

Huzursuz Bacaklar Sendromu

Restless Legs Syndrome

Uzm. Dr. Nural ALBAYRAK AYDIN*, Uzm. Dr. Elif ATEŞ**

*Güven Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Uzman Doktor

**Çankaya 100. Yıl Aile Sağlığı Merkezi, Uzman Doktor

Özet

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) sık görülen bir hastalık olup toplumun yaklaşık %10'unu etkilemektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde medikal tedavi gerektirecek semptomlar bulunmaktadır. Hastalar semptomlarını, genellikle dinlenme ya da yatma-oturma gibi hareketsizlik durumlarında oluşan veya kötüleşen bacaklarda hareket ettirme dürtüsü, rahatsızlıklar ve ağrı olarak ifade eder. Bunun sonucunda birçok hastada uyku bozukluğu sonucunda anksiyete ve depresyon meydana gelmekte ve günlük yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. HBS primer olabileceği gibi demir eksikliği ve beyinde lokal dopamin disfonksiyonuna sebep olabilecek sekonder durumlar sonucu da oluşabilir. Primer HBS'nin ailesel komponenti olmakla birlikte altta yatan mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Hamilelik, böbrek yetmezliği, anemi gibi demir eksikliği ile ilişkili durumların %25-30'unda sekonder HBS gelişebilir. HBS,

Summary

Restless Legs Syndrome (RLS) is a common illness that affects approximately 10 percent of population. Of those affected with this condition, approximately one third have symptoms severe enough to require medical therapy. Patients express their symptoms as usually occurring during rest or inactivity such as lying-sitting or worsening urge to move the legs, uncomfortable sensations, and the pain. Restless Legs Syndrome causes sleep disturbances, is associated with anxiety and depression, and has a negative effect on quality of life. Restless Legs Syndrome may be a primary condition, or it may be secondary to any reason that causes local dopamine dysfunction. Although primary RLS has a familial component, the underlying mechanism is still not fully understood. It may be secondary to iron deficiency, renal failure, pregnancy, or the use of certain medications for 25-30% of these situations. The diagnosis is clinical. With a fo-

tanısı klinikle konulan bir hastalıktır. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile basit laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanı yapılabilir veya HBS'nin altında yatan nedenler ortaya çıkarılabilir. Prevalansının sıklığı ve tanı kolaylığı açısından aile hekimliği disiplini için önemli bir hastalıktır. HBS tedavisindeki amaç; semptomlarda iyileşme sağlamak ve sonucunda hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır. Yaşam tarzı değişikliklerinin HBS semptomları üzerine etkileri hakkında çok az bilgi vardır. Farmakolojik tedavisinde demir preparatları, dopaminerjik ajanlar (örn.levodopa), dopamin agonistleri, antikonvülzanlar, opioidler ve benzodiazepinler yer almaktadır. Buna ilaveten uyku hijyeni, alkol, kafein ve nikotinden sakınma da semptomlarda iyileşme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacaklar Sendromu, uyku bozuklukları, dopamin

cused history and physical examination, as well as with simple laboratory techniques, it is possible to make differential diagnosis or to reveal underlying causes of RLS. Because of its high prevalence and diagnostic facility, it is important for the discipline of family medicine. Goals in the treatment of RLS are to improve symptoms, and as a result of improvement to increase the quality of life for patients. Currently, there is little information regarding the effects of lifestyle changes on the symptoms of restless legs syndrome. Pharmacological treatment includes iron preparations, dopaminergic agents (levodopa), dopamine agonists, anticonvulsants, opioids and benzodiazepines. In addition, sleep hygiene, alcohol, caffeine and nicotine on avoidance provide improvement in symptoms.

Key Words: Restless legs syndrome, sleep deprivation, dopamine

Giriş

Ekbom Sendromu olarak da bilinen huzursuz bacak sendromu (HBS) uyku ya da istirahat esnasında hissedilen, bacaklarda (nadiren kollarda) hoş olmayan duyular, pareteziler ve karşı konulamaz bir hareket ettirme dürtüsü ile karakterize nörolojik bir hadisedir.^{1,2} Semptomlar, özellikle akşam veya gece istirahat halindeyken ortaya çıkmakta, hareket etmekle tipik olarak azalmakta veya geçmektedir. Paretezi-ler bazen uyku bozukluğuna sebep olacak şiddette görülebilirler. Fizik muayene, sekonder forma spesifik olabilecek bulgular dışında sıklıkla normaldir. Olguların %50'den fazlasında aile öyküsü bulunmakta ve konuyla ilgili moleküler genetik araştırmalar devam etmektedir. HBS semptomlarının, merkezi sinir sistemindeki lokal demir eksikliği veya dopamin disfonksiyonu sonucu oluştuğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Batı ülkelerinde yapılan populasyon çalışmalarında HBS semptomlarının toplumdaki sıklığının %3-10 arasında olduğu belirtilmiştir. Asya ülkelerinde ise bu rakam %1.8'lere düşmektedir.² Ülkemizde HBS semptomlarının sıklığına dair bildirilmiş çalışma bulunmamaktadır.

