



Güncel Tanı Kriterleri ile Huzursuz Bacak Sendromu

Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria

Meral Bilgilişoy Filiz, Tuncay Çakır

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Huzursuz bacak sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, genellikle rahatsız edici duyular ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği kronik bir hareket bozukluğudur. Hastalığın prevalansı genel popülasyonda %1-15 arasında değişmektedir, çocukluk çağında ise %2 civarındadır. HBS gebelikte en sık karşılaşılan hareket bozukluğudur. Buna rağmen, muhtemelen hastalık hakkındaki bilgi eksikliği sebebiyle HBS hala atlanabilen veya yanlış tanı konulan bir hastalıktır. Primer HBS'de aile hikayesi %50-70 oranında pozitifdir. Sendromun sekonder formu demir eksikliği, böbrek yetmezliği, gebelik, diabetes mellitus ve pek çok romatizmal hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Sekonder formlar genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakta, hızlı progres ve daha kötü prognoz göstermektedir. HBS'nin patofizyolojisi dopaminerjik sistem, santral sinir sistemi demir düzeyleri ve genetik geçiş üzerine odaklanmıştır. Tanı klinik özellikler ve Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun önerdiği tanı kriterlerine göre konulur. Tedaviye başlanmadan önce sekonder sebepler dikkatlice araştırılmalıdır. Hafif formlarda farmakolojik olmayan tedaviler faydalı olabilirken, orta ve şiddetli formlarda dopamin agonistleri, antikonvülsanlar, opioidler ve benzodiazepinler gerekli olmaktadır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21: 87-95)

Anahtar kelimeler: Willis-Ekbom hastalığı, hareket bozukluğu, tanı kriterleri

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

Restless legs syndrome (RLS), also known as Willis-Ekbom disease, is a chronic movement disorder, characterized by an urge to move legs usually accompanied by uncomfortable sensations and sleep disorders. The prevalence of the syndrome ranges from 1% to 15% in the general population, and about 2% during childhood. RLS is the most common movement disorder in pregnancy. However RLS still remains underdiagnosed probably due to lack of accurate information about the disease. Family history is positive in 50-70% of the primary RLS patients. The secondary form of the syndrome is associated with iron deficiency, renal failure, pregnancy, diabetes mellitus and many rheumatologic disorders. Secondary forms generally manifest at older ages and have a rapid progression with a poorer prognosis. The pathophysiology of RLS is focused on the dopaminergic system, reduced central nervous system iron levels and genetic linkages. Diagnosis is based on clinical features and the diagnostic criteria suggested by International RLS Study Group. Secondary causes must be carefully investigated before the treatment. In mild forms of the disease non-pharmacologic therapies might be useful, while in moderate or severe forms of the disease generally pharmacologic therapies such as dopamine agonists, anticonvulsants, opioids and benzodiazepines are required. (Turkish Journal of Osteoporosis 2015;21: 87-95)

Key words: Willis-Ekbom disease, movement disorder, diagnostic criteria

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyulara karakterize, kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur.

Literatürde hastalığa dair ilk tanımlama, 17. yüzyılda, Thomas Willis (1685) tarafından yapılmıştır. On dokuzuncu yüzyılda

HBS-benzeri semptomlar Theodor Wittmaack (1861) ve George Miller Beard (1839-1883) tarafından tarif edilmiştir. HBS terimi ise, ilk olarak 1945'de İsveçli nörolog Karl A. Ekbom tarafından, ekstremitelerde özellikle istirahat sırasında ortaya çıkan, duyuşal semptom ve motor rahatsızlığı tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (1). Bu tanımlamadan 50 yıl sonra, Uluslararası Huzursuz Bacak Çalışma Grubu tarafından tanı kriterleri geliştirilmiş böylece HBS'nin epidemiyolojisi, genetik temeli, patofizyolojisi

ve tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların önü açılmıştır (2). Buna rağmen, huzursuz bacak sendromu hala atlanabilen veya yanlış tanı konulabilen bir hastalık durumundadır.

HBS'li hastalar, karakteristik olarak semptomlarını tarif etmekte güçlük yaşamaktadırlar. Çoğunlukla bacaklarda engel olamadıkları hareket ettirme isteği, acı-yanma-karınalanma şeklinde çok ağrılı olmayan, fakat oldukça rahatsız edici bir his şeklinde ifade etmektedirler. Bu rahatsızlık istirahat sırasında ortaya çıkmakta, geceleri şiddetlenmekte ve genellikle uykudan uyandıran nitelikte olmakta, bu nedenle de kronik uyku bozukluğu, emosyonel strese yol açmaktadır. Doğru olarak tanı konulduğunda, semptomların giderilmesi ile efektif olarak tedavi edilebilmekte, hatta bazı sekonder olgularda kür sağlanabilmektedir.

Patofizyoloji

HBS patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, elektrofizyolojik, farmakolojik ve nörogörüntüleme bulguları kapsamında araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarla hastalığın patofizyolojisi ve epidemiyolojisi üzerine oldukça önemli bilgiler elde edilmiş, doğru tanı ve tedavi için daha etkin araçlar sağlanmıştır. Günümüzde HBS patofizyolojisi hakkında, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji veya depresyon gibi durumlara göre daha fazla bilgiye ulaşılmış ve dopaminerjik sistemin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (3).

