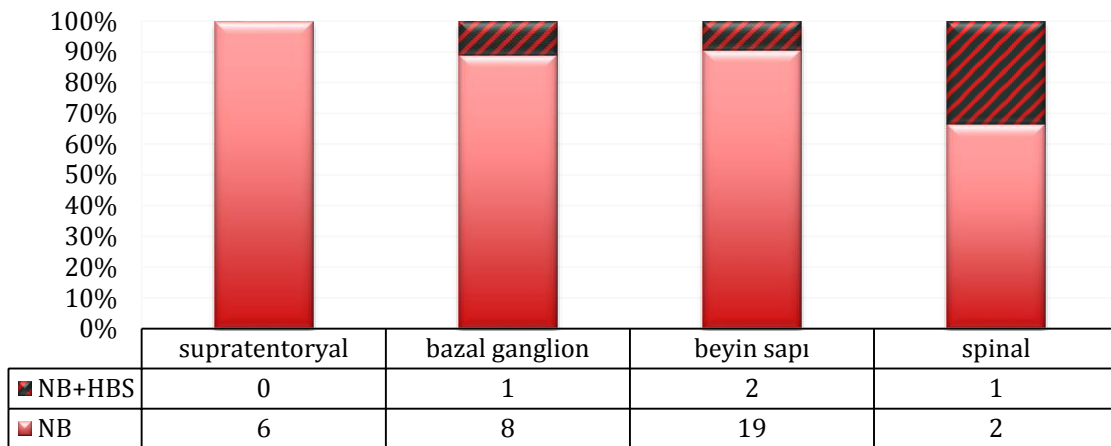
4.5. MR BULGULARI VE HBS İLE İLİŞKİSİ

41 Nöro-Behçet hastasının 6'sında supratentoryal kranyal lezyon (bazal gangliyonlar dışındaki), 8'inde (%16,3) bazal gangliyonlar, 19'unda (%38,8) beyin sapı, 2'sinde (%2,1) spinal bölge lezyonu mevcuttu.

Nöro-Behçet+HBS olan hastaların 2'sinde (%18,2) beyin sapı lezyonu olup, supratentoryal kranyal lezyon yoktu, 1'inde (%9,1) bazal gangliyonlar, 1'inde (%6,7) spinal lezyon mevcuttu.

Spinal lezyonu olan 2 hasta vardı, 1 tanesinde HBS mevcuttu. Spinal lezyon ile HBS arasındaki ilişki sayı çok az olduğu için değerlendirilemedi.

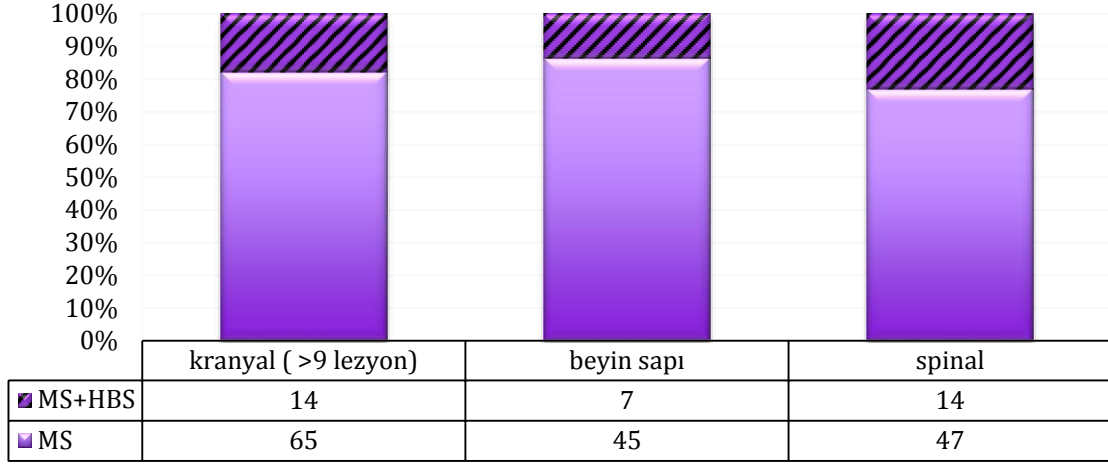
Şekil 4.11. Nöro-Behçet sendromu olan hastalarında MRG lezyonların dağılımı



NB: Nöro-Behçet, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS hastalarında kranyal lezyon sayısı 0-9 arası olanlar 32(%33), >9 lezyonu olanlar 65 (%67) kişiydi. 45 (%46,4) hastada beyin sapı, 47 (%48,5) hastada spinal tutulum mevcuttu. MS+HBS olan hastaların 14 (%63,6)'ünde kranyal >9 lezyon, 7 (%31,8)'sinde beyin sapı, 14 (%63,6)'ünde spinal lezyon mevcuttu. MRG bulguları HBS arasında ilişki yoktu.

Şekil 4.12. Multipl skleroz hastalarında MRG lezyonların dağılımı



NB: Nöro-Behçet, HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Behçet, Nöro-Behçet ve MS hastalarında HBS sıklığı, ilişkili olduğu durumlar ve klinik özellikleri oldukça geniş bir hasta grubunda araştırılmıştır. Gerek MS, gerekse Nöro-Behçet hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında HBS'nin daha sık olduğu saptanmıştır. Nöro-Behçet Sendromu olmayan Behçet hastalarında ise HBS sıklığı kontrol grubuyla benzerdir.

HBS prevalansı %0,013 ile %18,3 arasında değişen oranlarda bildirilmekte (114,115), bu değişkenliğin de kullanılan kriterlere (1995, 2003, 2012 IRLSGG) ve görüşme tipine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Türkiye'de ise toplum çalışmalarında sıklık %3,19 ile %9,7 arasında bildirilmiştir. HBS sıklığı için yaş ve cinsiyet belirleyici faktörlerdir. 30 yaş civarında prevalans %3'lerde iken 80 yaşında %20'lere çıkmaktadır, HBS kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür (15,15). Kontrol grubumuzda HBS sıklığı %10'dur. Bu oran biraz yüksekçe bir orandır. Seçilen grubun daha çok hastane çalışanlarından oluşması, bu kişilerin semptomlarını daha iyi/fazla değerlendirmelerine yol açmış olabilir, dolayısıyla bu grupta saptanan HBS oranı, diğer iki gruptakine oranlara göre biraz yanıltıcı olabilir.

