

BÖLÜM 4

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Şule DEVECİ¹

GİRİŞ

Willis-Ekbom olarak da bilinen huzursuz bacaklar sendromu (HBS), uyku ve uyanıklıkta görülebilen yaygın bir hareket bozukluğudur. Hareketle azalan, esas olarak bacaklarda rahatsız edici, bazen ağrı ve yanma tarzı şikayetlerin olduğu hareket etme dürtüsü ile karakterize bir hastalıktır. HBS'nin Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da prevalansı %2,7-6,6'dır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sık görülür (1,2). Ülkemizde HBS sıklığı erkeklerde %3, kadınlarda yüzde 7,3 olarak saptanmıştır (3,4). Patofizyolojisi kısmen bilinmemekte olup dopaminerjik ve beyin demir düzensizliği ile birlikte genetik bir bileşen önemli rol oynamaktadır. HBS tanısı için ikincil nedenlerin dışlanması gerekir. Tedavi, HBS semptomlarının şiddetine ve sıklığına bağlıdır. Farmakolojik olmayan (örneğin yaşam tarzı değişiklikleri) ve farmakolojik (örneğin dopaminerjik ilaç, alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandları, opioidler) tedavileri içerir. Bu tedaviler sadece semptomları giderir.

Tanı kriterleri

HBS tanısı öncelikle hastanın öyküsüne ve ayırıcı tanıları dışlamak için yapılan nörolojik muayeneye dayanır. Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından onaylanan ve HBS'nin hızlı taraması için kullanılan standart soru şu şekildedir: "akşamları rahatlamaya veya gece uyumaya çalıştığınızda, bacaklarınızda yürümek veya hareket etmekle giderilebilecek hoş olmayan, huzursuz hisler oluyor mu?" (5). Bu soru HBS tanısı için %100 duyarlılık ve %96.8 özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte, kesin tanı her zaman hastanın öyküsü ve semptomları Uluslararası HBS çalışma grubu tanı kriterleriyle eşleştirilerek ve ikincil sebeplerin dışlanmasıyla doğrulanmalıdır. Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından belirlenen kriterler (6) şunlardır:

1. Genellikle bacaklarda rahatsız edici, hoş olmayan duyumların eşlik ettiği veya neden olduğu bacakları hareket ettirme ihtiyacı,

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, suledeveci75@gmail.com

2. Semptomların yalnızca hareketsizlik/dinlenme zamanlarında ortaya çıkması veya kötüleşmesi,
3. Aktivite devam ettiği sürece, yürüme veya esneme gibi hareketlerle semptomların kısmen veya tamamen ortadan kalkması,
4. Bacakları hareket ettirme dürtüsüne sebep olan anormal duyumun yalnızca inaktif durumda veya istirahat halinde iken ortaya çıkması ya da akşamları veya geceleri gündüzden daha kötü olması,
5. İlk dört temel kriterin ortaya çıkması, yalnızca bacak krampları, venöz staz, miyalji, artrit, bacak ödemi, ayak sallama alışkanlığı veya pozisyonel rahatsızlık gibi başka bir medikal veya davranışsal durum nedeni ile ilişkili olmamasıdır.

Etyoloji ve Ayırıcı Tanı

HBS etiyolojisi birincil (idiyopatik) veya ikincil olarak sınıflandırılabilir. Vakaların çoğu, orta yaşlı bireyleri ilerleyici bir şekilde etkileyen birincil vakalardır. Patofizyolojisi kısmen bilinmekte olup BTBD9, MEIS1, PTPRD, MAP2K5, SKOR1, TOX3 genleri, dopaminerjik ve beyin demiri düzensizliği ile birlikte önemli bir rol oynamaktadır (7,8).

İkincil HBS'nin geri dönüşümlü nedenleri demir eksikliği anemisi, gebelik, son dönem böbrek yetmezliği, polinöropati ya da ilaçlar ile ilişkili olabilir (9,10). Diğer nedenler arasında vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, periferik nöropati (diabetes mellitus ile ilişkili), romatoid artrit, fibromiyalji, spinal hastalıklar, Parkinson hastalığı, Charcot-Marie-Tooth Tip 2 hastalığı ve spinoserebellar ataksi (özellikle SCA 3) bulunur. Ayrıca ayırıcı tanıda gece bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık veya alışılmış ayak vurma gibi istemli hareketler, ağrılı bacaklar/hareket eden ayak sendromu, akatizi, miyalji, vasküler hastalık (örn. varisli damarlar, venöz staz, bacak ödemi veya derin ven trombozu), artrit ve ilaca bağlı HBS göz önünde bulundurulmalıdır. Uykuda periyodik bacak hareketleri olguların %80'inde tabloya eşlik eder (11).

