



Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Bilişsel Fonksiyonlar

Restless Legs Syndrome and Cognitive Functions

© Şenay Aydın^{1,*}

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) klinik pratikte sık karşılaşılan bir uyku bozukluğudur. HBS için farklı toplumlarda yapılan prevalans çalışmalarında %5-15 arasında değişen farklı sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye’de ise bu oran %3,19-22,2 arasında değişmektedir. Uyku kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri bilinen HBS duygu durumu, dikkat ve kognitif fonksiyonları da etkileyebilmektedir. Biz çalışmamızda HBS’nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olası etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada hastanemiz nöroloji polikliniğinde HBS tanısı alan hastalar değerlendirildi. Standardize Mini Mental Test kullanılarak olası hafif bilişsel yetersizliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. HBS için sekonder nedenler dışlandıktan sonra idiyopatik HBS tanısı alan 45 hasta ile sağlıklı 20 birey çalışmaya alındı. Tüm bireylere Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ), HBS Şiddet Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) uygulandı.

Bulgular: HBS grubunda özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellek fonksiyonlarını gösteren MOBİD bileşenleri ile MOBİD total skorlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük mevcuttu (sırasıyla, p=0,032, p=0,012, p=0,024, p=0,019). Aynı zamanda HBS olgularında PUKI, EUÖ, UŞİ, BDÖ, BAÖ değerlerinde de anlamlı derecede fark olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma idiyopatik HBS’nin hastalık süresi ile korele şekilde özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellek gibi bilişsel alanlardaki fonksiyonlar üzerinde yetersizliğe neden olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacaklar sendromu, bilişsel fonksiyonlar, yönelim, soyut düşünme, bellek

Abstract

Objective: Restless Legs syndrome (RLS) is a common sleep disorder in clinical practice. In the prevalence studies conducted in different populations for RLS, different results ranging from 5% to 15% were obtained. This ratio ranges from 3.19% to 22.2% in Turkey. RLS, known to have adverse effects on sleep quality, can also affect mood, attention and cognitive functions. In our study, we aimed to investigate the possible effect of RLS on cognitive functions.

Materials and Methods: In this study, patients diagnosed with RLS in the neurology outpatient clinic of our hospital were evaluated. Patients with possible mild cognitive impairment were excluded from the study by using the Standardized Mini Mental Test. After exclusion of secondary causes for RLS, 45 patients with idiopathic RLS and 20 healthy individuals were included in the study. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Insomnia Severity Index (ISI), International RLS Severity Scale, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale were administered to all subjects.

Results: In the RLS group; there was a statistically significant decrease in the MoCA components which demonstrate particularly orientation, abstract thinking and memory functions and in the MoCA total scores, compared to the control group (p=0.032, p=0.012, p=0.024, p=0.019, respectively). At the same time, there was a significant difference in the PSQI, ESS, ISI, BDI, and BAI values in the RLS cases.

Conclusion: This study shows that the idiopathic RLS which correlated with disease duration may lead to insufficiency over functions in cognitive domains especially orientation, abstract thinking, and memory.

Keywords: Restless Legs syndrome, cognitive functions, orientation, abstract thinking, memory

Giriş

Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS), akşam saatlerinde başlayan özellikle alt ekstremitelerde belirgin hareket ettirme dürtüsünün eşlik ettiği ve hastanın uykuya dalmasını engelleyen sensori-motor karakterde, klinik pratikte sık karşılaşılan bir uyku bozukluğudur (1,2). Kadınlarda iki kat daha fazladır ve prevalansı yaş ile birlikte

artmaktadır (3). HBS için yapılan prevalans çalışmalarında farklı toplumlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu oran genel popülasyonda yaklaşık %5-15 arasındadır (4). Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda ise %3,19-22,2 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (5-7).