Bu derlemedeki amaç, HBS'nin klinik özelliklerini, tanı kriterlerini, patofizyolojisini tanımlamak ve medikal tedavi yöntemlerini gözden geçirmektir.

Tarihçe ve Epidemiyoloji

HBS'nin ilk klinik tanımı genellikle 17. yüzyılda yaşamış İngiliz anatomist ve hekim Thomas Willis'e atfedilmektedir. 1685 yılında Willis "öyle bir huzursuzluk ki bir daha uykunun mümkün olmadığı büyük bir işkence" olarak hastalığı tarif etmiş ve tedavi olarak opioidleri önermiştir.³ 1945 yılında Ekbom, yayınladığı 53 vakalık sunumunda, hastalığın detaylı tanımını, klasik klinik özelliklerini ve tedavi alternatiflerini bildirmiştir.⁴ Anksiyete ve depresyon ile ilişkisinden dolayı tibia anksiyetesi olarak da isimlendirilen sendromun paretetik ve ağrılı formlarının olduğu, hastaların birinci derece yakınlarında da benzer şikayetlerin görülmesi nedeniyle etyolojisinde herediter faktörlerin etken olabileceği, hamilelik ve demir eksikliği ile ilişkili olduğu literatürdeki ilk serilerde göze çarpan noktalar.^{4,5}

Sendromun yıllardır bilinmesine ve genel popu-

lasyonda yüksek prevalansı olmasına rağmen, sağlık çalışanları tarafından hala yeterince bilinmemektedir. Yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı son 10 yıldır öneminde artış olmuştur. HBS sıklıkla psikiyatri, nöroloji veya fizik tedavi kliniklerinde yanlış tanı almakta veya gözden kaçırılmaktadır. Prevalansı yaşla birlikte artan HBS hastalığına sahip bireylerin üçte biri ilk şikayetlerini 18 yaşından önce yaşamışlardır. Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur.⁶ Semptomlar sıklıkla 4 ve 5. dekatta başlamaktadır.

Tison ve arkadaşlarının⁷ on binden fazla, randomize seçilmiş denek üzerinde yaptığı populasyon çalışmasında, deneklerle yüz yüze görüşülüp HBS semptomları sorgulanmış ve sonuçta HBS'nin sıklığı %8,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma HBS'nin bilinenin aksine daha yaygın bir hastalık olduğu fikrini açıkça desteklemektedir.

Etyopatogenez

HBS idiyopatik, sıklıkla herediter geçişli (primer HBS), veya demir eksikliği, son evre böbrek hastalıkları, hamilelik, romatolojik hastalıklar, diyabet ve ayrıca spinal kord yaralanmaları, multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve polinöropati gibi nörolojik hastalıklara ikincil (sekonder HBS) oluşabilir. Günümüzde HBS'nin sebebi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte patofizyolojisinde kabul gören üç komponent mevcuttur: dopaminerjik disfonksiyon, azalmış demir hemostazı ve genetik mekanizmalar.

Farmakolojik çalışmalar, dopamin öncüsü olan levodopanın veya beyindeki dopamin reseptörleri üzerine etkili dopaminerjik agonistlerin kullanımı ile huzursuz bacak semptomlarının dramatik olarak düzeldiğini ortaya koymuştur. Antipsikotik kullanan hastalarda HBS'nin daha sıklıkla görülmesi de patofizyolojisinde en yaygın görüş olan dopamin hücrelerinin disfonksiyonu teorisini destekleyen diğer bir unsurdur.

İleri görüntüleme yöntemleri ile HBS hastalarının striatumunda azalmış dopamin D2 reseptör bağlanması gösterilmiştir.⁸ HBS'de hipoaktif dopaminerjik nörotransmisyon Cervenka ve arkadaşları tarafından demonstre edilmiş ve sonuçta gerek striatal gerekse

eskriatriatal bölgelerin olaya dahil olduğunu öne sürmüşlerdir.⁹

Demir, beyinde dopamin sentezi ve dopamin reseptörlerinin düzenlenmesinde gerekli bir kofaktördür. Demir ve ferritin, HBS'li hastaların beyin omurilik sıvısında anormal düşük olduğu bulunmuştur.^{10,11} İleri görüntüleme yöntemleri ile özellikle erken başlangıçlı HBS'li hastalarda (<45 yaş) daha belirgin olmak üzere, striatum ve kırmızı nükleusta azalmış demir depoları yakın zamanda görüntülenmiştir.¹² Ayrıca nigral demir konsantrasyonu ters orantılı bir şekilde hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur.