Dopaminerjik aktivite sabahları artan, gece erken saatlerde azalan bir fluktuasyon göstermektedir. Bu değişimin HBS'deki sirkadien ritme paralellik gösterdiği, geceleri azalan dopaminerjik nörotransmisyonun semptomlara yol açtığı düşünülmektedir (3-5). 1982'de dopamin agonistleri ile HBS semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiş ve böylece hastalığın patofizyolojisi ve tedavisinde dopaminerjik sistemin rolünü kanıtlayan pek çok çalışmanın önü açılmıştır (6). Farmakolojik ve nöroradyolojik çalışmalarla HBS'de dopaminerjik aktivite bozukluğu olduğu kanıtlanmıştır. PET ve SPECT çalışmalarında bazal ganglionlarda pre- ve post sinaptik dopamin reseptör anormaliği olduğu gösterilmiştir (7). Gene PET çalışmalarında, HBS'li hastalarda kontrollere göre kaudat nukleus ve putamende D2-reseptör bağlanması ve ortalama dopa tutulumunda azalma olduğu bildirilmiştir. Dopaminerjik agonistlerle semptomlarda düzelme olduğu gibi, antidopaminerjik ajanlarla şiddetlenme olduğu da bilinmektedir. Bu şiddetlenme, metoklopramid gibi kan-beyin bariyerini aşabilen dopamin antagonistlerinde belirginken, bariyeri aşamayanlarda herhangi bir etki gözlenmez. Bu durum, HBS'nin periferik değil, santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu olduğunu göstermektedir (3).

Sirkadien ritmi olduğu bilinen bir başka nörohormon da melatonindir. Melatoninin sekresyon paterninin de, HBS semptomlarındaki sirkadien profil ile benzer olduğu da dikkati çekmektedir (4). HBS semptomlarının en şiddetli olduğu saatlerde melatonin düzeyleri de pik yapmaktadır. Melatoninin ayrıca, dopamin sekresyonu üzerine inhibitör etkisi olduğu tanımlanmıştır. Bu nedenlerle, yeterli kanıt olmasa da, melatoninin HBS kliniğine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (5).

Epidemiyoloji

Olguların çoğuna tanı konulmadığı için hastalığın görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre HBS toplumun %1-15'inde görülebilmektedir (8). Ekbon'un orijinal yayınında prevalans %5 olarak bildirilmiştir. Özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilen raporlarda yaklaşık prevalans %10 iken, Singapur, Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkelerinde %0,1 gibi düşük oranlar da bildirilmektedir (4). Avrupa'dan bildirilmiş en düşük prevalans %3,19 ile Türkiye'dendir (9). Yunanistan'da ise %3,9 gibi buna yakın bir oran raporlanmıştır (10). Prevalans oranlarında görülen bu farklılıklar, hastalığın ortaya çıkmasında ırksal veya etnik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8).

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyondan fazla yetişkin ve yaklaşık 1,5 milyon çocuk ve adölesan hastalıktan etkilenmektedir. Olguların 2/3'ü tıbbi yardıma ihtiyaç duymaktadır (11).

HBS semptomları ile doktora başvuran hastaların çoğu orta ve ileri yaştadır. Ancak olguların %35-45'inde şikayetler 20 yaş öncesinde başlamaktadır (12,13). Çocukluk ve adölesan döneminde ise prevalans %2 civarındadır (14). Erken dönemde semptomlar genellikle hafif seyirliken, yaşla birlikte şiddetlenmekte ve 50-60 yaşlarında tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Yetmiş yaş üstündeki popülasyonda ise prevalans %8,7-19 olarak bildirilmiştir (13).

Patofizyolojik mekanizmaları halen açık olmasa da, kadın cinsiyet hastalık için bir risk faktörü olarak görünmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4,9,11,15). Bir çalışmada nulliparlar ve erkeklerde hastalık sıklığı benzerken, doğum sayısı arttıkça prevalansın da arttığı gösterilmiş, bu nedenle paritenin bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (15). Ayrıca gelir seviyesi düşük olan popülasyonda (<25,000 \$/yıl), sigara içenlerde ve ayda 3 saatten az spor yapanlarda HBS sıklığı artmaktadır (16).

Sınıflama

HBS, etyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.

Primer HBS: Primer ya da idyopatik HBS, sekonder forma yol açtığı bilinen tüm klinik durumların olmadığı formdur. Laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testler normal olmalıdır.

İdyopatik form tüm HBS olgularının %70-80'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda herediter geçiş dikkat çekicidir. İdyopatik HBS'li olguların 1. derece akrabalarında yaklaşık %50-70 oranında hastalığın görülebildiği ve kadınların daha çok ekilendiği bildirilmiştir (17,18). Bu herediter formda hastalık daha erken yaşta başlamakta, genellikle 45 yaştan önce tanı konmakta ve sekonder formlara göre oldukça yavaş progresyon izlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda genetik geçişin otozomal dominant biçimde olduğu gösterilmiş ve 12q, 14q, 9p, 2q ve 20p olmak üzere 5 kromozomal fokus tanımlanmıştır (18-20). Son olarak ise kromozom 19p 13 üzerinden bir geçiş olduğu gösterilmiştir

(21). Bu bulgular, hastalığın genetik olarak heterojen, poligenik ve kompleks özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir (3). Herediter formun dışında, hastalığın aile öyküsünün olmadığı (sporadik) idyopatik formu da bulunmaktadır. Ancak bu sporadik olguların genetik geçişin gösterilemediği herediter form veya henüz belirlenememiş sekonder form olabileceği tartışılmaktadır.

Sekonder HBS: Çeşitli klinik durumların HBS'ye yol açabileceği bilinmektedir. Bu klinik durumların en sık görülenleri; demir eksikliği, gebelik ve son dönem böbrek yetmezliğidir (SDBY). Bu sekonder sebeplerin ortak noktası olan demir metabolizması bozukluğu, HBS gelişiminde önemli bir etkindir (3). Bu klinik durumların düzelmesi veya tedavi edilmesi, HBS semptomlarında azalma ve bazı olgularda tam remisyon sağlayabilmektedir (16).

Demir Eksikliği: HBS ve demir metabolizması üzerine yapılan çalışmalar, beyin demir konsantrasyonlarının, değişen dopamin seviyeleri üzerinde anahtar rolü olduğunu göstermiştir. Demir dopamin sentez ve formasyonu için gereklidir ve eksikliğinde normal dopamin üretimi bozulmaktadır. Demir, dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir. Levodopa ise dekarboksile olarak dopamine dönüşür. HBS'li hastalarda %75'lere varan oranlarda demir eksikliği olabileceği bildirilmiştir (17). Başka bir çalışmada hastaların %62,5'inde serum demir düzeyleri düşükken, sadece %21'inde anemi ve %25'inde düşük ferritin düzeyi tespit edilmiş, normal sınırlarda olsa bile, serum ferritin konsantrasyonu <50 ng/ml olan hastalarda semptom şiddetinde artma, insomnia ve pareteziler anlamlı derecede daha sık izlenmiştir (17).