HBS tanısı öncelikle hastanın öyküsü ve nörolojik muayenesinin normal olmasına dayanır. Uluslararası HBS çalışma grubu tanı kriterlerinin beşinci kriterinde belirtildiği üzere ikincil HBS ve ayırıcı tanı için laboratuvar testleri gereklidir. Önerilen kan testleri Tablo 1'de özetlenmiştir (12).

Tablo 1. İkincil HBS'yi dışlamak için önerilen kan testleri

- Ferritin, demir, demir bağlama
- Tam kan sayımı (özellikle anemiye dışlamak için)
- Vitamin B12 ve folik asit
- Glukoz ve HbA1C
- Üre, kreatinin,
- Elektrolitler
- Tiroid fonksiyon testleri

Periferik sinir sistemi ve vasküler nedenlerin dışlanması önemlidir. Periferik nöropatiden şüpheleniliyorsa, elektrofizyolojik inceleme düşünülmelidir. HBS hastalarında elektromiyografi ve sinir iletim çalışmaları normaldir. Bazen test dozunda levodopa, HBS teşhisi için kullanılabilir (13). Şiddetli HBS ve uykusuzluğu olan hastalarda polisomnografi tetkiki yapılabilir.

Tedavi

Tedavi, HBS şiddeti ölçęęi yardımıyla değerlendirilebilen HBS semptomlarının şiddetine ve sıklığına bağlıdır; bu, hastalık yükünü hafiften çok şiddetliye doğru puanlar (14). Hafif HBS, yaşam tarzı değişiklikleri ile yönetilebilirken, şiddetli HBS ilaç tedavisi gerektirebilir. Her şeyden önce, ikincil nedenler ve alevlendirici faktörler, tanımlanmalı ve düzeltilmelidir. Örneğin anemi için demir takviyesi, (düşük serum ferritin seviyeleri (<50 µg/L), demir takviyesinden sonra ferritinin tekrar kontrol edilmesi gerekir) veya HBS semptomlarını indükleyebilen veya kötüleştirebilen eşzamanlı ilaçlar (antidepresanlar, nöroleptikler, antikonvülsanlar, beta blokerler, dopamin antagonistleri, bulantı önleyici ilaçlar, antihistaminikler, L-tiroksin, lityum) sorgulanmalıdır (15).

Farmakolojik olmayan müdahaleler, yaşam tarzı değişikliklerini (örneğin, yatmadan önce yüksek miktarda kafein veya alkol alımından kaçınma) ve uyku hijyenini (örneğin, sessiz, rahat, serin bir ortamda uyuma, düzenli yatak ve uyanma saatlerini koruma) içerir. Ayrıca, atak sırasında davranışsal stratejiler için tavsiyelerde bulunulması, örneğin yürüme ve esneme, etkilenen sıcak veya soğuk suyla banyo yapılması, uzuvlara masaj yapılması, gevşeme egzersizleri (biyo-feedback veya yoga) ve zihni oyalama gibi uygulamalar hastanın HBS semptomlarıyla baş edilmesini sağlayabilir. Farmakolojik tedaviye, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıkları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Yalnızca semptomlar, HBS hastalarının yaklaşık %10-15'inde meydana gelen gece uykusu, gündüz uyanıklığı ve yaşam kalitesinde bozulma ile klinik olarak anlamlı olduğunda gereklidir (16,17).

Farmakolojik tedavi sadece semptomları hedeflediğinden, önleyici olmadığından ve HBS kronik bir hastalık olduğundan, hasta bir kez başladığında tedavinin ömür boyu sürmesi muhtemeldir. Tablo 2a ve Tablo 2b'de, sırasıyla önerilen birinci ve ikinci basamak farmakolojik tedavi seçenekleri özetlenmektedir (18).