Klinik Özellikler

HBS sıklıkla dizler ve ayak bilekleri arasına lokalize, nadiren kol tutulumu görülen, hoş olmayan ürpertici duyularla karakterizedir. Bu duyular uyuk veya ayaklarda da hissedilebilmektedir. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması; yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması, istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması HBS için karakteristiktir. Hastalar bacaklarını hareket ettirmeye yönelik karşı konulamaz bir dürtü hissettiklerini ve rahatlayabilmek için yürümek zorunda kaldıklarını ifade ederler. HBS semptomları sinemada, tiyatrodada veya uzun yolculuklarda çok şiddetli olabilmektedir. Özellikle yatarken çok sıkıntı çekilmektedir. Duyular saatler içinde yok olabileceği gibi fasıllı bir şekilde sabaha kadar devam edebilmektedir. Rahatlayabilmek için yürümek durumunda kalınan bu forma "gece yürüyüşü sendromu" denilmektedir. Uyku kaybı, hastanın kendisinde ve yakınlarında ciddi sonuçlar doğurabilir.

Bazı hastalar değişen yoğunluktaki künt ağrının olduğu gerçek bir ağrıdan şikayetçi olurken, büyük

çoğunluğu yalnızca ürpertici duyulardan şikayetçi olurlar.

HBS, periyodik bacak hareketleri (PBH) denilen, alt ekstremitelerdeki istemsiz, ritmik kas kasılmaları (ayak bilekleri, dizler ve kalçaların fleksiyonu, ayak parmaklarının dorsifleksiyonu) ile ilişkilidir.¹³ HBS ile PBH aynı patofizyolojiyi paylaşır sıklıkla aynı tedaviye yanıt vermektedirler. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda prevalansının %2-15 arasında olduğu bildirilmiştir. PBH'nin şiddeti sirkadiyen ritme göre değişir. Başlıca gecenin ilk yarısında, non-REM uykusunun 1 ve 2. evrelerinde görülen ataklar uyku bölünmesine ve gündüz uyku haline sebep olurlar. Uyku apnesi ve üst hava yollarında direncin olduğu hastalıklar da PBH ve dolayısıyla HBS ile ilişkili olabilir.¹⁴

Semptomların her yaşta başlayabileceği ancak %43'ünde 20 yaşın altında başladığı bildirilmektedir. Ancak çoğunluk 50 yaşından sonra tanı almaktadır.¹⁵

Tanı kriterleri.

HBS, tanısı klinikle konulan bir hastalıktır. Dikkatli bir öykü, detaylı fizik muayene ve basit laboratuvar tetkikleri ile tanı konabilir veya HBS'nin altında yatan nedenler ortaya çıkarılabilir. Öyküde semptomların sıklığı ve ciddiyeti, HBS için önceden aldığı tedaviler, mevcut ilaç kullanımı, aile öyküsü, kafein, alkol ve sigara kullanımı sorgulanmalıdır. Laboratuvar testleri teşhis için gerekli değildir fakat HBS'ye neden olabilecek hastalıkları ayırtetmek için kullanılabilir. Başlangıç laboratuvar testleri basit metabolik panel ve ferritin düzeyi olabilir.¹⁶

Standardize edilmiş klinik tanı kriterleri 1995 yılında Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından bildirilmiş¹⁷, daha sonra 2003 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)¹⁸ tarafından revize edilmiştir (Tablo 1). HBS'nin kesin tanısı için mevcut olan dört tanı kriterinin de hastada

Tablo 1. HBS tanı kriterleri

1. Parestezi /dizestezi duyuları ile birlikte uzuvları hareket ettirme isteği
2. Hareketsiz duramama hali ve hareket (yürüme, kasılma, ovalama vb) ile rahatlama
3. Semptomların istirahatte şiddetlenip, aktivite ile azalması
4. Semptomların akşam-gece saatlerinde şiddetlenmesi

Tablo 2. HBS'nin destekleyici klinik özellikleri

Aile öyküsü (%40-50 olguda otozomal dominant geçiş)
Dopaminerjik tedaviye yanıt
Periyodik bacak hareketleri (uyanıklılık veya uyku esnasında)
Normal nörolojik muayene
Uyku bozukluğu ve buna bağlı semptomlar
Klinik gidiş (hafif formlarda semptomların azalması, şiddetlenmesi ile dalgalı gidiş – orta ve ileri derece formlarda progresif gidiş)

olması gerekmektedir. Ayrıca, HBS tanısı için mutlak gerekli olmayan, ama özellikle ayırıcı tanıda yardımcı üç destekleyici kriter (Tablo 2) bulunmaktadır.