Serum demir konsantrasyonları sirkadien bir ritme sahiptir. Gece konsantrasyonları, gün içindeki düzeylerine oranla %50-60 daha düşüktür. Serum demirindeki bu diurnal varyasyon, SSS'ye de yansımaktadır. HBS'li hastalarda gece beyin omurilik sıvısı ferritin seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca MRG ve biopsilerle, HBS'da, beyin "hareket merkezi" olan substansia nigra ve diğer bazal ganglionlarda, hem demir tutulumunun, hem de depolanmasının azalmış olduğu bildirilmiştir (7). Bunun yanı sıra bazal ganglionlarda demir ferritin olarak depolanmamaktadır. Bunun yerine, demir bağlama kapasitesi daha zayıf bir pigment olan nöromelanin şeklinde depo edilmektedir. Ayrıca serum ferritin düzeylerindeki düşüklük, tedaviye direnç ve augmentasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuş, ferritin düzeylerinin augmentasyon gelişimi açısından bir biyomarker olabileceği öne sürülmüştür (22).

Gebelik: HBS, gebelikte en sık görülen hareket bozukluğudur. En sık 3. trimesterde olmak üzere, gebelerin %11-27'sinde HBS görüldüğü bildirilmiştir (17,23). Genellikle gebelik sonlandıktan sonra bir ay içinde semptomlarda gerileme olmaktadır (16). Demir ve folat eksikliği, artmış östrojen, progesteron ve prolaktin düzeyleri ve radikülopati, gebelikte HBS gelişiminde rolü olduğu öne sürülen hipotezlerdir. Gebelik sırasında demir eksikliği insidansı oldukça yüksektir. Normal gebelik seyrinde demir ihtiyacı 3-4, folat ihtiyacı ise 8-10 kat artmaktadır. Ancak,

Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %90'ının demir alımlarının yetersiz olduğu bilinmektedir (24).

Dopamin, prolaktinin en güçlü inhibitörüdür. Bazı yazarlarca, özellikle 3. trimesterde artan prolaktinin de dopamin fonsiyonlarını inhibe edebileceğini öne sürülmüş, ancak yeterli kanıt sunulamamıştır (24).

Progesteron; beyin, spinal kord ve periferik sinirlerde sentezlenmekte ve nöronların viabilitesinde ve myelin kılıfı sentezinde önemli rol oynamaktadır. Gebelik sırasında artan progesteron düzeylerinin nöronal hiperaktiviteye ve dolayısıyla HBS'ye yol açabileceği de öne sürülen hipotezlerdendir (23).

Böbrek Yetmezliği: HBS ile ilişkisi en iyi bilinen sekonder sebeplerdendir. Yaklaşık 40 yıldır, böbrek yetmezliği olan hastalarda genel popülasyona göre HBS'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir (11). SDBY'de %20 oranında orta- ileri derecede, %60 oranında hafif-ileri derecede HBS görüldüğü bildirilmiştir (25). Üremik hastalarda sık görülen aneminin, HBS sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Eritropoetin verilen hastalarda ve anemisi düzeltilmiş olanlarda HBS'nin daha az ve daha düşük şiddette görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Ancak üreminin kendisinin de, muhtemelen uyarılabilirliği artırarak, HBS'nin motor semptomlarının şiddetlendirdiği de düşünülmektedir (26). Üremik hastalarda ortaya çıkan HBS, idiyopatik gruba göre daha şiddetli seyretmekte ve dopaminerjik agonistlere yanıt daha az olmaktadır (27). Ayrıca, böbrek yetmezliğinde HBS artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16).

Diabetes Mellitus Tip 2 (DM): DM tip 2, HBS sıklığının arttığı endokrin hastalıklardandır. Çalışmalarda diabetik hastalarda %17-27 oranında görülebileceği bildirilmiştir (28,29). Demir eksikliği diabetik hastalarda sık görülen bir morbiditedir, ancak HBS bu hastalarda demir düzeylerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca diabetik polinöropatinin diabetik hastalardaki artmış HBS prevalansından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, polinöropati varlığının DM'li hastalarda HBS için risk faktörü olduğu doğrulansa da diabetin kendisi de bağımsız bir risk faktörüdür (28).

Romatolojik Hastalıklar: HBS; Romatoid artrit (RA), Sjögren Sendromu (SjS) gibi bazı romatolojik hastalıklarda normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir. Ayrıca HBS'li hastalarda ekstremiteler ve eklem ağrısı da görülebilmektedir. Daha önce, ağrı, HBS'yi dışlayan bir yakınma olarak kabul edilirken, yakın zamanda yapılan çalışmalarda, hastaların %50'den fazlasının ağrıyı rahatsızlıklarının primer komponenti olarak tanımladıkları bildirilmiştir (30). HBS prevalansı, romatolojik hastalıkların daha sık görüldüğü ileri yaşta artmaktadır. HBS tanısı alan hastaların çoğunda ağrılı sendromlar daha sık izlenmektedir. Örneğin bel ağrısı bu hastalarda %38 (kontrol grubunda %15), artropati %50 (kontrol grubunda %23), yumuşak doku romatizmaları %30 (kontrol grubunda %9) olarak tespit edilmiştir (30).

HBS, birçok romatizmal hastalıkla birlikte görülse de, en iyi bilineni RA'dır. Yapılan bir çalışmada RA'lı hastaların %25'inde, kontrol grubu olan osteoartrit ve seronegatif artropatili hastaların ise %4'ünde HBS izlenmiştir. Ayrıca Fibromiyali sendromu olan hastalarda HBS sıklığı %31, SjS'de %24, sklerodermada %22 oranında bildirilmiştir (31).