BH grubunda HBS sıklığını %15,6 oranında saptadık. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada (Ediz ve ark., 2011) 104 BH hastası sorgulanmış ve 32'sinde (%29,4) HBS saptanmıştır. HBS olan ve olmayan grup birbiriyle klinik özellikler açısından kıyaslandığında fark bulunmamıştır. Ancak hastalar Nöro-Behçet sendromu varlığı açısından değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda Nöro-Behçet sendromu olan hastalarda HBS'sini sık görüldüğü, bu sendromu olmayan BH'lerde ise HBS sıklığının kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır.

Demografik açıdan bakıldığında; BH görülme yaşı en sık 3. dekatta, erkeklerde biraz daha sık olduğu düşünülmekte, 30 yaş altı ve 50 yaş üstünde de görülebilmektedir (38,40,41). Bizim 96 BH olan grubumuzun 51'i erkekti, yaş ortalaması $39,9 \pm 11,8$ olup, hastalık süresi $121,39 \pm 107,52$ aydı. Hastaların takip süresi göz önüne alındığında başlangıç yaşı ile uyumluydu. Tüm gruplar göz önüne alındığında en yaşlı grubu BH oluşturmaktaydı. Bir başka açıdan bakıldığında da hastalık süresi 121,39 ay ile BH olanlarda daha uzundu. Bu da BH kronik seyirli bir hastalık olması, genç yaşta başlayıp devam etmesi, medikal tedaviler ile hastalık süresinin uzaması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

İdiyopatik HBS erken başlangıçlı (<45 yaş) görülmekte özellikle 35 yaş altında gebeliğin HBS'yi agreve etmesi nedeniyle kadınlarda biraz daha sık görüldüğü bildirilmektedir (1,6). Kontrol grubumuzun yaş ortalaması $36,18 \pm 11,10$ olup 54'ü kadındı. Grubumuzun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı HBS görülme yaşı ve cinsiyeti ile uyumluydu.

MS hastalığında HBS prevalansı %13,3 ile %65,1 arasında farklı oranlarda bildirilmektedir (116). Auger ve ark. 2005 yılında 200 MS hastası ile yapmış olduğu çalışmada HBS ve MS birlikteliğini MS+HBS hastalarında %37,5 ve kontrol grubunda %16 olarak bildirmiştir. REMS çalışma grubunun (İtalya'da 8 ay süresince 25 farklı merkezde, 861 MS ve 649 kontrol grubu ile yüzyüze yapılan görüşme ve anketler sonucunda) yapmış olduğu çalışmada ise MS hastalarında %19, kontrol grubunda %4,2 oranında HBS saptanmış; MS hastalarında HBS riskinin 5,4 kat arttığı belirlenmiştir. Bu çalışma MS ve HBS birlikteliğini araştıran en geniş çaplı çalışmadır. Gomez ve ark., 135 MS ve 118 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, HBS sıklığını MS hastalarında %13,3 ve kontrol grubunda %9,3 oranında saptamış olup MS lehine anlamlı bir fark görmemişlerdir. Bizim MS hastalarımızda ise HBS görülme sıklığı %22,8 olup normallere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,004$). MS grubunun daha genç olması HBS ihtimalini azaltan, kadın cinsiyetinin fazla olması da arttıran ek faktörler olabilir; demir eksikliği anemisi yine bu grupta en sık olduğu için HBS sıklığını pozitif yönde etkileyebileceği düşüldü. Ancak MS grubunda yaş, cins ve demir eksikliği anemisi HBS sıklığı ile korele bulunmadı. Başka bir deyişle MS, HBS için diğer faktörlerden bağımsız olarak başlı başına bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

İdiyopatik HBS otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık. HBS'ye yatkınlık yaratabileceğinden şüphelenilen 30'dan fazla gen lokusu incelenmiştir. 6 farklı gen (*BTBD9*, *MEIS1*, *MAP2K5/LBXCOR1*, *PTPRD*, *TOX3*) ile allelik varyantlarının HBS gelişme riskini taşıyabileceği gösterilmiştir (19, 21-26). Öte yandan sık bir sekonder HBS sebebi olan MS hastalığında da genetik yatkınlık söz konusudur, ailesel MS hastaları bilinmektedir. MS ve HBS'ye yatkınlık yaratan ortak genetik bölgelerin varlığı araştırılmaktadır. Bu konuda Vávrová ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada MS'li 765 hasta alınmış ve 245 hastada HBS teyit edilmiştir. Bu hastaların içinden 203 MS+HBS ve 438 MS-HBS hastasından oluşan gruplar karşılaştırılmıştır. *MAP2K5/SCOR1* tek gen polimorfizminin HBS eğilimini arttırdığını gösterilmiştir. Daha önce bakılan MEIS 1, BTB9, PTPRD genleri varyantlarının ilk iki lokusu için ilişki bulunmuş ancak bu ilişki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bizim

çalışmamızda klinik olarak bakıldığında, MS+HBS olgularımızda hem MS hem de HBS için aile öyküsü diğerlerine göre yüksek değildi.

BH'nın HLA B51 geniyle ilişkisi bilinmemekte ancak HBS ve BH birlikteliğine dair yapılan çalışma bulunmamaktadır. BH hasta grubumuzda 10 kişide, MS hasta grubumuzda 6 ve kontrol grubunda 1 kişide anne-baba akrabalığı görülmekteydi. Bu da BH'nın kendi içinde genetik yatkınlığını ve sosyoekonomik düzeyi ile uyumlu olarak akraba evliliğinin arttığını göstermektedir. Ancak tüm hastalarda akrabalık ve HBS arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sekonder HBS etiolojisinde en sık rol oynadıkları bilinen DM, HT, Hipotroidi, KBY, anemi gibi hastalıklardır. Özellikle demir eksikliği ve anemisinin ciddi semptomlara yol açtığı, tedavi ile bulguların gerileyebileceği bildirilmiştir (7). Son dönemde tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan bir prevalans araştırmasında ise HBS prevalansı %27 gibi oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bunu desteklemeyen birçok çalışma da mevcuttur (126). Bizim hastalarımızda sadece demir eksikliği anemisinin hasta gruplarında dağılımı farklıydı: %18,5 oranıyla MS grubunda en yüksekti ($p=0,008$). Bunun önemli bir sebebi hastaların almakta olduğu immunomodulator tedaviler, atak sırası ve sonrasında kullandığı kortizon tedavileri ve ağır olgularda immunsupresif ajanlar olduğu düşünülmektedir (127). Ancak MS grubunda HBS ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Behçet hastalarında ise anemi sıklığı %9,5 olup kontrol grubuna göre artmıştı (anlamlılık düzeyinde değildi) ve esas olarak BH+HBS olanlar ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p=0,004$). Behçet hastalarının kronik ağrı ve artralji nedeniyle non-steroid antiinflamatuar kullanımının (NSAİD) fazla olduğu bilinmektedir. NSAİD'e bağlı uzun dönemde intestinal inflamasyon ve küçük kanamalar gelişmekte bu da en azından subklinik demir eksikliğine yol açmaktadır. Ediz ve ark. Behçet hastalarında yapmış olduğu çalışmada kan demir, ferritin, hemoglobin ve MCV değerlerine bakmış, farklılık bulamamıştır.