Ayırıcı tanı.

HBS'ye benzeyen ama mevcut tanı kriterlerini karşılamayan birkaç durum söz konusudur (Tablo 3). Önemli olan, primer idiyopatik form HBS'nin demir eksikliği, diyabet, üremi, tiroid bozuklukları, romatizmal hastalıklar, polinöropati gibi sekonder form HBS oluşturabilecek durumlardan ayırılmasıdır. Bu hastalıklar HBS semptomlarını taklit edebilecek bulgular verebilecekleri gibi tipik HBS semptomları da oluşturabilirler. Örneğin, *polinöropatili* bir hasta da bacaklarındaki yanmadan şikayet edip soğuk duş ile rahatladığını söyleyebilir. *Dar spinal kanalı* olan bir hasta sırt üstü yatmakla bacaklarda ağrı ve parestезinin oluştuğunu ayağa kalkmak veya öne eğilmekle semptomlarda azalma olduğunu ifade edebilir.

Akatizi nöroleptik ilaçların sık görülen bir yan etkisidir. HBS semptomları akatiziye çok benzemesinden dolayı ayırımını yapmak çok önem arz etmektedir. Her ne kadar HBS ve akatizi bulguları bazı hastalar-

da örtüşse de, akatizide iç huzursuzluk hissi bacaklara sınırlı değildir. Semptomların diurnal ritminde de farklılık mevcuttur. Akatizi semptomları gün içinde süregelip uykuda bölünme yaratmazlar.

Ağrılı bacaklar ve hareket eden parmaklar sendromu spinal kord hasarı, kauda ekina veya kök lezyonlarına ikincil ortaya çıkan istemsiz, spontan ayak parmakların fleksiyonu ve ekstansiyonudur.

Semptomların şiddetinin belirlenmesi

HBS subjektif bir hastalık olup klinisyenin semptomların şiddetini belirlemede güçlük yaratmaktadır. Bu sebeple, yakın zamanda IRLSSG semptomlarının şiddetini ölçmeyi amaçlayan bir skala geliştirmiştir.¹⁹ Skalada hastalar tarafından doldurulan, önceki hafta içinde HBS belirtilerinin sıklığı ve şiddetini değerlendiren 10 öge bulunmaktadır. Yanıtlar 0-4 arasında (örn: 0=hiç semptom olmaması, 4=çok şiddetli semptom olması), maksimal toplam skor 40 olacak şekilde derecelendirilir. Bu skala özellikle tedavi etkinliğini değerlendirmede yardımcı bir methodur.

Hereditör- Genetik özellikler

Tablo 3. Ayırıcı tanı

Akatizi
Noktürnal bacak krampı
Periferik nöropati
Lumbosakral radikülopati
Dar spinal kanal
Alt ekstremitenin vasküler hastalıkları
Büyüme ağrıları
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu
Ağrılı bacaklar ve hareket eden parmaklar sendromu

Ailesel HBS birçok araştırmacı tarafından bildirilmiş olup hastaların en az %50'si pozitif aile öyküsüne sahiptir. Birinci derece yakınlarında HBS olan kişiler olmayanlara oranla 3-5 kat daha fazla HBS riski taşımaktadır.¹⁵ Soyağacı incelemelerinde otozomal dominant geçiş gösterdiği ve her yeni jenerasyonda başlangıç yaşının küçüldüğü tespit edilmiştir.^{20,21} Desai ve arkadaşları monozigot ve dizigot ikiz çiftler üzerinde yaptıkları çalışmada HBS semptomlarının konkordans oranının sırasıyla %61 ve %45 olduğunu bulmuşlardır. Kalıtım oranı ise yaklaşık %54'tür.¹⁴

Son yıllarda HBS ile ilişkili genleri ortaya koymak için yapılmış bir seri çalışmada *MEIS1* ve *BTBD9* genlerinin azalmış ekspresyonunun HBS motor semptomları ve PBH ile fonksiyonel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.²¹

Primer HBS

HBS'ye yatkınlıkta hem yaş hem de genler önemli rol oynuyor gibi görünmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı hususunda HBS fenotipinin iki alt grubu tespit edilmiştir: primer (idiopatik), sekonder (semptomatik) HBS. Başlangıç yaşı 45'in altında olan hastalarda semptomların geç başlangıçlı olduğu hastalara oranla önemli ölçüde yüksek insidanda pozitif aile öyküsü bulunmaktadır. Bu da bize, erken başlangıçlı ve aile öyküsü pozitif HBS'nin etyolojik kökeninde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde otozomal dominant bir geçiş net olarak gösterilmiş ve bu grubun tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, geç başlangıçlı hastalarda HBS'nin semptomatik formu olabileceği akla getirilmeli ve detaylı bir araştırma yapılmalıdır.²²

Sekonder HBS

Bazı hastalarda, başka bir hastalık sürecinde, geçici hastalıklarda veya ilaç kullanımı sonucunda huzursuz bacak semptomları gelişebilir.

Demir eksikliği. HBS'nin demir eksikliği olan kişilerde sık olduğuna dair yayınlar literatürde giderek artan sayıda bulunmaktadır. İlk olarak Nordlander²³ anemi ve huzursuz bacak şikayetlerinin birlikte olduğu üç vaka bildirmiş ve ayrıca intravenöz demir tedavisi ile birlikte semptomların gerilediğini ortaya koymuştur.

HBS semptomlarının şiddeti vücudun düşük demir deposu ile ilişkilidir ancak PBH'nin düşük ferritin düzeyi ile ilişkisi tam olarak açığa çıkarılamamıştır.

On sekiz yaşlı HBS hastası ile 18 yaşlı hasta arasında yapılmış kontrollü bir çalışmada serum ferritin seviyelerinin kontrol grubuna oranla hasta grupta daha düşük olduğu tespit edilmiştir.²⁴

Hamilelik. HBS özellikle son trimesterde fazla olmakla birlikte gebelikte sıkça görülen bir durumdur. Asıl sebebi bilinmemekle birlikte hamilelikte karşılaşılan demir ve vitamin eksikliklerinin bu durumun başlıca sorumlusu olduğu düşünülmektedir. Huzursuz bacak semptomları sıklıkla doğum sonrası kaybolmaktadır.

Manconi ve arkadaşları 642 hamile populasyonda yaptıkları çalışmalarında %26 oranında huzursuz bacak bulgusu olan vaka bildirmişlerdir.²⁵

Böbrek hastalığı. Böbrek yetmezliği olan kişilerde uyku bozukluğu prevalansı genel popülasyona oranla daha yüksektir. Callaghan, HBS ile son evre böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk kişidir.²⁶ Böbrek hastalığında HBS semptomlarının prevalansı %6,6-83 arasında değişmektedir. Üremi nedeniyle diyaliz tedavisi uygulanan birçok hastada düşük hemoglobin seviyesi, yüksek serum fosforu ve mevcut anksiyeteleri sebebiyle diyaliz öncesi ve sonrasında huzursuz bacak bulguları görülmekte, ancak böbrek transplantasyonu sonrasında bu bulgularda düzelme olabilmektedir.^{27,28}

Romatizmal hastalıklar. Fibromyalji sendromu (FMS), osteoartrit veya romatoid artrit (RA) gibi kas iskelet sistemi hastalığı olan kişilerde huzursuz bacak bulgularına rastlanmaktadır. Ancak muhtemel ilişkiyi açıklayacak yeterli sayıda literatür bulunmamaktadır. FMS olan hasta grubunda yapılan çalışmalar sonucunda; %64 oranında HBS ile FMS'nin birlikte görülebileceği ve bu hastalarda uyku bozukluklarının ve gündüz uyku halinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{29,30} RA hastalarında ise bu birliktelik oranı %25 olarak bildirilmiş olup RA hastalık şiddetinin bu hastalarda arttığı tespit edilmiştir.³⁰

İlaçlar. Huzursuz bacak semptomlarını ortaya çıkaran veya tetikleyen birçok ilaç mevcuttur. Ondo ve arkadaşlarına göre, HBS'ye sebep olacak ilaçlar arasında dopamin antagonistleri, mirtazapin, trisiklik

antidepresanlar ve serotonerjik reuptake inhibitörleri en dikkate değer olanlardır.^{1,31}

HBS ve Uyku

HBS insomnianın majör sebeplerinden biri olup, uyku bölünmesi en sık bildirilen şikayettir. Uyku kaybı ve bölünmesi genel sağlığı ve günlük yaşam fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir.^{13,32}

%80'den fazla HBS hastasında uyku esnasında alt ekstremitelerinde istemsiz PBH olmaktadır. Bu hareketler tipik olarak polisomnografi esnasında elektromiyografi (EMG) ile kayıt edilebilirler.³³

HBS ve Sigara

Sigaranın uyku bozuklukları ile ilişkisi bilinmekle birlikte huzursuz bacak semptomlarını nasıl etkilediği hala netlik kazanmamıştır. Kanada'da yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada ise sigara içenler ile içmeyenler arasında HBS prevalansı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.^{34,35}

HBS ve Tremor

Sekonder form HBS'nin aksine primer HBS ve esansiyel tremor birlikteliği sıklıkla görülmektedir. Primer HBS'de ailesel geçiş söz konusu olduğundan tremor ile primer HBS'nin bazı genetik özellikleri paylaştığı düşünülmektedir.³⁶

HBS ve Depresyon

HBS hastalarında depresyonun yaygın olmasının en büyük sebeplerinden biri, semptomların doğası gereği kronik ve aralıksız devam etmesi ve sonucunda uyku kaybı oluşması, bir diğeri ise HBS'ye sebep olan altta yatan beyin anormallikleridir.³⁷⁻³⁹ HBS'de depresyonu tedavi etmek bazı koşullarda çok zor olabilir zira bazı antidepresanlar HBS semptomlarını tetikleyebilirler.

HBS'nin en rahatsız edici özelliği de inaktivite gerektiren iş veya sosyal sebepli akşam programlarını azaltma ihtiyacıdır. Tiyatro veya iş toplantıları HBS hastaları için zorlayıcı olabilmektedir. Günlük işlere konsantrasyonda problem yaşayabilmektedirler. Kısa dönem hafıza sorunları ve ileri öğrenme güçlükleri ile karşı karşıya kalabilmektedirler.⁴⁰⁻⁴¹

HBS hastaları sağlıklı kişilere oranla, muhtemel uyku bozuklukları nedeniyle daha sık başağrısı problemi yaşamaktadırlar. Başağrıları karakter olarak migrene benzemektedirler. D'Onofrio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucuna göre küme tipi başağrısı olan hastalarda HBS semptomlarına rastlanmamıştır.⁴²

HBS kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkilidir. Uyku bozukluğu kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etki yaratmaktadır. Uykudaki PBH'nin kan basıncını arttırması altta yatan mekanizma olabilir.⁴³

Tedavi

HBS tedavisindeki başarı şansı, öncelikle sekonder HBS sebeplerinin değerlendirilmesi ve tedavisine dayanmaktadır.

Sekonder HBS tedavisi

Demir eksikliği en sık sekonder HBS sebebi olup, bütün vakalarda demir deposunu araştırmak gerekmektedir. Serum ferritini demir eksikliğini en iyi göstergesidir ve demir tedavisine serum ferritin seviyesi 50µg/L yi geçinceye kadar devam edilmelidir.⁴⁴⁻⁴⁶ Demir eksikliği sebebi de araştırılmalıdır. Gastrointestinal sistem kanserleri gibi bazı ciddi hastalıklar kendilerini ilk olarak demir eksikliği şeklinde gösterebilirler.

Böbrek hastaları diyaliz tedavisi altındayken sıklıkla HBS şikayetlerinde düzelme olmamaktadır. Bu hasta grubu HBS hastaları arasında tedavisi en zor olan gruptur. Ancak, semptomlarda transplantasyon sonrası düzelme görülebilmektedir.²⁸

Nöropatili hastalarda HBS semptomları primer hastalığın tedavisi ile düzelmektedir. HBS, özellikle yaşlı bireyler veya hamilelerde, bazen vitamin B12 ve folik asit eksikliği ile birlikte görülmektedir. Bu hastalarda eksik minerallerin takviyesini yapmak gerekmektedir.⁴⁷⁻⁴⁸

Birçok ilaç huzursuz bacağı tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Klinisyen bu ihtimali göz önünde bulundurup hastanın farmakoterapisini incelemelidir.

Primer HBS tedavisi

Gündüz egzersizleri ve/veya bacak ve ayaklara

yapılan masaj gibi nonfarmakolojik tedaviler yararlı olmaktadır. Ancak, orta ve ağır şiddette semptomları olan birçok HBS hastasında farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

HBS'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar farklı farmakolojik sınıflara aittir; dopaminerjik ajanlar, opioidler, benzodiazepinler ve antiepileptikler.

Hastalar, tedavi sürecinin birçok hastada ömür boyu sürebileceği konusunda bilgilendirilip kişi için en etkin efektif dozun bulunması gerekmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri

HBS'nin semptomları üzerine etkileri hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Kafein, sigara ve alkol alımının kısıtlanması semptomları azaltabilir. Bir çalışmada sedanter yaşayan ve fazla-kilolu insanlarda HBS prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hasta sayısı 23 olan küçük bir randomize-kontrollü çalışmada aerobik egzersiz ve alt ekstremite dirençli egzersizleri ile HBS semptomlarının azaldığı gösterilmiştir.¹⁶

Dopaminerjik ilaçlar

Levodopa ve dopamin reseptor agonistleri tedavide ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. Levodopa dozu hızlı bir şekilde artırılabilirken, agonistlerin dozu mide bulantısını ve kusmayı önlemek amacıyla daha yavaş artırılmalıdır. Sıklıkla günlük doz uykudan bir saat önce akşamları alınır. Bu da semptomların en yoğun olduğu dönemdir.

Levodopa. Levodopa ilk olarak 1982 yılında Akpınar ve arkadaşları tarafından HBS hastalarına uygulanmıştır.⁴⁹ Daha sonra yapılan kısa-uzun dönem kontrollü çalışmalarda levodopanin HBS semptomları üzerine etkinliği ve PBH'lerini baskıladığı gösterilmiştir.⁵⁰⁻⁵¹

Levodopa tedavisinin en önemli sınırlılığı sabah "reboundu" (geri tepme) ve öğleden sonra HBS semptomlarında artış görülmesidir. "Augmentasyon" ise semptomların akşama doğru kötüleşmesidir. HBS semptomları gün içinde öyle bir noktaya gelir ki levodopanin gündüz de tekrar dozlarına ihtiyaç duyulur. Birçok hasta kollar ya da gövde gibi daha önce etkilenmemiş bölgelerde de semptomların ortaya

çıktığını bildirmiştir. Levodopa tedavisinde 200mg/gece dozu aşıldığında %80'den fazla HBS hastasında "augmentasyon" görüldüğü bildirilmiştir.⁵² İlginç olarak, düşük serum ferritin düzeyinin "augmentasyon" semptomlarını arttırdığı bulunmuştur.⁵³

Dopamin reseptor agonistleri. Pramipeksol ve ropinirol tedavilerinin her ikisinin de çift kör, plasebo kontrollü yapılan büyük çaptaki çalışmalar sonucunda HBS semptomlarını tedavi ettiği ve PBH'ni baskıladığı ortaya konulmuştur. Uzun dönem HBS tedavisinde de etkili olmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁷

Transdermal rotigotinin, HBS'nin motor semptomları ve ilişkili uyku bozukluklarının kısa dönem tedavisinde etkili olduğu ve ilaç toleransının yüksek olduğu son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.⁵⁸⁻⁵⁹

Pramipeksol ve ropinirol tedavilerinde "augmentasyon" levodopa tedavisine göre daha az sıklıkla bildirilmiştir.⁶⁰ Yirmi dört saatlik transdermal düşük doz rotigotin tedavisinde ise ilginç olarak "augmentasyon" bulgusuna rastlanılmamıştır.⁵⁹

Opioidler. Birçok çalışmada çeşitli opioidlerin HBS semptomları ve PBH üzerinde kısa dönem ve uzun dönem pozitif etkileri gösterilmiştir. İleri vakalarda opioidler dopaminerjik ajanlardan sonra ikinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Ancak uzun dönem opioid tedavisinde uyku apnesi gelişebilmesi açısından hastalar klinik ve polisomnografik olarak yakından takip edilmelidirler.⁶¹

Benzodiazepin ve ilişkili medikasyonlar. Benzodiazepinler daha ziyade uykuyu düzeltme ve PBH'nin azalması yönünde etkili olup HBS'nin asıl semptomlarını düzeltmeye katkıları bulunmamaktadır. Bu sebeple son yıllarda HBS'nin spesifik tedavisinde yer almamaktadır. Klonazepam HBS'de en çok araştırılmış ilaçtır.⁶²

Antiepileptikler. Happe ve arkadaşları gabapentinin PBH'ni azaltmada ve primer HBS'deki sensorimotor semptomları düzeltmede ropinirol kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir.⁶³ Gabapentinin, HBS hastalarında uyku mimarisi (artmış toplam uyku süresi, verimli uyku, yavaş dalga uykusu ve azalmış evre 1 uykusu) üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Her ne kadar terapötik etkinlik 4 hafta sonunda 1,391mg ola-

rak gözlense de, 6-haftalık tedavi sonunda ortalama efektif doz 1,855mg bulunmuştur.⁶⁴

Demir Enjeksiyonları.

Literatürde HBS’de demir tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmalar hala yeterli düzeyde değildir. Sloand ve arkadaşları son evre böbrek hastalığı olan vakalara uyguladıkları demir dekstran tedavisi sonrasında HBS kliniğinin plaseboya oranla belirgin olarak düzeldiğini ancak etkinliğin yalnızca iki hafta sürdüğünü bildirmişlerdir.⁶⁵ Grote ve arkadaşları ise HBS’de intravenöz demir sükras tedavisinin kısa ve uzun dönemde de etkili olduğunu bulmuşlardır.⁶⁶

Sonuç

HBS insomnianın majör bir sebebi olup kişilerin uyku yapısında ileri derecede bozulmaya yol açabilir. Uyku bozukluğu, HBS hastalarının genel sağlık ve günlük yaşam aktivitelerine darbe vurmaktadır. HBS’nin çok yaygın bir hastalık olduğu gerçeğine rağmen sıklıkla gözden kaçırılmakta ve bu sebep-

le uygun olmayan tedaviler uygulanmaktadır. Aile hekimliğinin vazgeçilmez bir ilkesi olan biyopsiko-sosyal yaklaşım doğrultusunda hastalar değerlendirilmelidir. Öncelikle HBS akla getirilmeli ve kişinin yaşamını olumsuz etkileyebilecek bu rahatsızlığa müdahale etmelidir. Yakın zamanda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar hastalığın patofizyolojisini anlamamızda yardımcı olmuştur. Demir eksikliğinin ve beyindeki lokal dopamin disfonksiyonunun hastalığın ortaya çıkmasında etken olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Moleküler nörojenetik araştırmalar, ailesel HBS vakalarında genetik zemini belirleyebilmek için devam etmektedir. Ancak, sendromun kesin patofizyolojik mekanizmasının anlaşılabilmesi için ilave nörofizyolojik ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Geniş tedavi alternatifleri bulunmakla birlikte halen orta ve şiddetli HBS vakalarının tedavisinde yaşam tarzı değişikliği önerileri ile birlikte dopamin reseptör agonistleri birinci sırayı almaktadır.

Kaynaklar

1. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:266-74.
2. Zintzaras E, Kitsios G, Papanthasiou A, et al. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: A systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clin Thera* 2010;32:2:221-37.
3. Willis T. *The London Practice of Physick*. London: Thomas Basset and William Crook, 1685.
4. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005;10:135:687-96.
5. Mitchell UH. Nondrug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:251-257.
6. Yee B, Killick R, Wong K. Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician* 2009;38:296-300.
7. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;26:65:239-46.
8. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:465-75.
9. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129(Pt 8):2017-2028.
10. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;25:54:1698-700.
11. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005;14:43-47.
12. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;23:56:263-265.
13. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416-421.
14. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnea and restless legs: a twin study. *Twin Res* 2004;7:589-595.
15. Hanson M, Honour M, Singleton A, et al. Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender and severity features. *J Neuro* 2004;251:1398-1401.
16. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J, et al. Restless legs syndrome. *Am Fam Physician* 2008;15:78(2):235-240.
17. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
18. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
19. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
20. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11:389-394.
21. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;14:111-116.
22. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11-19.
23. Nordlander Nb. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145:453-457.
24. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-203.
25. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;28:63:1065-1069.
26. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966;16:359-361.
27. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:833-839.
28. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072-1076.
29. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009;61:107-111.
30. Taylor-Gjevrev RM, Gjevrev JA, Skomro R, Nair B. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009;15:12-15.
31. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2009;27:779-99.
32. Boehm G, Wetter TC, Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Med* 2009;10:566-571.
33. Earley CJ, Allen RP, Hening W. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. *Handb Clin Neurol* 2011;99:913-948.
34. Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompré PH, et al. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997;20:290-293.
35. Oksenberg A. Alleviation of severe restless legs syndrome (RLS) symptoms by cigarette smoking. *J Clin Sleep Med* 2010;15:6:489-490.

36. Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord* 2006;21:515-518.
37. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;1;28:891-898.
38. Hornyak M, Kopasz M, Berger M, et al. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1139-1145.
39. Pearson VE, Allen RP, Dean T, et al. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006;7:25-30.
40. Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster K, et al. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2009;10:295-305
41. Broman JE, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:472-475.
42. d'Onofrio F, Bussone G, Cologno D, et al. Restless legs syndrome and primary headaches: a clinical study. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 1:S169-72.
43. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, et al. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;10;68:1213-1218.
44. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2001;5:277-286.
45. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S466-75.
46. Restless legs syndrome: detection and management in primary care. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Restless Legs Syndrome. *Am Fam Physician* 2000;1;62(1):108-114.
47. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord* 2007;15;22:627-631.
48. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007;12:101-112.
49. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
50. von Scheele C. Levodopa in restless legs. *Lancet* 1986;23;2:426-427.
51. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;15;22:1943-51.
52. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-213.
53. Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohlen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9:572-574.
54. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009;4:305-313.
55. Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2010;11:11-16.
56. Erichsen D, Ferri R, Gozal D. Ropinirole in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Ther Clin Risk Manag* 2010;15;6:173-182.
57. Hansen RA, Song L, Moore CG, et al. Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009;29:255-262.
58. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2010;11:848-856.
59. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, et al. SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595-604.
60. Happe S, Trenkwalder C. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004;18:27-36.
61. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-1109.
62. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-161.
63. Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeithofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82-86.
64. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;26;59:1573-1579.
65. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-670.
66. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009;30;24:1445-52.