Multipl Skleroz (MS): Yakın zamana kadar, MS hastalarında HBS, hastalığın duyuşal semptomu olarak bilinirken, yapılan çalışmalarla, MS'in sekonder sebeplerden olduğu kabul edilmiştir. HBS, MS hastalarının %32,7'sinde görülmektedir. Primer progresif formda sıklığı artmakta ve daha yüksek dizabilite skorlarına yol açmaktadır (32).

Klinik Prezantasyon ve Tanı

Huzursuz bacak sendromu tanısı esasen klinik öyküye dayanmaktadır. Hastaların çoğu semptomlarını ifade etme gücünü yaşarlar. Bir kısmı ise, bacaklarda yanma, içten gelen kaşınma, iğneleyici-batıcı-ürpertici ağrı ve hareket ettirme ihtiyacı, huzursuzluk biçiminde şikayetlerini tarif ederler. Semptomların karmaşıklığı ve güç tanımlanır olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Hastalık prevalansının arttığı ileri yaşta hastalarda, komorbiditeler, kognitif defisit ve konuşma bozuklukları nedeniyle doğru tanı koymak daha da güçleşmektedir (33). Hastalık, hekimler tarafından yeterince tanınmamakta, bu nedenle buna benzer semptomları olan hastalar çoğunlukla anksiyete bozukluğu, depresyon veya uyku bozukluğu gibi yanlış tanımlanmaktadır.

Tanı: Huzursuz bacak sendromu tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından 1995 yılında tanı kriterleri oluşturulmuş ve 2003 yılında revize edilmiştir (2,30). Bu kriterler 2014 yılında aynı grup tarafından geliştirilmiş, daha önce 4 olan tanı kriterleri 5'e çıkarılmış, kesin olmayan olgular için 4 destekleyici özellik, klinik seyir ve anlamlılık ile ilişkili belirteçler tanımlanmıştır (Tablo 1) (34).

Beş tanı kriteri, HBS'nin karakteristik özelliklerine odaklanmıştır. Kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısı alırlar. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır.

Klinik Özellikler: Semptomlar genellikle tek bacakta rahatsızlık hissi biçiminde başlar. Hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda her iki bacak veya kalçalar, gövde, kollar hatta yüz gibi bedenin diğer bölümlerinde de rahatsızlık hissedilebilir (4). Ancak her koşulda bacaklar etkilenmiştir ve genellikle bacakların diğer bölgelere göre daha önce ve daha ciddi etkilenmesi beklenmektedir (30). Bacaklardaki rahatsızlık hissi istirahatle birlikte başlar. Bu rahatsızlık, başlangıçta belirgin değilken, istirahat süresinin uzaması ile belirginleşir. Semptomlar otururken veya yatarken ortaya çıkabilmektedir. Şikayetlerin ortaya çıkması veya hafiflemesi için özel bir vücut pozisyonu yoktur. Sadece fiziksel istirahat değil, SSS inaktivitesi de rahatsızlığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle istirahat sırasında mental uyanıklığı arttıran bulmaca, bilgisayar oyunu gibi aktivitelerin şikayetleri azalttığı düşünülmektedir (4,16,30).

Bacaklardaki huzursuzluk hissinin hareketle geçmesi beklenmektedir. Bacaklarda fleksiyon-ekstansiyon hareketi veya germe-ovalama manevraları etkili olabilir. Ancak semptomlar çoğunlukla yataktan kalkıp yürümeyi, sıcak veya soğuk banyoları gerektirebilmektedir. Bir çalışmada hastaların %82'sinin ısı değişiminden fayda gördüğü bildirilmiştir (35). Rahatsızlık

hareket halindeyken kaybolur, ancak istirahat hali başlar başlamaz tekrar ortaya çıkabilir. Ciddi HBS durumunda, hareketle rahatlama görülmeyebilir, semptomlar 24 saat boyunca süreklilik gösterebilir. Ancak doğru tanı için, bu hastalar, en azından hastalığın başlangıcında, hareketle rahatlama sağladığı bir dönem olduğunu ifade etmelidirler (16).

Klinik Seyir: Klinik seyir hastalığın başlama yaşına göre farklılık göstermektedir. Geç başlangıçlı olgularda, hastalık hızlı progresyon göstermekte ve genellikle tıbbi tedavi ihtiyacı yaratmaktadır. Erken başlangıçlı olgularda ise, semptomlar yıllar içinde sinsi olarak ilerlemekte, hastalık genellikle 40-60'lı yaşlarda persistan hale gelmektedir. Bu hastalar, erken dönemde doktora başvurmadıkları için, hafif-intermitan seyirli HBS'nin başlangıç özellikleri, remisyon dönemleri olup olmadığı net olarak bilinmemektedir (16).

Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi: HBS'de hastayı en çok rahatsız eden semptomu ve hastalığın şiddetini numerik olarak belirleyebilmek oldukça önemlidir. Tedavi ihtiyacının olup olmadığı, hangi tedavi biçiminin uygun olduğu ve tedaviye verilen yanıtın objektif olarak ölçülebilmesi amacıyla bir takım ölçekler geliştirilmiştir. Ayrıca bu ölçekler sayesinde epidemiyolojik çalışmalar daha objektif olarak uygulanabilir hale gelmiştir. 2003 yılında Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından geliştirilen hastalık şiddet skalası altın standart kabul edilmektedir. Bu skala her biri 0-4 arasında derecelendirilen 10 sorudan oluşmaktadır (Tablo 2). İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik iken, son 5 soru HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yöneliktir. Toplamda elde edilen skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'dır ve 1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmiştir (36).