PLMS ile HBS birlikteliği oldukça sık olup %80-89'a varan oranlarda bildirilmektedir.(1). BH'da PLMS araştırılması amacıyla Uygunoğlu ve ark yapmış olduğu çalışmada nörolojik hastalığı olmayan 16 BH VE Nöro-Behçeti olan 14 hasta üzerinde uyku ve uyku bozukluklarının mikroanalizi yapılmış; PSG'de BH ve beyin sapı tutulumu olan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadığı, ancak BH ve Nöro-Behçeti olanların kontrol grubuna göre ortalama uyku başlangıcının geciktiği, yüzeysel NREM uyku evresinin süresinin arttığı gösterilmiştir ($p<0,005$). Tascılar ve ark tarafından yapılan çalışmada da BH olanlarda %50,9 gibi yüksek oranda uykusuzluk saptanmıştır (125). Aynı zamanda hastaların uykuya

dalmaları zor ve uyku süresi kısalmış (<5 sa/gece) zor uyuduğu gösterilmiştir. Biz hastalarımıza polisomnografi laboratuvarımız olmaması nedeniyle yapamadık. Ancak sözel sorular sonucunda MS ve Behçet hastalarında uykuya dalma sürelerinin uzadığı, gece uykuda istemsiz hareketlerin olduğu öğrenildi.

Yorgunluk günlük yaşam aktivitelerini etkiler ve HBS semptomlarını agra ve eder. MS hastalarında yorgunluk sık görülen bir semptomdur. Aydar ve ark. yapmış olduğu çalışmada MS’te yorgunluk %61,2 oranında bildirilmiştir (124). Bizim çalışmamızda HBS’yi alevlendiren faktörlerden biri olarak yorgunluk sorgulandığında MS hastalarında %45, BH grubunda %53,3, kontrol grubunda ise %70 oranında bulunmuştur.

Tipik HBS duyuları her iki bacakta, derin kaslar ve kemiklerde hissedilir. Bazı hastalar ciltte daha yüzeysel, her iki bacakta ancak tek taraf daha baskın olarak tarifleyebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda huzursuzluk hissinin hemen daima bacaklarda olduğunu bazen kollara ve gövdede de hissedilebildiği bildirilmiştir. Karroum ve ark. 44 hasta ile yapmış olduğu çalışma sonucunda topografik dağılımın; tüm hastalarda alt ekstremitelerde hissedildiği (uyuk, diz, bacak, ayak bilekleri ve ayaklar dahil), bu hastaların 39’u baldır ve alt bacakta baskın olduğunu), 25 hasta (%57) üst ekstremitelerinin (el-bilek, ön kol, omuz) eşlik ettiğini bildirmiştir. Lateralizasyon açısından bakıldığında yine aynı çalışmada; 28 hasta (%64) bacaklarda bilateral (26 hasta her zaman, 2 hasta sıklıkla bilateral), 15 hastada (%34) predominant tek taraflı, 1 hasta ise bilateral veya tek taraflı aynı sıklıkta olduğunu belirtmiş. Sağ bacak aktif kullananlar sol bacakta daha sık semptom belirtti ancak tersine sol ayaklı hastalar sağ alt ekstremitede sağ ayaklı hastalar kadar huzursuzluk belirtmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (123). Bizim çalışmamızda MS hastalarında bacaklarda sık tutulmuş ve bilateral simetrik (20/22), kollar daha az tutulmuş ve simetrik (4/5), 1 hastanın sağ kol asimetric, 20 hastanın bacakları simetrik, 2 hastanın bacakları asimetric olarak tutulmuştu. Behçet hastalarında tutulum paternine göre bakıldığında 4 hastanın kolları simetrik, 1 hastanın sağ kol asimetric, 7 hastanın bacakları simetrik (%46), 4 hastanın tek bacak (%26), 4 hastanın bacakları asimetric (%26) olarak tutulmuştu. kontrol grubunda ise 2 hastanın kolları simetrik, 6 hastanın bacakları simetrik, 4 hastanın bacakları asimetric olarak tutulmuştu.

REMS çalışmasında MS tipleri ile HBS arasındaki ilişki araştırılmış, PPMS ile en sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzu 85 RRMS, 12 SPMS grubu oluşturmaktaydı. 85 RRMS hastasının 20 sinde, 12 SPMS hastasının ise 2’inde HBS saptandı. MS tipine göre HBS görülme sıklığı arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak hasta grubumuzda çeşitlilik

olmayıp hemen tamamı RRMS grubundan oluşması nedeniyle MS seyri ve HBS açısından karşılaştırma yapmak mümkün değildi.

Nöro-Behçet hastalarının özürülülük şiddeti ve HBS şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda NBÖS bakılan diğer bir deyişle parankimal tutulumu olan 26 behçet hastasının NBÖS ortalaması $2,12 \pm 1,42$ olarak hesaplandı. Ancak NBÖS ile HBS şiddeti arasında korelasyon bulunmadı.

MS hastalarında EDSS skoru ile HBS arasındaki ilişkiye bakılan REMS çalışmasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Ancak Aydar ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise HBS'nin EDSS skoru ve yüksekliği ile ilişkisi bulunamamıştır. Bizim hastalarımızda ise (EDSS skor dağılımına bakıldığında 0-4 arası %28 oranında, >4-7 arası %5,6 oranında HBS görülmüş, EDSS skoru düşük olanlarda daha sık HBS saptanmıştır) EDSS ile HBS arasında anlamlı düzeyde bir ilişki vardı ve ilginç olarak HBS, EDSS'düşük olan (bağımsız olarak yürüyebilen) grupta daha sık görülmüştür. Belki bu grup hâlâ aktif olarak çalışmaya devam ettikleri, gün içinde çok ayakta durup yoruldukları için böyle bir sonuç bulmuş olabiliriz.