Tablo 2a: Huzursuz Bacaklar Sendromunda Birinci Basamak Farmakolojik Tedavi				
İlaç	Minimum başlangıç dozu ve önerilen maksimum doz	Tam terapötik etki zamanı	Yarılanma ömrü	Yan etkiler
Dopaminerjik Ajanlar				
Non-ergot Dopamin Agonistleri				
Ropinirole	0.25–4.0 mg	4-10 gün	6 saat	Duyarlı kişilerde augmentasyon, dürtü kontrol bozukluğu, bulantı, başdönmesi, başağrısı, hipotansiyon, nazal konjesyon, uyku hali
Pramipexole	0.125–0.75 mg	İlk dozda	8-12 saat	Duyarlı kişilerde augmentasyon, dürtü kontrol bozukluğu, bulantı, başdönmesi, başağrısı, hipotansiyon, nazal konjesyon, uyku hali
Rotigotine (transdermal yama)	1–3 mg/24 saat	1 hafta	5-7 saat	Duyarlı kişilerde cilt irritasyonu, düşük riskli augmentasyon, dürtü kontrol bozukluğu, bulantı, başdönmesi, başağrısı, hipotansiyon, nazal konjesyon, uyku hali
Dopamin formülasyonları				
Levodopa / karbidopa veya levodopa / benserazid	50/12.5 mg –200/50 mg	İlk dozda	1.5–2 saat	Yüksek riskli augmentasyon, rebound fenomeni ile ilaç etkinlik kaybı

Tablo 2b: Huzursuz Bacaklar Sendromunda İkinci Basamak Farmakolojik Tedavi (dirençli vakalar için)

İlaç	Minimum başlangıç dozu ve önerilen maksimum doz	Tam terapötik etki zamanı	Yarılanma ömrü	Yan etkiler
Alfa-2- delta kalsiyum kanal ligandları				
Pregabalin	2–300 mg	3-6 gün	10 saat	Uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, sıvı retansiyonu
Gabapentin	300–2400 mg	3-6 gün	5-7 saat	Uyku hali, baş dönmesi, sıvı retansiyonu
Hipnotikler				
Clonazepam	0.5–2.0 mg	İlk doz, özellikle uyku üzerinde etki	30-40 saat	Uyku hali, başdönmesi, sabahları sersemlik
Opioidler				
Uzun salınımlı oxycodone-naloxone	Günde 2 kez 5.0/2.5 mg –40/20 mg	7 gün	1 saat	Başdönmesi kabızlık, bulantı, bağımlılık ve tolerans, somnolans, kaşıntı, yorgunluk, ağız kuruluğu, artmış uyku apnesi
Tramadol	50–100 mg	İlk doz	6.3±1.4 saat	Başdönmesi kabızlık, bulantı, bağımlılık ve tolerans, somnolans, kaşıntı, yorgunluk, ağız kuruluğu, artmış uyku apnesi, augmentasyon
Methadone	5-40 mg	İlk doz	15-60 saat	Kabızlık, sedasyon, kızarıklık, yorgunluk, depresyon, anksiyete

Tedavi ile İlişkili Yan Etkiler

Tedavi ile ilişkili yan etkilerden kaçınmak için, dozaj mümkün olduğu kadar düşük tutulmalı ve tek bir akşam dozu olarak uygulanmalıdır. Hasta bir dopamin agonistine karşı intolerans gösteriyorsa, levodopadan önce veya ikinci basamak tedaviden önce başka bir dopamin agonisti denenmelidir. Tedaviye bağlı en yay-

gın yan etki augmentasyondur. Bu durumda, tedaviye paradoksal bir yanıt olarak HBS semptomları, ilacın artan dozu ile daha da kötüleşir ve ilacın azaltılmasından sonra iyileşir (19). HBS'nin dopaminerjik tedavisinin uzun vadeli en kötü sorundur ve tüm dopaminerjik ajanların kullanımıyla ortaya çıkar. Augmentasyon gelişme riski levodopa ile en yüksektir ve dopamin agonistleri arasında rotigotin ile en düşüktür (20). Tramadol kullanımı ile ilgili birkaç vaka bildirilmiştir (20,21). Genel olarak, yarılanma ömrü daha uzun ve etkili dozu en düşük ilaçlar kullanıldığında augmentasyon oranları daha düşüktür. Düşük plazma ferritin seviyeleri, daha önceki augmentasyon epizodları ve uzun tedavi süresi, augmentasyonun belirteçleri olarak tanımlanabilir (20,22).

Sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan rebound etkisi, ilaç etkisi azaldıkça sabah HBS semptomlarının yeniden ortaya çıkması anlamına gelir. Levodopa gibi kısa yarı ömürlü ilaçlarla daha sık görülür (23). Bu yan etkinin üstesinden gelmek için hali hazırda kullanılan ilacın dozu arttırılabilir, ilaç alım saati ertelenebilir veya daha uzun yarı ömürlü dopaminerjik bir ilaç denenebilir (12).

Dopaminerjik ajanların bir yan etkisi olarak dürtü kontrol bozuklukları (DKB), parkinson hastalığı olan hastalarda iyi bilinmektedir. Kullanılan dopaminerjik ilaçların daha düşük dozlarına rağmen, HBS tedavisi sırasında DKB insidansının %3 ile %17 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Obsesif kompulsif davranış, hiperseksüalite, aşırı yeme, patolojik kumar oynama ve kompulsif alışverişi içerir. DKB ortaya çıkarsa, olumsuz etki çözülene kadar dopaminerjik ilacın azaltılması, hatta tamamen durdurulması gerekir. Bunun yerine dopaminerjik olmayan bir tedavi denenmelidir (24,25).

SONUÇ

HBS, bacaklarda rahatsızlık hissi ile birlikte kontrol edilemeyen bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, gece uykusunun bozulması ve gündüz uyku haline sebep olarak, yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olabilen yaygın bir nörolojik hareket bozukluğudur. HBS tanısı esas olarak öykü ve fizik muayeneye dayanır. Uluslararası HBS Çalışma Grubu tanı kriterlerinin beşinci kriterinde belirtildiği gibi ikincil HBS ve ayırıcı tanıyı ekarte etmek için laboratuvar testleri gereklidir. Semptomatik tedavi, HBS semptomlarının ciddiyetine ve sıklığına bağlıdır. Sadece semptomları hafifletmek için farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavileri içerir. Ayrıca tedavinin yaş, komorbiditeler ve birlikte kullanılan diğer ilaçlar dikkate alınarak hastaya göre ayarlanması gerekir. Hafif HBS'de yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olabilirken, orta ila şiddetli vakalarda farmakolojik tedavi gereklidir. Tedavide yaygın olarak dopaminerjik ilaçlar, alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandları ve opioidler kullanılmaktadır. Augmentasyon, HBS'nin uzun süreli dopaminerjik tedavisinin ana komplikasyonudur.

KAYNAKLAR

1. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):114-120. doi: 10.1002/mds.23430
2. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 13;165(11):1286-1292. doi: 10.1001/archinte.165.11.1286.
3. Demir AU, Ardic S, Firat H, et al. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep and Biological Rhythms.* 2015;13:298-308.
4. Altunayoglu Cakmak V, Koc B, Nuhoglu I, et al. Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters. *Neurol Res.* 2015 Sep;37(9):751-762. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000058.
5. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FI, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *Eur J Neurol.* 2007;14:1016-1021. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01862.x.
6. International Restless Leg Syndrome Study Group. 2012 Revised IRLSSG diagnostic criteria for RLS. Rochester, USA: IRLSSG, 2012. Available online at <http://irlssg.org/diagnostic-criteria/> [Accessed 10 May 2016].
7. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:493-501. doi: 10.1097/WCO.0000000000000117.
8. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Med.* 2015;16:678-690. doi: 10.1016/j.sleep.2015.03.002.
9. Daubian-Nose P, Frank MK, Esteves AM. Sleep disorders: a review of the interface between restless legs syndrome and iron metabolism. *Sleep Sci.* 201;7:234-237. doi: 10.1016/j.sls-ci.2014.10.002.
10. Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, et al. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol Scand.* 2016;133:320-329. doi: 10.1111/ane.12520.
11. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med.* 2012 Apr;13(4):433-441. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.027.
12. Klingelhofer L, Cova I, Gupta S, et al. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Clin Med.* 2014;14:520-524. doi: 10.7861/clinmedicine.14-5-520.
13. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Moller JC, et al. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrom. *Mov Disord.* 2006;21:1333-1339. doi: 10.1002/mds.20969.
14. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4:121-132. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00258-7.
15. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010;6:79-683.
16. Hening W, Walters AS, Allen RP et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5:237-5246. doi: 10.1016/j.sleep.2004.03.006.
17. Stevens MS. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease morbidity: burden, quality of life, cardiovascular aspects, and sleep. *Sleep Med Clin.* 2015;10:369-373. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.05.017.
18. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond).* 2016 Aug;16(4):379-382. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-379

19. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520-530. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.022.
20. Garcia-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2010;14:339-346. doi: 10.1016/j.smr.2009.11.006.
21. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:79-83.
22. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, et al. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med*. 2008;9:572-574. doi: 10.1016/j.sleep.2007.07.020.
23. Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology*. 1993;43:445. doi: 10.1212/wnl.43.2.445.
24. Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, et al. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010;33:81-87.
25. Schreglmann SR, Gantenbein AR, Eisele G, et al. Transdermal rotigotine causes impulse control disorders in patients with restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:207-209. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.010.