HBS'de tanı klinik ve öyküye göre konmaktadır. Primer HBS'de fizik, lokomotor sistem ve nörolojik muayeneler normaldir. Ayrıca, tanıyı doğrulayan herhangi bir objektif test bulunmamaktadır. Bu nedenle laboratuvar testleri, EMG, uyarılmış potansiyeller veya kas biopsileri diagnostik olarak sensitif veya spesifik değildir. Bununla birlikte, şüpheli olgularda tanıyı destekleyen bir takım tanısal yöntemler geliştirilmiştir. Klinik pratikte polisomnografi (PSG), "suggested immobilisation test" (SIT) ve aktigrafi gibi diagnostik araçlardan faydalanılabilmektedir. Bu tanısal araçlar, Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun kılavuzuna göre tanı kriterleri doldurmayan olası HBS'de, periyodik ekstremitte hareketlerini (PEH) ortaya çıkararak tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (4,16,30).

Periyodik ekstremitte hareketleri, HBS ile ortak patofizyolojiye sahip olduğu düşünülen bir hareket bozukluğudur. Uykunun NREM fazında ortaya çıkan tekrarlayıcı, stereotipik hareketlerdir. Sıklıkla ayak başparmak ve ayak bileğinin dorsifleksiyonu şeklindedir. Bazen bu istemsiz hareketlere diz ve kalça fleksiyonu eşlik edebilmektedir (30). HBS'li hastaların %80-90'ında PEH görülürken, PEH'li hastaların sadece %30'unda HBS izlenmektedir (4).

Polisomnografi (PSG): Bu tetkikte, uyku sırasında, 4-90 saniyelik intervallerde, 0,5-5 sn süren 4 ardışık hareket tespit

edildiği takdirde 1 puan verilir. Tüm gece boyunca >15 skoru patolojiktir (16).

Suggested Immobilisation Test (SIT): Bu testte, hastanın 1 saat boyunca 45° eğimli bir yatakta uyanık ve bacaklarını germiş olarak uzanması istenir. Bu provakatif testte, yüzeysel EMG ile bacak kaslarından kayıt alınır ve PEH ortaya çıkıp çıkmadığı gözlenir (4).

Aktigrafi: Gece boyunca motor aktiviteyi monitörize etmekte kullanılan, küçük, ucuz, portatif bir araçtır. Uyku kalitesini ve PEH'in sirkadien karakterini izlemeye faydalıdır.

Bunların dışında sekonder HBS ve birlikte görülen durumların aydınlatılması için bir takım laboratuvar testleri önerilmektedir. Bunlar; ferritin, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, magnezyum, TSH, vitamin B12, folat, glukoz tolerans testi şeklindedir.

Ayrırcı Tanı

HBS'nin tanı kriterlerinin net olması sebebiyle, şüphelenilen hastalarda, tanı koymada güçlük çekilmez. Ancak ekstermitelerde ağrı, hareket bozukluğu ve uyku problemi gibi benzer klinik özellikler gösteren kimi klinik durumlardan ayırt edilmesi gereklidir.

Pozisyonel Rahatsızlık (Discomfort): Sinirleri komprese eden veya kan akımını engelleyen herhangi bir bası sonucu gelişir. Bu semptomlar vücut pozisyonunun değiştirilmesi ile düzelir. HBS'de olduğu gibi hareket ihtiyacı hissedilmez (37).

Nokturnal Kramplar: HBS'de olduğu gibi gece kötüleşir ve hareketle rahatlar. Ancak, bacak krampları daima gastrokinemius veya soleus gibi spesifik bir kası tutar. Herhangi bir hareketten ziyade, tutulan kasın kuvvetli gerilmesi ile rahatlar. Bununla

birlikte, nokturnal kramplar çoğunlukla HBS'ye eşlik eden bir faktördür. Hatta, bu hastaların çoğu HBS tanı kriterlerinin çoğunu karşılamaktadır (4).

Ağrılı Bacak ve Hareketli Parmak Sendromu (Painful Legs and Moving Toes Syndrome): Ayakların birinde veya her ikisinde ciddi ağrı ve yanma, ayak baş parmaklarında buna eşlik eden tekrarlayıcı hareketler ile karakterizedir. HBS'den farklı olarak, geceleri kötüleşmez ve hareketle düzelmez (37).

Nöroleptik Kullanımına Bağlı Akatizi: Dopamin antagonist antipsikotik ajan kullanan hastalarda görülen motor huzursuzluk, yerinde duramama halidir. Bu motor huzursuzluk gövdenin tümünde görülür, hareketle rahatlamaz ve sirkadien ritm göstermez. Ayrıca, ilginç olarak dopamin agonistleri HBS'de olduğu gibi semptomları rahatlatmaz (4,37).

Tedavi

Tedaviye başlanmadan önce sekonder sebepler ve birlikte görülen hastalıklar sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Tespit edilebilen sekonder sebebe yönelik tedavi semptomlarda tam düzelmeye sağlayabilir veya verilecek ilaç dozunun düşürülmesini mümkün kılabilir.

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Hafif düzeyde HBS semptomları olan hastalarda, çeşitli yan etkileri olabilecek ilaçları reçetelemeye önce, farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denenmelidir. Uyumadan önce germe egzersizleri gibi hafif-orta dereceli fiziksel aktivite, sıcak banyo işe yarayabilmektedir. Gene istirahat sırasında bilgisayar oyunu,

Tablo 1. Huzursuz Bacak sendromu tanı kriterleri

Temel tanı kriterleri	
1.	Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir
3.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar
4.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar
5.	Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlara (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler.
Destekleyici klinik özellikler	
1.	Aile öyküsü
2.	Dopaminerjik tedaviye yanıt
3.	Periyodik ekstremite hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4.	Beklenen gündüz uyku halinin olmaması
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler	
a.	Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması
b.	Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodu olması
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler	
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duyu durumu üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.	
HBS: Huzursuz Bacak sendromu	

bulmaca gibi mental aktiviteyi arttırıcı uğraşlar önerilmektedir (38). Ayrıca yatak odasının serin olması, rahat pijamalar kullanılması, aynı saatte uyuyup aynı saate uyanma, gündüz uyumama şeklinde düzenli bir uyku paterninin oluşturulması gibi düzenlemeler önerilmektedir. HBS'isi olan hastaların, semptomları şiddetlendirdiği bilinen kafein, nikotin, alkol, antihistaminik, antidopaminerjik aktivite gösteren antiemetik, antipsikotik ve antidepresanlardan kaçınmaları gerekmektedir (39,40). Kesin kanıtlar gösterilemese de, fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, venlafaksin gibi selektif serotonin ve serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörleri kullanımında semptomların tetiklendiği veya kötüleştiği bilinmektedir (41). HBS hastalarında,