Ediz ve ark. yapmış olduğu çalışmada HBS şiddeti ve BH klinik özellikleri incelenmiş ve kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (BH+HBS: $21,2 \pm 6,4$, HBS: $20,8 \pm 3,2$). Bizim hastalarımızda Behçet hastalarının HBS şiddet skalası puanı ortalama $20,7 \pm 5,19$ (median:20) olup kontrol grubuna göre hafifçe artmıştı.

İtalyan REMS çalışma grubunun yapmış olduğu büyük çaplı araştırmada HBS şiddetinin MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (MS: $17,5 \pm 5,70$, kontrol: $14,0 \pm 4,71$; $p < 0,003$). Aydar ve ark. yapmış olduğu çalışmada da MS'lilerde HBS şiddet skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Bizim çalışmamızda da benzer bulguları elde ettik. HBS şiddet skoru en yüksek MS grubundaydı. Onu BH grubu izlemekteydi. Her iki çalışmaya göre de bizim hastalarımızın şiddet skorları daha yüksekti. BH grubunda ortalama şiddet skorunun fazla olması demir eksikliği anemisinin varlığı ile açıklanabilir. Yine hasta gruplarında nörolojik tutulum ve kullanılan ilaçlar da semptomların daha şiddetli seyretmesine yol açabilir.

Nöro-Behçeti olan hastaların MRG'leri incelendiğinde en fazla beyin sapı tutulumu (%38,8) görülmüştür. Nöro-Behçet ve HBS birlikteliği olan hastalarda ise %18,2 oranında olup anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Miyelopati ile HBS arasındaki ilişki daha önce bildirilmiştir. Nöro-Behçet grubunda spinal tutulumu olan 2 hasta olup 1'inde HBS vardı. Sayı çok az olduğu için bu konuda yorum yapılamadı. Nöro-Behçet hastalarında lezyon yeri ve dağılımı ile HBS arasındaki ilişkiyi irdeleyen herhangi bir çalışma da yoktur. Bu açıdan

daha geniş bir Nöro-Behçet grubunun alınıp HBS'si olan ve olmayanlarda MRG ve f-MRG ile incelenmesi bir sonraki çalışmamızda planlanmıştır.

MS'te HBS ve MRG lezyonları ile ilişkisine bakıldığında Aydar G ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kranyal MRG'deki lezyon sayısı ile HBS arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kontrast tutan lezyonlar ve servikal spinal kord lezyonları ile ilişki olmadığı gösterilmiştir. REMS çalışmasında ise 594 MS hastasının MRG bilgileri incelenmiş; HBS olan ve olmayan hastalarda sırası ile sadece supratentoryal tutulum %19,4 ve %26,7 sadece infratentoryal tutulum %1,9 ile %2,1 ve supra+infratentoryal tutulum paterni %78,7 ile %71,2 olarak bulunmuştur. Lezyon sayısı ile HBS arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da lezyon dağılımı ile HBS arasında ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni gerek mevcut MRG'lerin standart olarak tek merkezde detaylı olarak yapılmış olmamasının, gerekse MRG'lerin araştırma sırasında elimizdeki son MR'lar olup HBS'si olanlara yönelik yeni bir incelemenin yapılmamış olması olabilir. Bu nedenle daha detaylı MRG, traktografi gibi daha ileri yöntemlerin kullanılması ile belki anlamlı bir ilişki gösterilebilir. Kranyal lezyon sayısı ile şiddet skoru arasındaki ilişkiye de baktığımızda da anlamlı korelasyon bulamadık.

Sonuç olarak her tür nöropati, miyelopati ve Parkinson Hastalığı başta olmak üzere HBS'nin periferik ve santral sinir sistemini etkileyen hastalıklara eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu çalışmada MS ve Nöro-Behçet Sendromunun da HBS için hem bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu hem de semptomların daha ağır seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle MS hastalarında birçok duyuşsal fenomen hastalığa eşlik etmektedir. Hasta HBS varlığı açısından daha dikkatli dinlenirse, dopamin agonistleri ile tedavi edilerek yaşam kalitesi artırılabilir. Ayrıca hem MS hem de BH grubunda demir eksikliği anemisini de tedavi etmek HBS semptomlarının ortaya çıkmasını/azalmasını sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

- 1) Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014 Aug; 27(4):493-501.
- 2) Willis T. *The London practice of physick.* London: Basset & Crook; 1685.
- 3) Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868–73.
- 4) Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:69 –79.
- 5) Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine* 15 (2014) 860–873.
- 6) Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med.* 2000 Feb 1;1(1):11-19.
- 7) Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:1698–700.
- 8) Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63:1065-1069 5.
- 9) Miri S, Rohani M2, Vahdat M, Kashanian M, Sariri E, Zamani B, Shahidi GA. Presenting features of idiopathic versus secondary restless legs syndrome in pregnancy. *Iran J Neurol.* 2014 Oct 6;13(4):241-4.
- 10) Diego Garcia-Borrequero, Perodin, Carolina Serrano. Restless Legs Syndrome and PD. *Neurology.* 2003;61:49-55.
- 11) Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) Primary Care study. *Sleep Med* 2004, 5:237-246.
- 12) Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; 13:324–329.

- 13) Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a communitybased study. *Mov Disord* 2010.
- 14) Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, Arnardóttir ES, Olafsson I, Cook E, Thorarinsdottir EH, Gislason T. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med*. 2010 Dec;11(10):1043-8.
- 15) Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: prevalence and characteristics. *Sleep Med* 2010; 11:31–37.
- 16) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1286–1292.
- 17) Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y, Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 2008; 23:2363–2369.
- 18) Chen NH, Chuang LP, Yang CT, Kushida CA, Hsu SC, Wang PC, Lin SW, Chou YT, Chen RS, Li HY, Lai SC. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; Apr;64(2):170-8.
- 19) Tasdemir M, Erdogan H, Börü UT, Dilaver E, Kumas A 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 Medicine* 11 (2010) 82–86
- 20) Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 6: 1562-9.
- 21) Eres S, Karli N, Zarifoglu M, Ozcakir A, Yildiz D. The prevalence and clinical features of restless legs syndrome: a door to door population study in Orhangazi, Bursa in Turkey. *Neurol India*. 2009 Nov-Dec;57(6):729-33.
- 22) Yilmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg*. 2013 Sep;113(3):247-51.
- 23) Novak M, Becker P.M, Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome *Current Medical Research & Opinion* 2014, 1–20)

- 24) Chokroverty S, Sleep Disorders, In: Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM(eds). *Neurology in Clinical Practice*. Elsevier, Butterworth Heinemann (5th edition) 2008:1947.
- 25) Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, Ripke S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Högl B, Frauscher B, Gschliesser V, Poewe W, Peglau I, Vodicka P, Vávrová J, Sonka K, Nevsimalova S, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T, Winkelmann J. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008; 40:946–948.
- 26) Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, Fulda S, Pütz B, Eckstein G, Hauk S, Trenkwalder C, Zimprich A, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Bachmann CG, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Montplaisir J, Turecki G, Rouleau G, Gieger C, Illig T, Wichmann HE, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Meitinger T. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007; 39:1000–1006.
- 27) Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebeck E, Bliwise D, Beck JM, Rosen A, Waddy S, Trotti LM, Iranzo A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007; 357:639–647.
- 28) Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population—the MEMO Study. *J Neurol* 2002; 249:1195–1199.
- 29) Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64:1920–1924.
- 30) Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:261–264
- 31) Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-1700.