HBS ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8-11). Bazı çalışmalar özellikle

Yazışma Adresi: Dr. Şenay Aydın, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 506 631 81 35 E-mail: aydin.senay@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-4460-9056

Geliş Tarihi: 23.10.2018 Kabul Tarihi: 26.02.2019

©Telif Hakkı 2018 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

HBS'nin sözel acıklık gibi sadece belirli bir bilişsel alan üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ancak bilişsel fonksiyonların total verilerinde bir fark olmadığını vurgulamaktadır (11-13). Özellikle günlük semptomları olan şiddetli HBS'li hastalarda diğer uyku bozukluklarından daha belirgin şekilde kronik uyku yoksunluğunun geliştiği bilinmektedir. Birçok çalışmada kronik kısmi uyku kısıtlaması depresyon, anksiyete, kronik ağrı ve bilişsel işlevlerdeki düşüş gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (14). Ayrıca HBS hastalarında depresyon ve anksiyete gibi bilişsel olmayan belirtilerin, sağlıklı gönüllülere göre daha yaygın izlenmektedir (15-17). Literatürde özellikle HBS ile ilişkili yetersiz uyku ya da uyku yoksunluğunun bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olabileceği gibi bununla birlikte HBS'ye bağlı artmış depresif belirtilerin de bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabileceği vurgulanmıştır (18-21). Bu çalışmada HBS'li bireylerin bilişsel fonksiyonları ile HBS hastalık süresi, şiddeti ve bilişsel olmayan belirtiler arasındaki olası ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 65 olgu değerlendirildi. Olgular iki grupta incelendi. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran herhangi psikiyatrik hastalık, HBS dışında tanı konulmuş uyku bozukluğu ve böbrek yetmezliği, demir eksikliği anemisi, endokrin hastalıklar, gebelik, emzirme gibi sekonder nedenlerin dışlandığı idiyopatik HBS tanı kriterlerini karşılayan 45 hasta HBS grubuna, herhangi psikiyatrik, kronik sistemik ve uyku bozukluğu tanısı olmayan sağlıklı 20 gönüllü kontrol grubuna dahil edildi. Sigara ve alkol kullanımı olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alındı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/1495 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerin açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, demir (Fe), demir bağlama kapasitesi, Ferritin, C-reaktif proteini, hemogram değerleri tüm laboratuvar değerleri ile eğitim süreleri, antropometrik ölçümleri ile vücut kitle indeksi (VKI), bel kalça oranı (BKO) belirlenerek kaydedildi. Tüm olguların nörolojik muayene, bilişsel fonksiyon ve uyku bozuklukları değerlendirmesi nöroloji uzmanı tarafından bire bir görüşme ile yapıldı. Uyku durum değerlendirmesi için Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKI), Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ) ile HBS varlığı ve şiddeti için HBS şiddet ölçeği (IRLSSG), mevcut depresyon ve aksiyete düzeylerini belirlemek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve bilişsel fonksiyonları için Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) kullanıldı. Nörolojik muayeneleri normal sınırlar içinde değerlendirilen ve en az 5 yıllık temel eğitimi olan olguların öncelikle Standardize Mini Mental Test (SMMT) ile bilişsel değerlendirmesi yapıldı. SMMT, 24 ve altı olan hastalar olası hafif bilişsel yetersizlik nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Horlama ya da tanıklı apne tarif edilen olgularda olası Uyku Apne sendromu nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca daha önce HBS tanısı alan ve HBS için düzenli tedavi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Amerikan uyku tıbbi akademisi uluslararası uyku sınıflaması kriterlerine göre HBS tanısı alan hastalara IRLSSG tarafından

geliştirilmiş IRLSSG HBS şiddet skalası uygulandı (22). HBS şiddetini belirlemek için her biri 0-4 arası derecelendirilmiş toplam 10 sorudan oluşan bu ölçekte 0-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan ciddi, 31-40 puan çok ciddi HBS olarak tanımlanır. IRLSSG'deki artan skorlar HBS semptomlarının şiddetin derecesini belirler (23). Uyku kalitesinin ölçümü için PUKI ve gün içi uykuluğun belirlenmesi için EUÖ kullanıldı. Her iki testin Türkçe geçerliliği Ağargün ve ark. (24,25) tarafından yapılmıştır. PUKI uyku kalitesini değerlendiren ve uyku bozuklukları varlığına işaret eden, 7 alt bileşenden oluşan, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. PUKI toplam puanı 5'in üzerindeyse "zayıf uyku" olarak tanımlanır ve yüksek puanlar kötü uyku kalitesi göstergesidir (25,26). Johns (27) tarafından geliştirilen EUÖ, kalitatif ve kantitatif olarak uykuyu ölçmeyi ve genel gündüz uykululuk düzeyini belirlemeyi hedefler. Toplam skor 10'dan büyük ise aşırı gündüz uykululuk varlığına işaret eder ve puan artışı uykululuk seviyesi ile orantılıdır. İnsomni ve uyku yetersizliğini göstermek için validasyonu Boysan ve ark. (28) tarafından yapılan UŞİ kullanıldı. Yedi sorudan oluşan ölçek maddeleri 0-4 arasında puanlanır ve toplam puanlar 0-28 arasında değişmektedir (29).