gerekli olduğunda buprapion gibi dopamin salınımını stimüle eden antidepresanların kullanılması önerilmektedir (42). Ayrıca HBS hastalarına programlarını hastalık semptomlarına göre düzenlemeleri önerilmektedir. Örneğin, uzun süre istirahati gerektiren uçak yolculuğu veya sinema izlemek gibi sedanter aktiviteler sabah saatlerinde, ev işi veya egzersiz gibi şikayetleri azaltan aktiviteler ise günün geç saatlerinde yapılabilir (38).

Farmakolojik Tedavi

Hafif semptomları olan hastalarda farmakolojik olmayan tedavi işe yarasa da, orta-ileri düzeyde şikayetleri olan hastalarda çoğunlukla medikal tedaviye ihtiyaç duyulur. HBS tedavisinin

Tablo 2. Hastalık şiddet skalası

1. Bacak veya kollarınızdaki HBS şikayetleri hangi oranda oluyor?		6. Genel olarak HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif	1)	Hafif derecede
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
2. HBS nedeni ile hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?		7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli (haftada 6-7 gün)
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli (haftada 4-5 gün)
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede (haftada 1-3 gün)
1)	Hafif	1)	Hafif derecede (haftada 1 gün)
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
3. Hareket ettirmek HBS şikayetlerinizi ne oranda azaltıyor?		8. HBS şikayetlerinizin günlük ortalama ne şiddette oluyor?	
4)	Hiç rahatlatmıyor	4)	Çok şiddetli (24 saatte en az 8 saat)
3)	Hafif derecede rahatlatıyor	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede rahatlatıyor	2)	Orta derecede
1)	Tamamen/hemen hemen tamamen rahatlatıyor	1)	Hafif derecede
0)	HBS semptomu yok	0)	Hiç olmuyor
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?		9. HBS günlük aktivitelerinizi hangi şiddette etkiliyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif derecede	1)	Hafif
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
5. HBS nedeni ile gün içinde hangi şiddette yorgunluk veya uyku hali oluyor?		10. HBS semptomları ruhsal durumunuzu hangi şiddette etkiliyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif derecede	1)	Hafif
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor

HBS: Huzursuz Bacak sendromu

ana amaçlarından biri, uygun ve arzulan zamanlarda, yeterli ve restoratif uykuyu sağlamaktır. Uyku bozukluğunun düzeltilmesiyle, bu hastalarda sık görülen yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, uyku hali ve hatta depresyon gibi sorunlar da çözümlenebilir. Tedavinin ikinci bir amacı da, hastaların, kitap okuma, televizyon izleme, sinamaya gitme, seyahat etme gibi şikayetleri arttıran aktivitelerden keyif almalarını sağlamaktır (39).

Tedavi seçenekleri semptomların sıklık ve şiddetine göre düzenlenir. HBS çalışma grubunun 2004 yılında oluşturduğu algoritme göre, hastalık tedavi açısından 3 kategoride incelenmektedir (42).

1- Aralıklı HBS: Ortaya çıktığı zaman tedaviyi gerektirecek kadar rahatsız edicidir, fakat günlük medikasyona ihtiyaç duyulacak sıklıkta görülmezler. Bu kategoride, semptomlar genellikle seyahat vb gibi belirli aktivitelerle ortaya çıkar ve çoğunlukla önceden tahmin edilebilir. Bu nedenle, hastalara şikayetleri başlar başlamaz ilaç almaları önerilir. Bu grup için önerilen ilaçlar; levodopa (dekarboksiaz inhibitörü ile), hafif-orta etkili opioidler (tramadol, kodein gibi) ve sedatif-hipnotikleri içermektedir. Dopamin agonistleri de bazı olgularda kullanılabilir, ancak etkileri geç ortaya çıktığı için ilk seçenek olarak önerilmemektedir (39).

2- Günlük HBS: Günlük ilaç tedavisini gerektirecek şiddet ve sıklıktaki HBS olarak tanımlanmıştır. İlk seçenek olarak pramipexole veya ropinirole gibi dopamin agonistleri önerilir. Gabapentin veya düşük potensli opioidler de kullanılabilir (42).

3- Dirençli HBS: Günlük olarak bir dopamin agonisti kullanılan ve aşağıdaki durumların en az birini karşılayan HBS'dir:

- Uygun dozlara rağmen tedavi başında yetersiz yanıt,
- Dozun arttırılmasına rağmen zaman içinde yetersiz yanıt gelişmesi,
- Doz arttırılmasına rağmen kontrol edilemeyen augmentasyon.

Bu grupta, gabapentine veya daha önce kullanılmamış farklı bir dopamin agostine geçilmesi, gabapentin, benzodiazepine veya opioid gibi ikinci bir ilaç eklenmesi, veya yüksek potensli opioide geçilmesi önerilmektedir (42).

Dopaminerjik Ajanlar: HBS'de ilk kullanılan dopaminerjik ilaç levodopadır (dekarboksilaz inhibitörü ile). Hafif ve intermitan semptomları olan hastalarda düşük dozda kullanıldığında oldukça etkilidirler. Levodopa, DOPA-dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüşerek etki gösterir. Periferde yıkımını önlemek ve sistemik yan etkileri azalmak için dekarboksilaz inhibitörü (carbidopa veya benserazid) ile kullanılırlar. Yirmi beş/100 mg carbidopa/levodopa tb ½-1 tb dozunda uyumadan önce veya seyahat, tiyatro gibi HBS ile ilişkili olduğu bilinen aktivitelerden bir saat önce alınması önerilmektedir. HBS için maksimum 200 mg'a çıkılabilir. Olabildiğince düşük doz başlanıp, ihtiyaca göre yavaş yavaş doz arttırılması önerilir. Yaklaşık 4 hafta içinde tüm HBS semptomlarında anlamlı düzelmeye sağlanmaktadır (43). Kısa yarı ömürleri sebebiyle günlük ve dirençli HBS'de etkisizdirler ve kısa sürede rebound ve augmentasyon gelişimi sebebiyle tercih edilmezler.