- 32) Nelson C, Erikson K, Pinero DJ, Beard JL. In vivo dopamine metabolism is altered in iron deficient anemic rats. *J Nutr.* 1997;127:2282-88.
- 33) Ben-Shachar C, Finberg JB, Youdim YB. Effect of iron chelators on dopamine D2 receptors. *J Neurochem* 1985;45:999-1005.
- 34) Leng JC, McCarrol SA, Martin TF. Thy-1 is a component common to multiple populations of synaptic vesicles. *J Cell Biol* 1998;140:685-698
- 35) Wang X, Wiesinger J, Beard J Felt B, Menzies S, Earley C, Allen R, Connor J. Thy 1 expression in the brain is affected by iron and is decreased in restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2004;220:59- 66.
- 36) Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:294-301.
- 37) Bucher SF, Seelos K, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
- 38) Ku J, Cho YW, Lee YS, Moon HJ, Chang H, Earley CJ, Allen RP Functional connectivity alteration of the thalamus in restless legs syndrome patients during the asymptomatic period: a resting-state connectivity study using functional magnetic resonance imaging. *Sleep Med* 2014; 15:289–294.
- 39) Rizzo G, Tonon C, Testa C, Manners D, Vetrugno R, Pizza F, Marconi S, Malucelli E, Provini F, Plazzi G, Montagna P, Lodi R. Abnormal medial thalamic metabolism in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Brain* 2012; 135:3712– 3720.
- 40) Schöls L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51:1603- 1607.
- 41) Moon HJ, Chang Y, Lee YS, Song HJ, Chang HW, Ku J, Cho YW. T2 relaxometry using 3.0-tesla magnetic resonance imaging of the brain in early- and late-onset restless legs syndrome. *J Clin Neurol.* 2014 Jul;10(3):197-202.
- 42) Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, Filippi M. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler.* 2008 Jan;14(1):86-93. Epub 2007 Oct 17.
- 43) Tuzun Y. Hulusi Behçet, MD: February 20, 1889 to March 8, 1948. *Clin Dermatol.* 2006; 24(6):548-550.
- 44) Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Mar;15(2):126-36.
- 45) Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18(3): 291-311.

- 46) Yazıcı H, Tuzun Y, Pazarlı H. et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases* 1984; 43: 74-75.
- 47) I Krause, Y Uziel, D Guedj, M Mukamel, L Harel, Y Molad and A Weinberger. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult- onset disease. *Rheumatology*.1999; 38:457-462.
- 48) Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yazıcı H. The long-term mortality and morbidity of Behçet Syndrome: A 2-decade outcome of 387 patients followed at a dedicated center. *H. Medicine* 2003;82 (1):60-76
- 49) Gul A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. *Drugs*. 2007;67(14):2013-22.
- 50) Barnes C.G, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Dec;38(12):1171-4.
- 51) Kaklamani, P.G. & Calamia, K.T. Behçet's disease: an update on pathogenesis, diagnosis and management of vascular involvement. *Rheumatology Reports*2, e2 (2010).
- 52) Gül, A. Behçet's disease : an update on the pathogenesis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19 S6-12
- 53) Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gon.alves O.et al. Beh.et's disease- a contemporary review. *J.of autoimmunity*,2009(32):178– 188.
- 54) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284-91.
- 55) Pineton de Chambrun, M., Wechsler, B., Geri, G., Cacoub, P. & Saadoun, D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity reviews* 7211, (2011).
- 56) Gul, A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Current drug targets. Inflammation and allergy* 4, 81-3 (2005).
- 57) Fresko İ. Behçet sendromunda patogenez. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 915-7.
- 58) Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. 1982. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*.100(9), 1455-8).
- 59) Durrani K, Papaliadis GN. 2008. The genetics of Adamantiades-Behcet's disease. *Semin Ophthalmol*. 23(1), 73-9.
- 60) Pay S. Behçet hastalığı: Etiyoloji ve Patogenez. 2005. *T Klin. J Int Med Sci*. 1, 10-8.

- 61) O'Duffy JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:423-31.
- 62) Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 335, 1078-80 (1990).
- 63) Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease: problems and suggestions. *Yonsei Med.* 1997 Dec;38(6):365-9.
- 64) Kose O. Behçet Hastalığı'nda Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkderm* 2009; 43(2):87-91.
- 65) Ozbalkan Z, Bilgen S.A. Behçet Hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:14-20.
- 66) Uygunoğlu U, Benbir G, Saip S, Kaynak H, Siva A. A Polysomnographic and Clinical Study of Sleep Disorders in Patients with Behçet and Neuro-Behçet Syndrome. *Eur Neurol* 2014;71:115-119.
- 67) Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist.* 2005 Mar; 11(2):80-9.
- 68) Lakhanpal S, Tani K, Lie JT et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol.*1985; 16:790-795.
- 69) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8:192-204.
- 70) Tali ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Işık S, Yuh WT. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology.* 1997;39:2.
- 71) Al Kawi MZ, Bohlea S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991;41:405-8.
- 72) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, ve ark. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.
- 73) Siva A, Fresko I: Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:435-8.
- 74) Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A: CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
- 75) Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behçet's syndrome *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:53-7.
- 76) Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.
- 77) Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis:an overview. *Brain Pathology* 2007;17:210-8.

- 78) Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. Annual review of medicine. 2002;53:285-302.
- 79) Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol. 2014;72 Suppl 1:1-5.
- 80) Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Bradley's Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Butterworth Heinemann Elsevier; 2008. Pp 1583-1621.
- 81) Kurtzke JK. Multiple Sclerosis Epidemiology World wide. One view of current status. Acta Neurol Scand Suppl 1995; 161: 23-33.
- 82) Miller A, Bourdette D, Chen J. Multiple sclerosis. Continuum 1999; 5: 7-185 28. Weinshanker BG The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin 1995; 13: 119-146.
- 83) Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis J Neurol Sci. 2008 Nov 15;274(1-2):45-7.
- 84) Cavit B. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2009;2:9-15.
- 85) Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2005;11:398-402.
- 86) Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. Muscle & Nerve 2003;27:456-64
- 87) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguezm, Weinshanker BG. Multiple sclerosis. N Engl J med 2000;343(13):938-52.
- 88) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13: 227-231.
- 89) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshanker BY, Wolinsky JS. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis Ann Neurol 2001;50:121-127.
- 90) Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshanker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-846.