Anksiyete düzey ve şiddetini belirlemek için BAÖ kullanıldı. BAÖ, Beck (30) tarafından geliştirilmiş olup anksiyete belirtilerinin şiddetine dayanan bir öz bildirim ölçeğidir. Yirmi bir maddeden oluşan Likert tipi bu ölçeğin her bir maddesi 0 ile 3 arasında puanlanmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. (31) tarafından yapılmıştır (30). Depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için ise Beck (32) tarafından geliştirilmiş BDÖ kullanılmıştır. Bu ölçek Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli (33) (1989) tarafından yapılmıştır. Bu ölçeğe göre elde edilen toplam skor 1-10 arası normal; 11-16 arası orta derecede duygu durumu bozukluğu, 17-20 arası klinik depresyon; 21-30 arası orta düzeyde depresyon; 31-40 arası ciddi düzeyde depresyon; 41-63 arası ağır depresyon olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada SMMT 24 ve üzeri olan olgular çalışmaya dahil edildi (34). Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisanı değerlendiren 11 maddeden oluşan SMMT Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve ark. (35) tarafından yapılmıştır. Toplam puan 30 üzerinden hesaplanır. Eşik değer 24 olup 23 ve altı puan bilişsel fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilir. Çalışmaya dahil edilen HBS ve kontrol grubuna bilişsel fonksiyonların değerlendirmesi için MOBİD uygulandı (36). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Selekler ve ark. (37) tarafından yapılmış olan MOBİD ile görsel-uzaysal ve yönetici işlevler, adlandırma dikkat, dil, soyut düşünme, bellek ve yönelim değerlendirilir. Toplam 30 puan üzerinden değerlendirme yapılır ve eşik değer olan 21 puan altı bilişsel fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilir.

İstatistiksel Analiz

Her iki grupta elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 istatistik yazılımı (IBM Corp. Released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 22.0. Armonk, NY) kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t-testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Etki seviyesi ve kesme değeri ROC eğrisi ile değerlendirildi. MOBİD değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olan bağımsız faktörleri belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uygun olarak seçilen ve idiyopatik HBS tanı kriterlerini karşılayan 45 hasta (6 Erkek, 39 Kadın) ile kontrol grubu için 20 sağlıklı birey (7 Erkek, 13 Kadın) alındı. HBS tanısı almış 45 hastanın yaş ortalaması 38,55±8,438 ile HBS başlangıç yaş ortalaması 28,84±7,628 ve ortalama HBS hastalık süresi 9,71±7,768 idi. Hastaların 41'inde (%91,1) tarif edemedikleri duyuşsal yakınma, parestezi, hiperaljezi, ağrı, kramp semptomları mevcuttu. Yirmi altı (%57,8) hastada gündüz saatlerinde de bu şikayetler devam ediyordu. Yirmi (%44,4) hastada alt ekstremitelere var olan şikayetler ile birlikte üst ekstremitelere de semptom mevcuttu. Ortalama IRLSS puanı 23,3±7,305 olarak saptandı. IRLSS puanına göre hastalık şiddeti sınıflandırıldığında hastaların %2,2'i hafif %31,1'i orta, %44,4'ü ciddi ve %22,2'i çok ciddi idi (Tablo 1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ ile BKO ölçümleri ve laboratuvar verileri açısından istatistiksel düzeyde bir fark saptanmadı (Tablo 2 ve 3).