Augmentasyon, şikayetlerin tedaviden önceki dönemle kıyasla, daha erken saatlerde ve daha şiddetli biçimde seyretmesi

olarak tanımlanmaktadır. Özellikle yüksek doz ve sürekli kullanım durumunda hastaların %35-80'inde augmentasyon gelişebileceği bilinmektedir. İki yüz mg'in altında ve haftada 3 günden daha seyrek kullanımda risk azalmaktadır. İlacın etkisiz olduğunu düşünerek dozu arttırmak işe yaramayacağı gibi, şikayetleri daha da şiddetlendireceğinden, hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Bu durumda genellikle dopamin agonistlerine geçiş önerilmektedir (38,42).

Rebound ise, semptomların sabah erken saatte rekürrensi olarak tanımlanır ve hastaların yaklaşık %20-35'inde ortaya çıkmaktadır.

Dopaminerjik ajanlarda gözlenen en sık yan etki, bulantı-kusma, dispepsi gibi gastrointestinal sistem yan etkileridir. HBS'de, Parkinson hastalığında kullanılan dozların ancak %10-20'si kullanıldığı için, diskinezi gibi ciddi yan etkiler beklenmez (38).

Dopamin Agonistleri: Günlük HBS'de tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. HBS'nin hem subjektif, hem de objektif semptomlarına etkili olmaları, yan etki profilinin ve augmentasyon gelişim riskinin düşük olması sebebiyle günlük HBS'de ilk seçenek olarak tercih edilirler (38). Etkileri genellikle 90-120 dakika içinde başladığından, şikayetler başladıktan sonra alınması önerilmez (42).

Ropinirole: Geniş seriler üzerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda ropinirolün, HBS'nin global semptomlarında, uyku ve yaşam kalitesi skorlarında anlamlı derecede olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (44,45). Yatmadan önce tek doz veya akşam yemeği ve yatmadan önce iki doz şeklinde kullanılır. 0,25 mg dozunda başlanır, bulantı ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri önlemek için her iki-üç günde bir doz titre edilir. Diğer beklenen yan etkiler, yorgunluk ve uykusuzluktur, ancak 7-10 gün içinde bu yan etkilere tolerans gelişir. Genellikle 1-3 mg/gün dozunda yanıt alınır. Çalışmalarda ortalama efektif doz 2 mg/gün olarak belirlenmiştir. Ropinirol kullanımında augmentasyon gelişimini özellikle araştıran bir çalışma olmamakla birlikte, %2,3 gibi az bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (42). Renal yolla atılmaması sebebiyle, böbrek yetmezliği olan hastalarda iyi bir seçenektir (38).

Pramipexole: HBS semptomları ve ilişkili uyku bozukluğunun tedavisinde etkin olarak kullanılan, iyi tolere edilebilen, güvenli bir ilaçtır. Yatmadan önce veya akşam yemeğinden sonra tek doz olarak önerilir. Başlangıç dozu 0,125 mg'dır ve rahatlatma sağlanana dek her 2-3 günde 0,125 mg doz yükseltilebilir (42). Ortalama efektif doz 0,375 mg olarak belirlenmiştir. Beklenebilen yan etkiler; bulantı, ortostatik hipotansiyon, yorgunluk, baş ağrısı, periferik ödem ve uykusuzluk şeklindedir (46). Augmentasyon ve rebound uzun dönem ilaç kullanan hastaların kabaca üçte birinde gözlenir, ancak levodopanın tersine, ilaç saatinin erkene alınmasıyla kolayca çözümlenebilir (42). Hepatik olarak metabolize edilmez, bu nedenle oldukça az sayıda ilaç etkileşimi vardır. Renal yolla atılması sebebiyle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Bununla birlikte, dialize hastalarda, dializ seansı sonrasında tek doz şeklinde kullanılabilmesi de önerilmektedir (47,38).

Rotigotine: Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda rotigotine'nin HBS tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu ortaya konulmuştur (48). Önerilen başlangıç dozu 1 mg, maksimum doz 3 mg'dır. Daha çok transdermal yamaların günde bir kez uygulanması şeklinde kullanılmaktadır (49). Uygulama bölgesinde deri irritasyonu, bulantı, hipotansiyon, baş ağrısı, nazal konjesyon gibi yan etkiler görülebilmektedir (40).

Opioidler: Opioidlerin HBS'de etkinliği hastalığın ilk olarak tanımlandığı 17. yüzyıldan beri bilinmektedir. Düşük potentli opioidler veya opioid reseptör agonistleri, özellikle uyumadan önce alındığında etkili olabilmektedirler (42). Ancak bağımlılık gelişme riski, solunum depresyonu, üriner retansiyon, konstipasyon gibi yan etkileri sebebiyle yakın takip gerektirirler. Bu nedenle ancak, diğer ilaçlara yanıt vermeyen dirençli HBS veya augmentasyon gelişmiş hastalar gibi, dikkatli seçilmiş olgularda kullanım önerilir (38). Çok ciddi HBS semptomları olan hastalarda uzun yarı ömrü nedeniyle oral metadone (5-40 mg) kullanılabilir (39). Kodein (30-60 mg) veya tramadol (50-400 mg) bu grupta kullanılan ilaçlardandır (42).

Antikonvülzanlar: Tegretol, bu grupta HBS'de etkili olduğu gösterilen ve kılavuzlara girmiş ilk ilaçtır. Ancak artık HBS için sık reçete edilmemektedir.