- 91) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292–302.
- 92) Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin* 2003;21:745-64
- 93) Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 54:478- 84.
- 94) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
- 95) Kara B, Aydın K, Tatlı B, Yaramış A, Yılmaz C, Aydın N, Çalışkan M , Özmen M. Early onset multiple sclerosis *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41:167- 72
- 96) Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:168–71.)
- 97) Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current opinion in neurology.* 2006;19:248-54
- 98) Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2005;16:327–49.
- 99) Kolosa K. How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):75-9, 157-60.
- 100) Turk Börü U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17–21.
- 101) Dr. Neslihan Ünal Akdemir ; Multipl Skleroz'un Orta Karadeniz Bölgesindeki Prevalansi Ve Hastaların Demografik Özellikleri, Samsun On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD;Tıpta Uzmanlık Tezi 2011
- 102) Eraksoy M, Nöroloji Temel Kitabı. Emre M (editor) s.1112-1136, 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2012
- 103) Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity, *Neurology.* 2014 Sep 9;83(11):1022-4
- 104) George C. Ebers, M.D., Dennis E. Bulman, M.Sc., Adele D. Sadovnick, Ph.D., Donald W. Paty, M.D., Sharon Warren, Ph.D., Walter Hader, M.D., T. Jock Murray, M.D., T. Peter Seland, M.D., Pierre Duquette, M.D., Trevor Grey, M.D., Robert Nelson, M.D.,

- Michael Nicolle, M.D., and Donald Brunet, M.D. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med*. 1986 Dec 25;315(26):1638-42.
- 105) Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray TJ. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*. 1993 Mar;33(3):281-5
- 106) Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*. 1994 Jan;44(1):11-5.
- 107) Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 2008;28:7–16.
- 108) Warren KG, Catz I, Johnson E, Mielke B. Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1994;35:280–9.
- 109) Imrell K, Greiner E, Hillert J, Masterman T. HLA-DRB115 and cerebrospinal-fluid-specific oligoclonal immunoglobulin G bands lower age at attainment of important disease milestones in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2009;210:128–30.
- 110) Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005;23:77–105.
- 111) Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2004;56:308.
- 112) Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Blauw B, Smits M, Uitdehaag BM, Nagelkerken L, Polman CH. *J Neuroimmunol*. 2003 Apr;137(1-2):140-3.
- 113) İdiman E. Multipl Skleroz Immunopatogenetik Özellikler. Karabudak R: Temel ve Klinik Nöroimmunoloji Ada Basım Yayınevi Ankara 2013;15:191-199
- 114) Winkler AS, Trendafilova A, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E, Kassubek J. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a communitybased study. *Mov Disord* 2010
- 115) Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, Arnardóttir ES, Olafsson I, Cook E, Thorarinsdottir EH, Gislason T. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med*. 2010 Dec;11(10):1043-8.
- 116) Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2014 Oct 12
- 117) Ediz L, Hız O, Toprak M, Ceylan MF, Yazmalar L, Gulcu E. Restless Legs Syndrome in Behçet's Disease. *The Journal of International Medical Research* 2011; 39: 759 – 765).

- 118) Italian REMS Study Group¹ , Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, Gigli GL, Fratticci L, Merlino G, Terzano G, Granella F, Parrino L, Silvestri R, Aricò I, Dattola V, Russo G, Luongo C, Cicolin A, Tribolo A, Cavalla P, Savarese M, Trojano M, Ottaviano S, Cirignotta F, Simioni V, Salvi F, Mondino F, Perla F, Chinaglia G, Zuliani C, Cesnik E, Granieri E, Placidi F, Palmieri MG, Manni R, Terzaghi M, Bergamaschi R, Rocchi R, Ulivelli M, Bartalini S, Ferri R, Lo Fermo S, Ubiali E, Viscardi M, Rottoli M, Nobili L, Protti A, Ferrillo F, Allena M, Mancardi G, Guarnieri B, Londrillo F. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008 Jul;31(7):944-52.
- 119) Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *BMJ* 1986; 292: 659 – 660.
- 120) Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1652-3.
- 121) Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Jul;13(6):805-8.
- 122) Vávrová J, Kemlink D, Sonka K, Havrdová E, Horáková D, Pardini B, Müller-Myhsok B, Winkelmann J. Restless legs syndrome in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study. *Sleep Med*. 2012 Aug;13(7):848-51
- 123) Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, Ferini--Strambi L. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:534.
- 124) Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011;65(5):302-6.
- 125) Karroum EG, Semenescu S, Arnulf I, Topography of the sensations in primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):26-31.
- 126) Kalra S, Silman A, Akman-Demir, Bohlega S, Borhani-Haghighi A. Constantinescu S. C, Houman H, Mahr A, Salvarani C, Sfikakis P, Siva A, Al-Araji A, Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol* (2014) 261:1662–1676

FORMLAR

EK 1: HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU TANIMLAMA FORMU

1. Bacaklarınızda, genellikle huzursuzluk veren- istenmeyen duyularım eşlik ettiği, hareket ettirme isteği olur mu?

Evet

Hayır

- a. Bacaklarda: simetrik asimetrik tek taraflı
 b. Kollarda: simetrik asimetrik tek taraflı
 c. Vücudun başka bölümleri?

2. Bacakları hareket ettirme isteği ya da huzursuzluk veren duyular
 İstirahatte başlıyor İstirahatte artıyor
 (otururken, uzanırken, yatarken)

Ne kadar süre geçince başlıyor?

3. Bacakları hareket ettirme isteği ya da huzursuzluk veren duyular
 Hareketle (yürüme, germe, sallama vs) tamamen / kısmen geçiyor mu?

Ne kadar süre geçince düzeliyor?

4. Bacakları hareket ettirme isteği ya da huzursuzluk veren duyular
 Akşamları / geceleri gündüze göre daha kötü mü?

Evet

Hayır

EK 2: TANIMLAYICI VE DESTEKLEYİCİ SORULAR

*Aile öyküsü var mı? Varsa kimler:

*Gece uykuda kol ve bacak hareketleri var mı?