Tüm bireylere uygulanan PUKİ, EUÖ, UŞİ, BDÖ, BAÖ anketlerinde sağlıklı bireylere göre HBS olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi (sırasıyla p=0,001, p=0,003, p=0,001, p=0,001, p=0,001). PUKİ toplam değeri ile öznel uyku kalitesi (komponent 1), uyku latansı (komponent 2), uyku süresi (komponent 3), uyku etkinliği (komponent 4) ve gündüz işlev bozukluğu (komponent 7) alt bileşenlerinde sağlıklı bireylere göre HBS'li hastalarda istatistiksel düzeyde daha yüksek puanlar

	n		%	
	R/L	R+L	R/L	R+L
Alt ekstremitte	11	34	24,4	75,6
Alt ve üst ekstremitte	7	13	15,6	28,9
Tarif edilemeyen his/parestezi	41		91,1	
Hipoestezi	17		37,8	
Hiperajjezi	21		46,7	
Ağrı	16		35,5	
Kramp	9		20,0	
Gündüz semptomu	26		57,8	
HBS evre				
Hafif	1		2,2	
Orta	14		31,1	
Ciddi	20		44,4	
Çok ciddi	10		22,2	
	Ort ± SS (min-maks)			
HBS başlangıç yaşı	28,84±7,628 (15-45)			
HBS süresi	9,71±7,768 (1-29)			
HBS şiddet ölçeği	23,3±7,305 (6-37)			
HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama, min: Minimum, maks: Maksimum				

saptandı. EUÖ ve UŞİ de sağlıklı bireylere göre HBS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bilişsel fonksiyonlardan SSME total skorlarında gruplar arasında fark yoktu (p=0,438). Ancak HBS grubunda MOBİD total skorları ile birlikte yönelim, soyut düşünme ve bellek fonksiyonlarını gösteren MOBİD skorlarında kontrol grubuna göre düşüklük saptandı (sırasıyla p=0,019, p=0,032, p=0,012, p=0,024) (Tablo 4). MOBİD total

Tablo 2. Huzursuz Bacaklar sendromu ve kontrol grubunda demografik ve antropometrik veriler

	HBS (n=45)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	38,55±8,438	39,65±8,857	0,636
Eğitim süresi (yıl)	9,69±3,081	11,25±4,387	0,161
Cinsiyet			
E	6 (%13,3)	7 (%35)	0,089
K	39 (%86,7)	13 (%65)	
Boy (m)	1,60±0,07	1,63±0,10	0,162
Kilo (kg)	69,20±12,28	66,50±14,10	0,438
VKİ (kg/m ²)	26,77±4,06	24,76±4,75	0,086
Bel çevresi (cm)	87,82±13,28	85,00±13,87	0,438
Kalça çevresi (cm)	102,82±9,99	98,20±7,33	0,068
Bel/kalça oranı	0,85±0,10	0,86±0,10	0,765
VKİ: Vücut kitle indeksi, HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, E: Erkek, K: Kadın			

Tablo 3. Huzursuz Bacaklar sendromu ve kontrol grubunda laboratuvar verileri

	HBS (n=45)	Kontrol (n=20)	p
AKŞ (mg/dL)	93,33±10,20	94,40±11,02	0,706
Üre (mg/dL)	26,95±7,86	24,25±5,41	0,168
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,18	0,68±0,13	0,548
TK (mg/dL)	199,38±45,07	176,70±40,40	0,059
TG (mg/dL)	117,54±70,95	102,35±46,35	0,385
HDL-K (%-NGSP)	54,52±10,69	54,35±10,39	0,952
LDL- K (mg/dL)	121,47±39,58	101,80±34,40	0,060
HbA1c (IU/mL)	5,60±0,38	5,41±0,37	0,078
Fe (µg/dL)	78,75±35,14	74,90±38,71	0,694
Ferritin (ng/dL)	26,70±26,88	31,92±36,60	0,522
CRP (mg/dL)	2,09±2,23	1,86±2,04	0,685
Sedimentasyon (mm/saat)	15,11±8,62	14,55±7,57	0,803
Folat (ng/mL)	8,09±3,95	7,10±1,71	0,289
TSH (mIU/l)	1,70±0,88	1,65±0,77	0,840
Vitamin B12 (pg/mL)	259,02±101,41	253,80±103,87	0,850
WBC (10 ³ /uL)	7,10±1,88	6,50±1,89	0,245
RBC (10 ³ /uL)	4,56±0,34	4,73±0,36	0,077
HGB (g/dL)	13,26±1,53	13,70±1,79	0,324
PLT (10 ³ /uL)	230,91±53,52	208,80±55,03	0,133
HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, AKŞ: Açlık kan şekeri, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Fe: Demir, CRP: C-reaktif proteini, TSH: Tiroid stimulan hormon, WBC: Lökosit , RBC: Eritrosit , HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet			

	HBS (n=45)	Kontrol (n=20)	p
SSME	27,20±2,159	27,65±2,109	0,438
MOBİD	24,76±3,41	26,85±2,73	0,019↑
Görsel-uzaysal yönetici işlevler	4,07±1,00	4,40±0,88	0,207
Adlandırma	2,78±0,51	2,85±0,48	0,599
Dikkat	5,16±1,33	5,50±0,82	0,290
Lisan	2,13±0,96	2,25±0,96	0,656
Soyut düşünme	1,73±0,44	1,95±0,22	0,012↑
Bellek	3,09±1,18	3,80±1,05	0,024↑
Yönelim	5,87±0,40	6,00±0,13	0,032↑
UŞİ	15,24±5,84	0,70±1,78	0,001↑
PUKİ	11,09±3,79	0,80±1,24	0,001↑
Komponent 1 (öznel uyku kalitesi)	2,46±0,66	0,80±1,24	0,001↑
Komponent 2 (uyku latansı)	2,42±0,78	0,19±0,30	0,001↑
Komponent 3 (uyku süresi)	2,33±0,82	0,00	0,001↑
Komponent 4 (uyku etkinliği)	1,88±0,91	0,00	0,001↑
Komponent 5 (uyku bozukluğu)	0,88±0,28	0,15±0,36	0,159
Komponent 6 (ilaç kullanımı)	0,00	0,00	-
Komponent 7 (gündüz işlev bozukluğu)	1,71±0,96	0,10±0,30	0,001↑
EUÖ	4,24±4,13	1,60±2,64	0,003↑
BDÖ	14,31±8,28	7,40±10,01	0,001↑
BAÖ	18,29±9,35	7,70±8,45	0,001↑

HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, SSME: Service science, management, and engineering, EUÖ: Epworth Uykululuk Ölçeği, UŞİ: Uykusuzluk Şiddet İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, MOBİD: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

	Pearson korelasyon analizi		Çok değişkenli lineer regresyon analizi					
	r	p	B	SE	p	OR	95% CI	
Yaş	-0,229	0,066	0,041	0,067	0,542	0,102	-0,095	0,178
Eğitim süresi	0,188	0,134	-0,107	0,192	0,688	-0,097	-0,497	0,283
HBS süre	-0,539	0,001↑	-0,225	0,073	0,004↑	0,513	-0,373	0,177
HBS şiddeti	-0,071	0,641	-0,020	0,108	0,856	-0,042	-0,240	0,200
UŞİ	-0,299	0,015↑	-0,149	0,140	0,297	0,255	-0,434	0,137
EUÖ	0,018	0,889	0,211	0,134	0,125	0,256	-0,061	0,484
PUKİ	-0,297	0,016↑	-0,001	0,194	0,994	0,001	-0,396	0,393
BDÖ	-0,081	0,521	0,090	0,067	0,186	0,219	-0,046	0,226
BAÖ	-0,004	0,978	0,043	0,060	0,476	0,118	-0,078	0,164

HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, EUÖ: Epworth Uykululuk Ölçeği, UŞİ: Uykusuzluk Şiddet İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği
↑p<0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

skorlarını etkileyen olası faktörler için yapılan Pearson korelasyon analizinde MOBİD total skorları ile HBS hastalık süresi, UŞİ ve PUKİ arasında korelasyon mevcuttu. Çok değişkenli Lineer regresyon analizi sonucuna göre ise (NRS: 0,410) MOBİD total skorlarındaki düşmede HBS hastalık süresinin (OR: 0,521, %95 CI: 0,081-0,377) anlamlı şekilde ilişkili tek faktör olduğunu saptadık (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmada idiyopatik HBS'nin bilişsel fonksiyonlarda ve özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellek üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve HBS hastalık süresinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayı açıklayan en önemli faktör olduğu saptandı. Literatürde HBS'de bilişsel fonksiyonların etkilendiğine dair kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar

elde edilmiş ve özellikle HBS hastalarında frontal yürütme işlev bozukluğunun ön planda olduğunu vurgulanmıştır (10-12,38). Lee ve ark. (8) tedavi alan ve almayan idiyopatik HBS'li bireyler ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda toplam 107 bireyde verbal IQ, Boston Naming Test, Category Fluency ve the Clock-Drawing test gibi farklı ölççekler ile bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlar. Gamaldo ve ark. (39) HBS ve uyku kısıtlı kontrol deneklerinden oluşan örneklem grubunda genel zeka ve global yürütme işlevini değerlendiren ölççekler ile uyku yoksunluğuna hassas prefrontal kortekse özgü fonksiyonların değerlendirildiği ölççekleri kullanarak HBS ve olası bilişsel fonksiyonları inceledikleri çalışmalarında, HBS hastalarının uyku kısıtlılığına özellikle duyarlı olan iki görev üzerinde uyku kısıtlı kontrollerden daha iyi performans gösterdiği ve göreceli olarak HBS olan bireylerinin uyku yoksunluğuna adaptasyon gösterdiklerini vurgulamışlardır. Yine Rist ve ark. (9) HBS ve kontrol grubu olarak 2070 bireye Isaacs Test, Benton Visual Retention Test, Trail Making Test B ve SMMT'den oluşan bilişsel test bataryası uygulamış ve HBS ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlar. Bazı çalışmalarda ise özellikle HBS'nin kognitif fonksiyonların total verilerinde bir fark olmadığını ancak özellikle sözel akıcılık ve dikkat, sözel akıcılık ve iz sürme, sözel akıcılık ve Stroop görevi içeren testlerde belirgin yetersizliğin gözlemlendiği ve HBS'nin sadece belirli bir bilişsel alan üzerinde olumsuz etkisi olduğunu belirtmişlerdir (10,11). İleri yaş Koreli bireylerde yapılan bir çalışmada HBS'li bireylerde SSME'de daha düşük olduğu gösterilmiştir (40). Çalışmamızda SSMT değerlerinde anlamlı bir fark saptamadık ancak MOBİD total değerlerinde ve özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellekteki anlamalı yetersizlik HBS semptomlarının bilişsel performansta ilişkili olabileceği hipotezimizi desteklemektedir.

HBS son dönemde somatosensöryal algı ve motor fonksiyonuna katılan beyin bölgelerini içeren bir ağ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (41,42). HBS patogenezi en önemli nedenlerden biri dopaminerjik sisteminin disfonksiyonu olarak kabul edilir (43). Ayrıca HBS ilişkili bilişsel yetersizlikte de özellikle prefrontal korteks ile ventral tegmental alan arasındaki ilişkiyi sağlayan dopaminerjik yolağın etkili olduğu düşünülmektedir (44). Son çalışmalarda HBS hastalarındaki bilişsel işlev bozukluğu dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (45-47). Bununla birlikte HBS ile ilişkili bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın nedeni olarak literatürde özellikle iki nokta üzerinde durulmuştur. HBS hastalarında depresyon ve anksiyete gibi bilişsel olmayan belirtilerin, sağlıklı gönüllülere göre daha yaygın olduğunu bildirmiştir (15-17). Ayrıca depresyon ve anksiyete puanlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olan HBS hastalarında elektroensefalografi değişikliklerinin majör depresyona sahip olanlara benzer olduğu da gösterilmiştir (47). Depresyon ve HBS arasında çeşitli etiyopatolojik benzerlikler mevcuttur. Her iki hastalıkta da dopamin önemli rol oynamaktadır. HBS hastalarında putamen çekirdeklerinde önemli miktarda D2 reseptörlerinde azalma olduğu ve bu azalmanın semptom ciddiyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (48). Lee ve ark. (8) çalışmalarında HBS ile bilişsel fonksiyonların etkilenmediğini ancak bilişsel olmayan fonksiyonlar arasında özellikle depresyon belirtilerinin hem tedavi almış HBS hem de kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca yine birçok

çalışmada HBS'ye bağlı artmış depresif belirtilerin de bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabileceği vurgulanmıştır (19-21). Ancak çalışmamızda HBS hastalarında gördüğümüz depresyon ve anksiyete total değerleri anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte bilişsel fonksiyonlarda ki yetersizlik ile korelasyon göstermediğini saptadık. Kronik kısmi uyku kısıtlaması ile depresyon, anksiyete gibi durumlar daha önce ilişkilendirilmiştir (14). Bu HBS ile gelişen uyku yoksunluğunun hem depresyon hem de anksiyete semptomlarının belirgin hale gelmesine neden olduğunu düşündürmektedir.

Diğer önemli bir nokta HBS'li hastalarda gelişen kronik uyku yoksunluğudur. Özellikle günlük semptomları olan şiddetli HBS'li hastalarda diğer uyku bozukluklarından daha belirgin şekilde kronik uyku yoksunluğunun geliştiği ve HBS'ye bağlı gelişen uyku yoksunluğunun bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu bilinmektedir (14,18). Hem görüntüleme hem de nöropsikolojik çalışmalar ile prefrontal korteksin uyku kaybına duyarlı olduğu da gösterilmiştir (49). Ayrıca kronik uyku yoksunluğunun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki kümülatif etkisi de önemlidir (50). Son veriler, HBS hastalığının süresi ve çalışma belleği açığı arasında bir korelasyon göstermektedir (51). Çalışmamızda bilişsel fonksiyonlardaki yetersizlik ile HBS hastalık süresi ve uykusuzluk şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğunu ve özellikle HBS hastalık süresinin bilişsel fonksiyonlardaki yetersizlik için en önemli belirleyici faktör olduğunu saptadık. Bu veri HBS'ye bağlı gelişen kronik uyku yoksunluğunda kümülatif etkinin bilişsel fonksiyonlar için önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca kümülatif etki ya da hastalık süresi ile orantılı olarak HBS etiyopatogenezinde önemli olan dopaminerjik yolaktaki yetersizliğin artabileceği ve bilişsel fonksiyonları etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte sensorimotor bozukluk sonucu gelişen uyku yoksunluğunun depresyon ve anksiyete gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada en önemli kısıtlayıcı faktör HBS'de tedavi ile bilişsel ve bilişsel olmayan verilerde olası değişikliklerin karşılaştırılamamasıdır. Ayrıca HBS dışında uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde PUKI anketi uygulanmış ve başka ek bir değerlendirme yapılmamıştır.

Sonuç

Bu çalışmada idiyopatik HBS hastalarında özellikle yönelim, soyut düşünme ve bellek gibi bilişsel alanlar üzerinde daha belirgin şekilde bilişsel fonksiyonların hastalık süresi ile ilişkili olarak olumsuz etkilendiğini saptadık. HBS'nin tedavisiz kalması ya da tedavi sürekliliğinin sağlanamaması fiziksel, somatik ve duygusal sağlığı önemli ölçüde etkileyebilir ki elde ettiğimiz sonuçlar aynı zamanda HBS'nin erken tanı ve tedavisinin bilişsel fonksiyonlar için neden önemli olabileceğini de göstermektedir. HBS hastalarında bilişsel işlevlerdeki bu yetersizlikte altta yatan nörofizyolojik mekanizmaların belirlenmesi ve dopaminerjik tedavinin bu fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmak için daha fazla klinik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/1495 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmanın tüm katılımcılar sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu makale ile ilgili hiçbir kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Latorre J, Irr WG. Restless legs syndrome. *Neurology Updated* 2006;20.
2. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009;266:419-31.
3. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology-frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007;22:420-3.
4. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath* 2012;16:987-1007.
5. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
6. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A Population-Based Survey to Determine the Prevalence of Movement Disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Turk Norol Derg* 2009;15:109-18.
7. Yılmaz NH, Akbostancı MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg* 2013;113:247-51.
8. Lee HB, Ramsey CM, Spira AP, Vachon J, Allen R, Munro CA. Comparison of cognitive functioning among individuals with treated restless legs syndrome (RLS), untreated RLS, and no RLS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26:87-91.
9. Rist PM, Elbaz A, Dufouil C, Tzourio C, Kurth T. Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study. *Am J Med* 2015;128:1023.e33-9.
10. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006;7:25-30.
11. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S, Winkelmann J, Wetter TC. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients. *Mov Disord* 2010;25:2641-8.
12. Celle S, Roche F, Kerleroux J, Thomas-Anterion C, Laurent B, Rouch I, Pichot V, Barthélémy JC, Sforza E. Prevalence and clinical correlates of restless legs syndrome in an elderly French population: the synapse study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:167-73.
13. Driver-Dunckley E, Connor D, Hentz J, Sabbagh M, Silverberg N, Hernandez J, Vedders L, Evidente VG, Shill H, Caviness J, Adler C. No evidence for cognitive dysfunction or depression in patients with mild restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1840-2.
14. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67-74.
15. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:226-30.
16. Cho CH, Kim L, Lee HJ. Individuals with Restless Legs Syndrome Tend to have Severe Depressive Symptoms: Findings from a Community-Based Cohort Study. *Psychiatry Investig* 2017;14:887-93.
17. Picchietti D, Winkelmann JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;28:891-8.
18. Allen RP, Abetz L, Washburn T, Earley CJ. The impact of restless legs syndrome (RLS) on sleep and cognitive function. *Eur J Neurol* 2002;9:50.
19. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25:117-29.
20. Köhler S, van Boxtel MP, van Os J, Thomas AJ, O'Brien JT, Jolles J, Verhey FR, Allardyce J. Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:873-9.
21. Szkló-Coxe M, Young T, Peppard PE, Finn LA, Benca RM. Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression. *Am J Epidemiol* 2010;171:709-20.
22. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien IL, American Academy of Sleep Medicine. 2014.
23. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
24. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The Validity and Reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turkish Journal of Psychiatry* 1996;7:107-11.
25. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB, Başoğlu C. The validity and reliability of the Epworth Sleepiness Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1999;10:261-7.
26. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
28. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Psychometric properties of the Insomnia Severity Index in Turkish sample. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2010;11:248-52.
29. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
30. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.
31. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: psychometric Properties. *J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly* 1998;12:28-35.
32. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
33. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
35. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg* 2002;13:273-81.
36. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
37. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilissel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin Hafif Bilissel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010;13:166-71.
38. Galbiati A, Marelli S, Giora E, Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L. Neurocognitive function in patients with idiopathic Restless Legs

- Syndrome before and after treatment with dopamine-agonist. *Int J Psychophysiol* 2015;95:304-9.
39. Gamaldo CE, Benbrook AR, Allen RP, Oguntimein O, Earley CJ. A further evaluation of the cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2008;9:500-5.
 40. Kim KW, Yoon I-Y, Chung S, Shin YK, Lee SB, Choi EA, Park JH, Kim JM. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population - results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res* 2010;19:87-92.
 41. Lanza G, Bachmann CG, Ghorayeb I, Wang Y, Ferri R, Paulus W. Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2017;31:49-60.
 42. Lanza G, Lanuzza B, Aricò D, Cantone M, Cosentino FI, Pennisi M, Bella R, Pennisi G, Ferri R. Direct comparison of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2015;16:138-42.
 43. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-30.
 44. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002;67:53-83.
 45. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016;6:401.
 46. Rizzo G, Li X, Galantucci S, Filippi M, Cho YW. Brain imaging and networks in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2017;31:39-48.
 47. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Lindeck-Pozza L, Hauer C, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping in patients with restless legs syndrome as compared with normal controls. *Psychiatry Res* 2002;115:49-61.
 48. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome 491 (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-91.
 49. Drummond SP, Smith MT, Orff HJ, Chengazi V, Perlis ML. Functional imaging of the sleeping brain: review of findings and implications for the study of insomnia. *Sleep Med Rev* 2004;8:227-42.
 50. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117-26.
 51. Kim SM, Choi JW, Lee C, Lee BU, Koo YS, Kim KH, Jung KY. Working memory deficit in patients with restless legs syndrome: an event-related potential study. *Sleep Med* 2014;15:808-15.