Gabapentin, randomize kontrollü çalışmalarla bu hastalıkta etkinliği ispatlanmış bir moleküldür (50). Özellikle hafif şiddetteki, ağrılı olarak algılanan, ağrılı periferik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda iyi bir alternatiftir (43). Nöropatik ağrı tedavisinden farklı olarak, günde tek veya iki doz biçiminde akşamüstü ve yatmadan önce alınması önerilir. Yapılan bir çalışmada ortalama 800 mg gabapentinin etkinlik, tolerabilite ve güvenlik açısından ropinirolden farklı olmadığı gösterilmiştir (51). Günlük 1300-1800 mg kullanımı önerilmektedir, ancak hastaların çoğu daha düşük dozlarda da fayda görmektedirler (42).

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan başka bir ilaç olan pregabalin'in de, yapılmış bir çalışmada, sekonder HBS'de, ortalama 305 mg/gün kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir (52). Pramipexole ile yapılan karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü bir çalışmada ise plasebodan üstün olduğu ve augmentasyon oranlarının pramipexole'den anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir (53). Uyku hali, baş dönmesi, bulantı, sıvı retansiyonu gibi yan etkiler beklenebilmektedir (40).

Benzodiazepinler: Benzodiazepinler, uyku bozukluğunun düzenleyici etkileri sebebiyle HBS'de yaygın olarak kullanılmış olmalarına rağmen, bu hastalıktaki terapötik etkinlikleri etraflıca araştırılmamıştır. Dopamin agonistlerinin kullanıma girmesiyle 2. veya 3. seçenek olarak kullanılmaktadırlar. Günümüzde, diğer ajanlarla HBS semptomlarının düzelmesine rağmen insomnia persistan hale geldiyse, benzodiazepinlerin tedaviye eklenmesi önerilmektedir (38,42).

Kaynaklar

1. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. Acta Med. Scand Suppl 1945;158:1-123.
2. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord 1995;10:634-42.

3. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. Am J Med 2007;120 1 Suppl 1:S13-21.
4. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurol Sci 2007;28:37-46.
5. Baier PC, Trekwalder C. Circadian variation in restless legs syndrome. Sleep med 2007;8:645-50.
6. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982;39:739.
7. Paulus W, Dowling PM, Rijsman R, Kolster-Stiasny K, Trenkwaldler C, de Weerd A. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. Mov diord 2007;22:1451-6.
8. Chokroverty S. Editor's corner: restless leg syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. Sleep Med 2003;4:91-3.
9. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 2003;61:1562-9.
10. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis IE, Dardiotis E, Aggelakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. Eur J Neurol 2007;14:1275-80.
11. Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelmann WJ. Restless legs syndrome: Demographics, presentation, and differential diagnosis. Geriatrics 2007;62:26-9.
12. Yüksel G, Varlıbaş F, Karlıkaya G, Tireli H. Huzursuz Bacak Sendromu: Klinik ve Demografik Değerlendirme. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2006;9:92-103.
13. Spiegelhalder K, Hornyak M. Restless legs syndrome in older adults. Clin Geriatr Med 2008;24:167-80.
14. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. Pediatrics 2007;120:253-66.
15. Berger K, Luedemann J, Trenkwaldler C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med 2004;164:196-202.
16. Kushida CA. Clinical presentation, diagnosis and quality of life issues in restless legs syndrome. Am J Med 2007;120:4-12.
17. Patrick L. Restless legs syndrome. Pathophysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev 2007;12:101-11.
18. Tan BK. Genetics of restless legs syndrome: evidence for a hereditary disorder. J Neurol 2007;254(Suppl 5):68-73.
19. Pichler I, Hicks AA, Pramstaller PP. Restless lgs syndrome: an update on genetics and future perspectives. Clin Genet 2008;73:297-305.
20. Liebetanz KM, Winkelmann J, Trenkwaldler C, Pütz B, Dichgans M, Gasser T, et al. RLS3: fine-mapping of an autosomal dominant locus in a family with intrafamilial heterogeneity. Neurology 2006;25:67:320-1.
21. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K, et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. Neurogenetics 2008;9:75-82.
22. Trenkwaldler C, Högl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. Sleep Med 2008;9:572-4.
23. Tunc T, Karadağ YS, Doğulu F, İnan L. Predisposing Factors of Restless Legs Syndrome in Pregnancy. Mov Disord 2007;22:627-31.
24. Manconi M, Gonovi M, De Vito A, Economou NT, Cesnic E, Mollica G, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. Neurology 2004;63:1065-9.
25. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. Sleep Med 2000;1:221-9.
26. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwaldler C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. Mov Disord 1998;13:820-4.
27. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. Mov Disord 2008;23:811-6.
28. Merlino G, Fratticci L, Valente M, Del Giudice A, Noacco C, Dolso P, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. Sleep 2007;30:866-71.

29. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2633-6.
30. Allen RA, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis an epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
31. Hening WA, Caivano C. Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:55-62.
32. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:534-9.
33. Spiegelhalder K, Hornyak M. Restless legs syndrome in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008;24:167-80.
34. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
35. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
36. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, 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;4:121-32.
37. Ferrini-Srambi L. RLS-like symptoms: Differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med* 2007;8:3-6.
38. Winkelman JW, Allen RP, Tenzer P, Hening W. Restless legs syndrome: Nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics* 2007;62:13-6.
39. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. Review. *Am J Med* 2007;120(1 Suppl 1):22-7.
40. Klingelhofer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Clin Med* 2014;14:520-4.
41. Page RL, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA. Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2008;28:271-80.
42. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, et al; Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. An algorithm for the management of Restless Legs Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-22.
43. Acar S, Gencer AM. Huzursuz bacak sendromunda güncel tedavi. *Romatizma*. 2005;20; 59-65.
44. Garvia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Drekluft T. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742-52.
45. Bogan K. Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:611-23.
46. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakujala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008;9:537-41.
47. McCormack PL, Siddiqui MA. Pramipexole: in restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2007;21:429-40.
48. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker P, et al. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25:1675-83.
49. Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013;4:675-84.
50. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. A double blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-9.
51. Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82-6.
52. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347-50.
53. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-31.