**Bacakları hareket ettirme isteği ya da huzursuzluk veren duyular kaç yaşında başladı, sürekli mi?
 Zaman zaman düzeldiği dönemler oluyor mu?

**Uyku bozukluğu var mı?

**Uykuya dalmakta güçlük var mı? Varsa ortalama ne kadar süre sonra dalabiliyorsunuz?

** Huzursuz bacak sendromu (HBS) belirtilerini neler tetikliyor?

Yorgunluk

Uzun süreli ayakta durma

Stres

Diğer

**HBS belirtileri yalnızken mi

birilerinin yanında

diğer

** HBS belirtilerini neler gideriyor?

Masaj

Ilık/sıcak/ soğuk su

Hareket

İlaç

Diğer

EK 3: ULUSLARARASI HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU ÇALIŞMA GRUBU(UHBSÇG) ŞİDDET DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ:

1. Kollarınızdaki ve bacaklarınızdaki huzursuzluğun derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

2. HBS semptomları nedeniyle hareket etme ihtiyacının derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

3. Hareket etmekle kol ve bacaklarınızdaki huzursuzluk nasıl rahatlıyor?

(4) Rahatlamıyor

(3) Hafif rahatlıyor

(2) Orta derecede rahatlıyor

(1) Tam veya tama yakın rahatlıyor

(0) HBS semptomu yoksa bu soru sorulmaz

4. HBS semptomları nedeniyle uyku bozukluğunuz ne düzeyde?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

5. HBS semptomları nedeniyle yorgunluk ve uykusuzluk halinin şiddeti nasıl?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

6. Bir bütün olarak HBS'nuzun şiddeti nasıl?

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

7. HBS semptomlarının sıklığı nasıl?

(4) Çok şiddetli (Haftada 6-7 gün)

(3) Şiddetli (Haftada 4-5 gün)

(2) Orta (Haftada 2-3 gün)

(1) Hafif (Haftada 1 gün veya daha az)

(0) Yok

8. HBS semptomları bir günde ortalama ne kadar sürüyor?

(4) Çok şiddetli (24 saate 8 saat veya daha fazla)

(3) Şiddetli (24 saate 3-8 saat)

(2) Orta (24 saate 1-3 saat)

(1) Hafif (24 saate 1 saatten daha az)

(0) Yok

9. HBS semptomları günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

(Örneğin; aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatı)

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) Hafif

(0) Yok

10. HBS semptomlarından moraliniz nasıl etkileniyor?

(Örneğin; kızgınlık, sıkıntı, üzüntü veya huzursuzluk)

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) Hafif

(0) Yok

EK 4: NÖRO-BEHÇET ÖZÜRLÜLÜK SKALASI

Motor Durum Skoru (MDS)

0: Normal nörolojik muayene

1: Normal değil. Nörolojik muayene bulguları işlevini etkilemez. Kendi kendine bakabilir. Günlük işlerini bağımsız yapabilir. Yardımsız ev dışında tam hareketlidir.

2: Normal değil. Nörolojik muayene bulguları işlevini etkiler. Günlük işlerini bağımsız yapabilir. Yardımsız 100m yürüyebilir.

3: Normal değil. Günlük işlerini bağımsız yapamaz. Kendi kendine yemek yiyebilir. 5 metreden fazla yardımsız yürüyebilir. Günlük işlerinin çoğunu yapmada yardıma ihtiyaç duyar. Tekerlekli sandalyeden yatağına kendisi geçebilir.

4: Normal değil. Günlük hemen hemen tüm işlerinde yardıma ihtiyaç duyar. Kendi kendine beslenemez veya yardımsız 5 metreden fazla yürüyemez. Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlıdır. günün yarısından fazlasında yatağında geçirir.

Bilişsel Durum Skoru (BDS)

0:Normal

1: Günlük işlerini etkilemeyen kognitif tutulum. Mesleğini devam ettirebilir. Unutkanlıktan yakındır.

2: Günlük işlerinin önemli bir kısmını etkileyen bilişsel yıkım veya sosyal ilişkilerde bozulma veya mesleğini devam ettiremez veya psödöbulber afekti vardır.

3: Bilişsel yıkımdan dolayı hiçbir işini yapamaz. Günlük işleri için yardıma muhtaç veya demans kriterlerini dolduran bilişsel yıkım

Baş ağrısı Skoru (BS)

0: Bir haftadan uzun süren ve günlük aktiviteleri etkileyen baş ağrısı yok(primer baş ağrısı bozuklukları dahil değildir).

1: Günlük işlerini etkileyen BHna sekonder baş ağrısı var.

Parankimal Nöro-Behçet Özürllülük Skoru (NBÖS)

Yukarıdaki iki gruptan elde edilen puanların toplamına eşittir. Hasta Nöro-Behçet nedeniyle kaybedilmişse 8 puan alır.

EK 5: EDSS ÖLÇEĞİ

0 : Normal nörolojik bulgular (işlevsel sistemlerde tüm dereceler 0)

1.0 : Özürllülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

1.5 : Özürllülük yok ; bir işlevsel sistemden daha fazlasında minimal bulgu

2.0 : Bir işlevsel sistemde minimal özürllülük

2.5 : İki işlevsel sistemde minimal özürllülük

3.0 : Bir işlevsel sistemde orta derecede özürllülük ya da üç yada dört işlevsel sistemde özürllülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor

3.5 : Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürllülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde 2. derece ; ya da iki işlevsel sistemde 3. derece; ya da beş işlevsel sistemde 2. derece (diğerleri 0 yada 1)

4.0 : Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; bir işlevsel sistemde 4. derece özürllülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, (diğerleri 0 ve 1) yada önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar ; yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor

4.5 : Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; bir işlevsel sistemde 4. derece özürllülükle karakterize (diğerleri 0 ve 1) ya da önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar ; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor

5.0 : Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürllülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 yada 1) yada 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon

5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürllülük; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 ya da 1) ya da 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon

6.0 : Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürllülük

6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürllülük

7.0 : Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standard tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürllülük; seyrek olarak yalnızca piramidal sistemde 5. derece

7.5 : Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürllülük

8.0 : Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir ; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürllük

8.5 : Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürllük

9.0 : Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; genel işlevsel sistemlerin çoğunda en az 4. derecede özürllük

9.5 : Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz; genel işlevsel sistemlerin hemen hepsinde en az 4. derecede özürllük

10.0 : Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

ETİK KURUL KARARI



T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Sayı : 44140529 / 2014-66

06.08.2014

Konu : Tez Çalışması

Sayın Yard. Doç. Dr. Zeliha MATUR
Nöroloji Anabilim Dalı

Aşağıda belirtilen çalışmanız 06.08.2014 tarihli Üniversitemiz Klinik Araştırmaları Etik Kurulu toplantısında incelenmiş, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan bir sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Kurul kararı ilişikte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Y.
B. Zeliha

Çalışmanın Adı: “Behçet, Nörobeçet ve Multipl Skleroz Hastalıklarında Huzursuz Bacaklar Sendromu” başlıklı tez çalışması.

Sorumlu Araştırmacı: Yard. Doç. Dr. Zeliha MATUR, İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Diğer Araştırmacılar : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Ayşenur ÖNALAN, İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Proje İle İlgili Temas Kurulacak Kişi: Yard. Doç. Dr. Zeliha MATUR, İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Merkez sayısı: Tek merkez



T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

İstanbul Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu

Karar No : 06.08.2014/22-157

Çalışmanın Adı: “Behçet, Nörobehçet ve Multipl Skleroz Hastalıklarında Huzursuz Bacaklar Sendromu” başlıklı tez çalışması.

Sorumlu Araştırmacı: Yard. Doç. Dr. Zeliha MATUR, İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Başkan

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Y.
B. Telatar

Başkan Yardımcısı
Doç. Dr. Numan ERMUTLU

Numan ERMUTLU

Üye

Prof. Dr. Tufan PAKER

Tufan PAKER

Üye

Doç. Dr. Demet AKIN
(İzinli)

Demet AKIN

Üye

Av. Özlem ÖZTÜRK

Özlem ÖZTÜRK

Üye

Cafer KILIÇ

Cafer KILIÇ

Raportör

Doç. Dr. Berrin TELATAR

B. Telatar

Üye

Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU

Işın BARAL KULAKSIZOĞLU

Üye

Yard. Doç. Dr. Suzan BOZKURT

Suzan BOZKURT

Üye

Ecz. Pınar DEMİR ÖZKER

Pınar DEMİR ÖZKER

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşenur	Soyadı	Önalın
Doğ.Yeri	Elazığ	Doğ.Tar.	01.08.1986
Uyruđu	TC	TC Kim No	22954756482
Email	aysenurkaymaz@hotmail.com	Tel	05558576837

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2010
Lise	Elazığ Fen Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduđunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Matur Z, Kaymaz A, Altunrende B, Tuncer S, Güngör-Tuncer O, Akman Demir G, Öge E. “Human Immunodeficiency Virus” İnfeksiyonu ile İlişkili Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati: Farklı Klinik Özellikler ve Tanı Sorunları. Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2013;30(4):805-813.

Demirozu T, Kaymaz A, Minareci O, Kucukaksu D.S. Extracranial Right Vertebral Artery Dissection In An Advanced Heart Failure Patient With Heartware Left Ventricular Assist Device Support: Case Report. Turkish Journal of Vascular Surgery. 2014; doi: 10.9739/uvcd.2014-39430

Akut iskemik inmede geç progresyon sonrası iv trombolitik tedavi, olgu sunumu. Ayşenur Kaymaz, Bahar Aksay Koyuncu, Reha Tolun, Yakup Krespi. 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2011, Antalya

İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Eğitim ve Araştırma Merkezi Nöroloji ABD İnme Ünitesi tromboliz deneyimi. Bahar Aksay Koyuncu, Ayşenur Kaymaz, Reha Tolun, Yakup Krespi. 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2011, Antalya

Varikozel cerrahisi sonrası gelişen izole muskulokutanöz sinir nöropatisi. Özlem Güngör Tunçer , Ayşenur Önalın, Nimet Dörtcan Sanem Özata, Fatih Altunrende, Ebru Altındağ Gülşen Akman Demir. 48. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya

Temporal lob epilepsisinde iktal su içme. Ebru Altındağ, Ayşenur Önalın, Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Betül Baykan. 48. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya

Diffüz B hücreli lenfoma seyrinde gelişen Miller-Fisher sendromu: Olgu sunumu. Burcu Altunrende, Ayşenur Kaymaz, Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Ahmet Yabalak, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya

Malignite seyrinde gelişen Guillain Barre sendromu (GBS): İki olgu sunumu. Ayşenur Önalın, Burcu Altunrende, Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Ahmet Yabalak, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya.

İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroonkoloji Polikliniği: bir yıllık deneyim. Burcu Altunrende, Ahmet Yabalak, Ayşenur Kaymaz, Barış Topçular, Meryem Koçaslan, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya.

A NEW SUBTYPE OF NBIA; mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. Ayşenur Önalın, Pınar Topaloğlu Tektürk, Zuhal Yapıcı. 10.th European Pediatric Neurology Society Congress, 2013, Paris

Perimedüller Drenajı Olan Kranyal Dural Arteriovenöz Fistüller: İki Olgu Sunumu. Ayşenur Önalın, Burcu Göker, Selhan Karadereler, Mustafa Kemal Hamamcıoğlu, Ebru Altındağ, Özenç Minareci, Talat Kırış. Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği Kongresi, 2013, Antalya

Çocuklarda Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Nöropati; Yedi Olgu Sunumu İle Uzun Dönem

Sonuçları. Ayşenur Önalın, Pınar Topaloğlu Tektürk, Zuhal Yapıcı. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2013, Antalya

Neurobehcet Lesions Mııııckıng Encephalıtıs And Tumour. Aysenur Kaymaz, Burcu Altunrende, Sadık Server, Murat Kurtuncu, Gulsen Akman Demir International conference on Behcet's disease, 2014, Paris

Paratiroid Adenomuna Bağlı Gelişen Hiperkalsemik Ensefalopati Olgusu. Ayşenur Kaymaz, Ahmet Yabalak, Barış Topçular, Emrah Polat, Ebru Altındağ, Gülşen Akman Demir. 4.Ulusal Alzheimer Kongresi, 2014, Antalya

Multipl Sklerozis Seyrinde Gelişen Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP); Olgu Sunumu. Ayşenur Kaymaz , Burcu Altunrende, Zeliha Matur, Ahmet Yabalak , Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya.

Tacrolimus Tedavisi Altında Gelişen İntrakranial Hipotansiyon Olgusu. Ayşenur Kaymaz, Özlem Güngör Tunçer, Sadık Server, Ahmet Yabalak, Burcu Altunrende, Zeliha Matur, Barış Topçular, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya.

Küme Tipi Baş Ağrısında Botulinum Toksini Uygulanan Olgu Sunumu. Ayşenur Kaymaz, Barış Topçular, Zeliha Matur, Ahmet Yabalak, Burcu Altunrende, Özlem Güngör Tunçer, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya