

Huzursuz Bacak Sendromu

RESTLESS LEGS SYNDROME

Dr. Süleyman Nuri BAYRAM,^a Dr. Ayten EGEMEN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İZMİR

Özet

Huzursuz bacak sendromu (HBS); dinlenirken ya da hareketsiz iken artan, genellikle bacaklarda görülen rahatsız edici ve kontrol edilemeyen hisler, bacakları ya da etkilenen diğer ekstremiteleri hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, nörolojik hareket bozukluğudur. Sirkadiyen ritim gösteren HBS yakınmaları hareket ile azalmakta ya da kaybolmakta, akşam ve gece saatlerinde ise artmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin yol açtığı hastalık olan HBS'nin, yapılan çalışmalar ile patofizyolojik mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Özellikle demir eksikliğinin semptomların gelişmesinde önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Hastalardaki istenmeyen hisler esas olarak dinlenme sırasında, özellikle de gece yatarken, ortaya çıkmasından ötürü uyku bozukluklarına neden olabilmekte, uyku bozukluğu ise yaşam kalitesini azaltmaktadır. Genel olarak erişkin yaşlarda görülen HBS, tanı koymadaki güçlükler ve eksikliklere karşın, çocuklarda sanıldığından daha yaygındır. Tanının esas olarak hastanın öyküsüne dayanarak konması nedeniyle, hekimlerin ayrıntılı tanıda HBS'yi düşünmesi ve anamnezde sorgulaması önemlidir. Özellikle uyku bozukluğu olan, ya da büyüme ağırsı düşünülen vakalarda mutlaka akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu, çocuk, demir

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:245-254

Abstract

Restless legs syndrome is a neurological movement disorder characterized by a distressing desire to move legs or sometimes other extremities, associated with a marked sense of discomfort usually in the leg or other affected body part. It follows a circadian pattern and the symptoms worse at rest, in the evening or at night, and at least momentary relief by activity. Genetic and environmental factors cause the restless legs syndrome. Recent researches achieve the definition of the pathophysiologic mechanisms of the disorder. It is suggested that iron deficiency is a primary factor in the development of the symptoms. Because the symptoms become much worse at night while sleeping, it causes sleep disturbance and so it may disrupt normal life functioning severely. Although it is more common in adult life, it may occur more frequently in children than previously recognized. This syndrome is a clinical diagnosis that relies entirely on the patient's symptoms, thus the interviews should involve a general medical history about the associated features. Especially in the children experiencing sleep disturbance or growing pain, restless legs syndrome must also be thought in the differential diagnosis.

Key Words: Restless legs syndrome; child; iron

Huzursuz bacak sendromu (HBS); nörolojik hareket bozukluğu olup, özellikle gece yatarken ortaya çıkması nedeniyle yaşam kalitesini azaltarak uyku bozukluklarına neden olabilmektedir.^{1,2} İlk kez 17. yüzyılın sonlarında İngiliz anatomist Sir Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır.³ Ancak, bunu izleyen iki yüzyıl boyunca bu konuda nadir yayın bulunmaktadır.

İsveçli nörolog Karl Axel Ekbom, 1945 yılında hastalığın ayrıntılı klinik tanımlamalarını yazmış ve HBS terimini öne sürmüştür.⁴ Diğer önemli bir gelişme, Lugaresi'nin, HBS'li hastalarda "uykuda periyodik ekstremitte hareketlerini (Periyodik Limb Movement in Sleep=PLMS)" saptaması ve PLMS'nin HBS vakalarında sık görüldüğünü göstermesi olmuştur.⁵ 1970'lerin sonlarına doğru, "Amerikan Uyku Bozuklukları Kurumu (American Sleep Disorders Association)", HBS için tanı kriterlerini geliştirmiş ve 1999 yılında HBS ve PLMS için tedavi seçeneklerini yayınlamıştır.⁶ "Uluslararası HBS Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group=IRLSSG)" tarafından, 1995 yılında, tanı için gerekli kriterler ve ge-

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 08.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayten EGEMEN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İZMİR
aytenegemen@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16

245

nellikle görülen özellikler belirlenmiş,⁷ 2002 yılında ise “Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health = NIH)” tarafından tekrar düzenlenmiştir.⁸

Tanı Kriterleri ve Genel Özellikleri

HBS tanısı, hastanın öyküsüne dayanmaktadır. Spesifik laboratuvar bulgusu olmaması ve tanı koymada yaşanan sıkıntılar nedeniyle, NIH ve IRLSSG tarafından 2002 yılında, tanı kriterleri güncellenmiştir, destekleyici ve ilişkili özel-

Tablo 1. HBS'nin tanı kriterleri.

A. Gerekli kriterler: Çocuklarda HBS tanısı için mutlaka gerekli kriterlerdir;

1. Genellikle bacaklarda rahatsız edici hissin eşlik ettiği ya da neden olduğu bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması (bazen hareket ettirme dürtüsü rahatsız edici his olmadan da gerçekleşebilir ya da bacaklara ek olarak kollarında ya da vücudun diğer bölümlerinde de oluşabilir),
2. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, dinlenme, oturma ya da uzanma gibi hareketsiz dönemlerde başlaması ya da kötüleşmesi,
3. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, hareket ile, en azından aktivitenin devam ettiği sürece, kısmi ya da tam olarak azalması,
4. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, akşam ya da gece saatlerinde artması, ya da sadece akşam ya da gece saatlerinde oluşması (var olan bulguların ciddi olduğu zamanlarda, gece saatlerindeki artış fark edilmeyebilir, ancak daha önceki dönemlerde mutlaka olmalıdır),
5. Çocuk kendi kelimeleriyle, tutarlı bir şekilde, bacak rahatsızlığını ifade etmeli (tanımlamalar yaşa bağlı olarak değerlendirilmelidir).

ya da

1. İlk dört kriterin olması ve
2. Aşağıda belirtilen destekleyici üç kriterden en az iki tanesi olmalı
 - a. Yaşına göre uyku bozukluğu olması
 - b. Ebeveyn ya da kardeşinde HBS tanısı olması
 - c. Çocukta polysomnografiksel olarak, uyku sırasında saatte 5 ya da daha fazla periyodik ekstremite hareketi indeksi saptanması.

B. İlişkili klinik özellikler: Bu özellikler, hastanın tanısına ek bilgiler sağlayabilir;

- i. Bazı belirlenmiş paternleri izleyen doğal klinik seyir olması,
- ii. Tıbbi değerlendirme ve fizik incelemenin normal olması.

likler belirlenmiştir.^{8,9} Çocuklarda HBS tanısı için temel olan bu kriterler Tablo 1’de görülmektedir.

Tamsal Kriterlerin Özellikleri

A. Gerekli Kriterler

1. Genellikle disestezi ile birlikte olan, hareket ettirme “dürtüsü”

Bacakları hareket ettirmek için olan bu dürtüye, genellikle bacaklarda rahatsız edici hisler eşlik etmekte ya da nedeni olmaktadır. Ancak bu hisler bazen olmayabilir ya da bacaklar ile birlikte vücudun diğer bölümlerinde de görülebilir.

- Hastalar dürtüyü tanımlarken duyuşsal komponenti belirtmemekte ya da bu dürtü ile rahatsız edici hisleri ayıramamaktadırlar. Hastaların %10’unda sadece hareket ettirme dürtüsü bulunmaktadır.¹⁰

- Ağrı yakınması olan olgularda, HBS tanısından uzaklaşması gerektiği düşüncesi egemen olsa da, yeni çalışmalar hastaların %50’sinde ana yakınmanın ağrı olduğunu göstermektedir.¹¹

- HBS ayrıca kolları ya da vücudun diğer bölümlerini de içerebilir de, hisler hemen daima bacaklardan başlayıp diğer bölgelere yayılmaktadır.^{12,13} Klinik tablo ağırlaştıkça, bacaklardaki etkilene devam etmek koşulu ile HBS bulguları kalça, gövde ve hatta yüz gibi vücudun diğer bölümlerine de yayılmaktadır.¹¹

- HBS’de hareket dürtüsüne yanıt, ayak vurmak gibi alışkanlık edinilmiş tekrarlayıcı hareketlerle karıştırılmamalıdır. Bu motor davranışlar, bilinçli olarak yapılan akut ya da sıkıntı verici hareket ettirme dürtüsünden farklı olarak, farkında olunmadan yapılmaktadır.

2. İstirahatta başlama ya da şiddetlenme

Hareket ettirme dürtüsü ve/veya rahatsız edici hisler dinlenme, yatma ya da oturma gibi hareketsiz dönemlerde başlar ya da kötüleşir.

- “Suggested Immobilization Test (SIT)” kullanılarak yapılan çalışmalarda bacakları uzatılmış ve desteklenmiş şekilde, yatakta hareketsiz oturur pozisyonda bir saat boyunca duran hastala-

rın duyuşal bulguları değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HBS'li vakaların uyanikken daha fazla periyodik bacak hareketleri gösterdikleri ve duyuşal rahatsızlık hissettikleri görülmüştür.¹³

- Pozisyon ne kadar dinlendirici ya da ne kadar uzun sürerse, HBS semptomları o oranda daha şiddetli olmaktadır. Sabit bir şekilde uzamış oturma ya da yatma nedeniyle oluşan dolaşımsal ağrı ya da rahatsızlık hissi ile HBS semptomları karıştırılmamalıdır.

3. Hareketle rahatlama

Hareket ettirme dürtüsü ve/veya rahatsızlık verici hisler yürüme ya da gerinme gibi hareketlerle, en azından hareketin sürdüğü dönemde kısmen ya da tamamen azalmaktadır.

- Hareketle rahatlama, hareketin başlamasıyla ya da çok kısa süre sonra başlamaktadır. Rahatlama her zaman tam olarak olmamakta, hatta semptomlar baskılanmakta, hareketin durdurulmasıyla yeniden başlamaktadır.

- Bazı hastalarda hareket etmenin yanında, bacakları ovalamak ya da soğuk ya da sıcak duş almak gibi uyarılarla rahatlama sağlanmaktadır.¹⁴

4. Sirkadyen patern

Hareket ettirme dürtüsü ve/veya rahatsız edici hisler, akşam ya da gece saatlerinde gündüz saatlerine göre daha fazla kötüleşmekte, ya da sadece akşam ya da gece saatlerinde görülmektedir.

- Polisomnografik kayıtların elde edildiği çalışmalar sonucunda bulguların gece yarısından sonra pik yaptığı ve sabah 10-11 saatlerinde azaldığı saptanmıştır.¹⁵

HBS'yi Destekleyici Klinik Özellikler

Aşağıdaki özellikler HBS tanısı için mutlak gerekli olmamakla birlikte, tanı açısından şüpheli varsa ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedirler.

1. Aile öyküsü

HBS'li hastaların birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında HBS görülme sıklığı, HBS olmayanların akrabalarına oranla 3-5 kat daha fazla saptanmıştır.^{12,16}

2. Uyku bozukluğu

Bozulmuş uyku, HBS'de önemli morbidite nedenidir ve tedavi sırasında özel önem verilmedir. Buradaki uyku bozukluğu kavramı ile uykunun süresinin azalması gibi sübjektif deneyimleri ifade ederken, polisomnografi gibi uykunun objektif değerlendirmesinde kullanılan klinik yöntemleri kapsamamaktadır.¹ Ancak, objektif ölçümler, uyku süresinin kısalması ya da devamlılığının bozulması gibi sübjektif deneyimleri yansıtmaktadır. Bu hastalarda, uykunun başlaması da bozulmakta ve klinik aęırlařtıķça uyku kalitesi de azalmaktadır.¹

3. Uykuda ya da uyanıklıkta periyodik ekstremite hareketleri (PLM)

PLMS, HBS olan erişkin hastaların yaklaşık %80'inde görülmekle birlikte, çocuklarda çok daha az görülmektedir.¹⁶ Ayrıca, PLM diğer birçok hastalık seyrinde de görülebilmektedir.^{17,18}

PLMS, istemsiz olarak bacakların uykudayken her 10-60 saniyede bir seğirmesi ya da atması ile karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan bu hareketler nedeniyle uyku bozuklukları görülmektedir. HBS'den farklı olarak, PLMS'li hastalar yaptıkları hareketleri kontrol edememektedirler. HBS'li vakaların çoğunluğunda PLMS görülmekle birlikte, PLMS'li vakaların çoğunda HBS gelişmemektedir.¹

B. HBS İle İlişkili Özellikleri

1. Belirli paternleri takip eden klinik seyir

- HBS'nin klinik seyri çok değişkenlik gösterse de, belirli paternler saptanabilir. Başlangıcı 50 yaşından genç olan hastalarda daha ılımlı gidiş görülmektedir.^{11,19}

- HBS genel olarak kronik bir süreçtir. Daha ılımlı seyreden durumlarda klinik seyir değişkenlik göstermekte, uzun süreli düzelmeler ve sınırlı aralıklarda tekrarlamalar görülmektedir.²⁰

- Sekonder HBS'li olgularda altta yatan neden ortadan kalkmasına rağmen (örnek olarak gebenin doğum yapması, son dönem böbrek hastalığında böbrek transplantasyonu sonrasında olduğu gibi), semptomlar tekrar başlayabilmektedir.²¹

2. Tıbbi değerlendirme / fizik inceleme

• Fizik inceleme, sekonder HBS vakaları dışında normaldir. Özellikle, demir düzeyi mutlaka araştırılmalıdır. Azalmış demir düzeyi tedavi edilebilen HBS için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, son dönem böbrek hastalığı, hamilelik ve periferik nöropati de mutlaka araştırılmalı, tedavi modelleri bu durumlara göre düzenlenmelidir.¹⁹

Hastalığın Kliniği

Primer HBS, çocukluk çağı da olmak üzere her yaşta başlayabilir. Semptomların şiddeti yaşla birlikte artmakta, bazı vakalar ise sadece ileri yaşlarda semptomatik olmaktadır.^{2,20} Sekonder HBS gelişen vakalara göre, primer HBS'li vakalarda ve bulguları çocukluk ya da genç erişkin dönemde başlayanlarda ilerleme daha yavaş olmaktadır.¹⁹

Özellikle çocukluk yaşlarında daha belirgin olmak üzere, hastalar rahatsızlıklarını ifade ederken “zonkuyor, ağrılı, yanıyor, sıkıntılı, yırtılıyor, biri çekiyor, hareket ediyor, elektrik çarptıyor, kemiklerim kaşınıyor, kemiklerim acıyor, gazoz köpükleri hareket ediyor” gibi çok değişik terimler kullanmaktadırlar.

Bulgular, çoğu zaman bacaklarda olsa da, kollar ya da vücudun diğer kısımlarında da görülebilmekte, genel olarak akşam ya da gece saatlerinde artış göstermekte, sabah saatlerinde ise genellikle kaybolmaktadır.¹

Son çalışmalara göre erişkinlerde görülen HBS vakalarının %62.5-%64'ünde pozitif aile öyküsü olduğu bulunmuştur.²² Bu vakalar genellikle primer HBS olarak adlandırılmaktadır. Sekonder HBS vakaları ise en yaygın olarak; üremi, diabetes mellitus, alkolizm, amiloidoz, poliradikulopatiye bağlı nöropatiler, demir eksikliği, romatoid artrit, gebelik, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHS), hipotiroidi, uyku apnesi, konjestif kalp hastalıkları sırasında görülür.²² Ancak, HBS ile bu hastalıklar arasındaki ilişkinin çocukluk çağındaki varlığı ya da ne oranda olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Çocuklarda; DEHS, demir eksikliği

gibi hastalıklar ile beraberliği sınırlı yayında belirtilmektedir.²³ Çocukluk çağında sıkça düşünülen büyüme ağrıları ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Büyüme ağrıları, genellikle alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde aralıklı olarak gelişen ağrı yakınması ile karşımıza gelirken; hareket ile yakınmalarının azalmaması, dinlenme sırasında ortaya çıkmaması ve bacak ağrısı dışındaki yakınmaların görülmemesi nedeniyle HBS'den ayırt edilebilir.^{24,25}

Tanı ve Laboratuvar

HBS tanısı öykü ve fizik incelemeye dayanmaktadır. Ancak, genelde hastaların HBS ile ilişkili bulgularını doktora ifade etmemelerinden dolayı, sistem sorgulaması yapılırken mutlaka uyku kalitesiyle ilgili soruların da sorulması ve eğer HBS tanısından şüpheleniyor ise tanı açısından ‘hastanın tanımlaması zor olan hisleri duyup duymadığı, bu hislerin gece vakti veya hareketsiz iken artıp artmadığı, hareketle bu hislerin azalıp azalmadığı veya aile bireylerinde de benzer yakınmaları olan kişilerin olup olmadığı’ gibi daha spesifik sorularla anamnezin genişletilmesi gerekmektedir.¹

HBS tanısı için Tablo 1’de belirtilen kriterlerin olması gerekmektedir. Ne yazık ki, tanıyı doğrulamak için laboratuvar test ya da muayene bulgusu yoktur. Hastaların fizik incelemeleri normaldir. Tanıda en önemli araç, hastalığın iyi bilinmesi ve ayırıcı tanıda düşünülmesidir. Özellikle, büyüme ağrısı olarak değerlendirilen çocuklarda mutlaka HBS tanısı akılda tutulmalıdır.

Diabetes mellitus, anemi ve demir eksikliğinin dışlanması için kan testleri yapılmalıdır. Ferritin değeri tüm hastalarda bakılmalıdır. Eğer nöropati ya da başka hastalıkların kuşkusu varsa, bu yönde tetkikler istenmelidir. Uyku çalışması olan polysomnografi, rutin olarak önerilmemektedir.¹

Çocukluk çağında HBS tanısı koymak çok daha zordur. Tanı için gerekli kriterler, çocuğun yaşı ve mental gelişimi ile ilişkili olarak dil prob-

lemine takılmaktadır. Çocuklarda tanı koyarken, HBS'nin otozomal dominant şekilde kalıtıldığı, bu nedenle de ailesinde HBS tanısı olan bireylerin olasılığı arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer önemli nokta, ailesinde HBS saptanan çocuklarda HBS görülmeden PLMS olabileceğidir.²⁵

Çocuklarda da, erişkinlerde olduğu gibi, bacaklarda rahatsızlık hissi, uykuya dalma ve uykunun sürdürülmesi problemleri görülebilir. Bazı çocuklarda bulgular, 'büyüme ağrısı' denerek yanlış olarak değerlendirilmektedir.²⁶⁻²⁸ Bacak ağrısı olmayan ya da çok ılımlı olan vakalarda, uyku sırasında görülen ayak atmaları tanı için anahtar bulgu olabilir.²⁹

Epidemiyoloji

HBS prevalansı yaşla artmasına rağmen, çocukluk yaşları dahil tüm yaşlarda görülebilmektedir.¹ Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, sınırlı çalışmalar sıklığının %2-15 olduğunu göstermektedir.^{1,29-31} Ancak, hekimlerin bu hastalık konusundaki bilgilerinin yetersiz olması, hafif ya da orta olguların doktora başvurmamaları ve yanlış tanı konması nedeniyle eldeki veriler gerçeği yansıtmamaktadır. 1998 yılında Amerikan Ulusal Uyku Bozuklukları Kurumu'nun yaptığı çalışmada, erişkinlerin %25'i bacaklarında rahatsız edici hislerin olduğunu, bunların %8'i ise her gece bu rahatsızlığı yaşadığını belirtmiştir.³⁰

HBS, her iki cinste görülse de, kızlarda daha siktir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada, 65 yaş üzerindeki vakalarda HBS sıklığı %9.8 bulunurken, bu oran kadınlarda %13.9, erkeklerde ise %6.1 olarak saptanmıştır.³¹

Çocukluk çağında HBS ile ilgili yayınlar çok az bulunmakla birlikte günümüzde bu oran artmaktadır. Bu çocukların bazıları dikkat eksikliği olarak yanlış tanı almaktadırlar.^{23,28} Retrospektif çalışmalar, HBS'li erişkinlerin %40'ının semptomlarının 21 yaşından önce başladığını göstermektedir.^{11,20,29} HBS ve PLMS'in erişkinlerde sık görülmesi, bu

durumun çocuklarda da nadir olmayacağını düşündürmektedir.

Patofizyoloji

HBS patofizyolojisi hakkındaki son bilgilerimiz, temel olarak erişkin hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır ve genel olarak, anatomik lokalizasyon, nörotransmitter sistem ve demir metabolizması olmak üzere üç alanda toplanabilir.¹

1. HBS ile ilişkili anatomik lokalizasyon disfonksiyonu

Periferik, spinal, subkortikal ve kortikal aktivite ile HBS arasındaki ilişkiyi saptamak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Kan-beyin bariyerini geçebilen L-dopa ve dopaminerjik agonistler HBS semptomlarını azaltırken,³² dopamin antagonistleri semptomların şiddetlenmesine neden olmaktadır.³³ Karşıt olarak, domperidon gibi sınırlı santral etkisi olan dopamin antagonistinin semptomlar üzerinde etkisi görülmemektedir. Bu nedenle, başarılı tedavi modellerinde, santral etkili dopamin agonisti ile periferik etkili bir dopamin antagonistini birlikte kullanılarak, tedavinin etkinliği değiştirilmeden periferik yan etkilerin azaltılması planlanmaktadır.³⁴ Dopamin tedavisinin altta yatan anormalliği düzelttiği düşünülürse, HBS patolojisinin santral sinir sistemini ilgilendirdiği, periferik sinir sistemi ile ilişkili olmadığı görünmektedir.

HBS olgularında yapılan refleks çalışmalarında genel olarak herhangi bir anormallik gösterilememiş, beyin sapı ve transkortikal reflekslerde sürekli bir anormallik saptanmamıştır.³⁴

HBS hastalarında primer kortikal disfonksiyonun olup olmadığının araştırıldığı çalışmalarda da disfonksiyon saptanmamış, uykuda veya uyanırken PLM olan hastalarda kortikal prepotansiyellerin oluştuğu gösterilmemiştir.³⁵ Transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmalarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, HBS hastalarında hem ayaklar hem de eller için azalmış intrakortikal inhibisyon³⁶ ve başka değişiklikler olmadan artmış kortikal sessiz (silent) dönem gösterilmiştir.³⁷ Bu

bulgular, anormal subkortikal fonksiyonun varlığını işaret etmektedir.

Fonksiyonel MRI çalışmasında; HBS hissi ile ilişkili talamus ve serebellumda artmış aktivite bulunmuş, kortikal alanlarda ise herhangi bir artmış aktivasyon saptanmamıştır.³⁸

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, subkortikal A11 dopamin sisteminde lezyon varlığını göstermiştir.³⁹ Bu sistem, spinal dopamin nöronlarının hücre gövdelerini içermektedir ve nosiseptif cevapları düzenlediği düşünülmektedir. Ayrıca motor rahatsızlığı düşündüren, artmış irkilme yanıtları ve hareketler saptanmıştır. Ancak, bu durumun HBS için bir model oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, HBS'li vakalarda anormal fonksiyon gösteren primer anatomik yapının, sensorimotor kortikal ve (genellikle uykuda) spinal sistemin azalmış inhibisyonu ile birlikte beynin subkortikal alanını içerdiği görüşü hakimdir.

2. Nörotransmitter sistem

Bazı hastalarda düşük doz levodopa verilmesiyle, geçici olarak semptomlarda tam düzelme sağlandığı gösterilmiştir.⁴⁰ Günümüzde, tüm dopamin agonistleri tedavide kullanılabilir. Düşük dozda tedaviye rağmen yanıt alınabilmesi, HBS tablosunun dopaminerjik zincirde anormallik sonucu olabileceğini desteklemektedir.

Tedavide opioit kullanımı ile iyi yanıt alınmakta, özellikle yüksek dozlarda, tama yakın düzelme sağlanmaktadır.⁴¹ Ancak, çalışmalar HBS patofizyolojisinde opioit sisteme göre dopaminerjik sistem tutulumunun daha ön planda olduğunu göstermektedir.

3. Demir metabolizması ve HBS

En sık karşılaşılan geri dönüşlü HBS nedenleri; gebelik, son dönem böbrek hastalığı ve demir eksikliği anemisi. Bu üç durum da demir eksikliği ile ilişkilidir. Birçok çalışma, yetersiz demir ile ilişkili tüm durumlarda HBS semptomlarının sık olduğunu göstermektedir.¹ Serum

ferritin düzeyi ile HBS kliniğinin ağırlığı arasında ters ilişki mevcuttur.⁴² Beyin omurilik sıvısında (BOS) ferritin düzeyleri çok düşük ve transferrin düzeyleri yüksek saptanmıştır.⁴³ MRI'da, HBS hastalarında substantia nigra ve putamendeki demir içerikleri, kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulunmuş ve düzeyin düşüklüğü ile semptomların şiddeti arasındaki ters ilişki gösterilmiştir.⁴⁴

Bazı hastalarda oral ya da intravenöz yolla uygulanan demir tedavileri sonucunda semptomların tama yakın azaldığı gösterilmiştir.⁴⁵ Son dönem böbrek hastalığı olan olgularda, parenteral yolla demir ve eritropoetin uygulamasıyla PLMS bulguları azalmıştır.⁴⁶ Yapılan tüm çalışmalar sonucunda, HBS patofizyolojisinin, özellikle beyindeki demir metabolizmasını kapsadığı düşünülmektedir.¹

Demir, beynin özellikle globus pallidus, substantia nigra, putamen ve nucleus dentatus bölümlerinde en fazla konsantrasyonda bulunmaktadır.¹ Beyin demir eksikliği; yorgunluk, irritabilite, letarji, hipoaktivite, azalmış konsantrasyon, azalmış entelektüel kapasite ve çocuklarda hiperaktivite gibi semptomlara neden olmaktadır.¹

Serum ferritin düzeyi ile HBS şiddeti arasında ilişki saptanmıştır.¹ HBS olan hastalar ile olmayanların serum ferritin düzeyleri arasında farklılık olmadığı, ancak, HBS'li hastaların BOS ferritin düzeylerinin normalden anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.⁴⁷ HBS'nin kan-beyin bariyerindeki demir transportunun bozukluğu sonucu oluştuğu belirtilmektedir.⁴⁷ Serum demir konsantrasyonunun gece saatlerinde %30-50 oranında azalıyor olması, HBS'nin sirkadyen ritmini de açıklayabilmektedir.⁴⁸

Demir ve HBS arasında varsayılan ilişki, demir eksikliğinin beyindeki dopaminerjik sistemin çalışmasını engellediği bilgisiyle desteklenmektedir, çünkü dopamin oluşumu için hız sınırlayıcı enzimatik basamak olan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü olarak demir gerekli bir elementtir.¹

Demirden yoksun bırakılan sıçanlarda beyin demir konsantrasyonunda ve striatumda dopamin-2 reseptöründe azalma ve hücre dışı dopamin düzeylerinde artma saptanmıştır.⁴⁹ Bu sonuçlar, HBS'li vakalarda yapılan PET ve SPECT çalışmalarında azalmış dopamin-2 reseptörü ve dopamin transportörü saptanmasıyla uyumludur.⁵⁰ Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, HBS'nin, dopaminerjik sistem ve en azından bazılarında bölgesel beyin demir eksikliğini kapsayan subkortikal beyin disfonksiyonu sonucu geliştiği kabul edilmektedir.

Etiyoloji

HBS'nin etiyolojisi açık değildir. Olguların büyük bölümü idiyopatikdir (primer HBS). Geniş klinik çalışmalar, HBS'li vakaların %40-60'ında pozitif aile öyküsünün olduğunu ortaya koymaktadır.^{20,29} Aile öyküsü olanlarda, semptomların başlama yaşı 21 yaşından önce olmaktadır.¹² Sporadik vakalarda ise semptomlar, tipik olarak daha ileri yaşlarda başlama eğilimindedir.

Kalıtım modeli otozomal dominant gibi görülmektedir.^{24,26} Ailesel HBS formlarını oluşturan genetik yapı henüz daha tam olarak saptanamamakla birlikte, İtalyan bir ailede yapılan genetik linkaj analizi yardımıyla 14. kromozomun uzun kolundaki bir lokus (14q13-21) ile HBS arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu bölge, 60'dan fazla geni ve somatostatin reseptör 1 geni ile motorneuron-interacting protein 1 genini içermektedir.⁵¹

HBS, başka bazı faktörlerin etkisinin sonucunda da gelişebilmektedir. Sekonder HBS olarak tanımlanan bu durum, en sık olarak demir eksikliği, gebelik, periferik nöropati ve üremi sonrasında karşımıza çıkmaktadır.¹ Bu nedenle primer HBS tanısı koymadan önce mutlaka sekonder nedenler araştırılmalıdır.

Tedavi

Son 20 yıl içinde, HBS tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bunların içinde en önemlisi, L-dopa ve diğer dopaminerjik ajanların yararlı

olduğunun çift kör başarılı çalışmalar ile ortaya konması olmuştur.¹ Günümüzde ilaç tedavisinde dopaminerjik ajanlar en önemli yeri tutmaktadır. Ayrıca opioitlerin ve antikonvülzan olan gabapentinin kullanımının HBS semptomları üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.¹

HBS tedavisinde en önemli amaç, en düşük risk ile en fazla yararın sağlanmasıdır. Düşük riskli tedavide; ilaç dışı yöntemler, HBS bulgularını arttıran maddelerden kaçınma, hastanın semptomlarını en az oranda hissettiği yöntemlerin uygulanması ve altta yatan hastalıkların tedavi edilmesidir. Bu tedavi yöntemleri ile başarı sağlanmazsa, en az yan etkisi olan ilaç tedavisi denenebilir.

Bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. HBS'li 6 çocuğun tedavisinde dopaminerjik ajanların kullanıldığı bir çalışma ile HBS kliniğinde düzelme, uyku kalitesinde artış, dikkat ve impulsivite skorlarında artış saptanmıştır.⁵² Ancak, çocukluk çağındaki HBS vakalarında ilaç tedavisinden önce, uyku düzenine, uyku hijyenine ve davranışsal problemlere yönelik müdahalelerde bulunmak daha doğru olacaktır.

İlaç Dışı Yöntemler

Ilımlı bulguları olan vakalarda öncelikli olarak ilaç dışı tedavi modelleri düşünülmelidir. Beslenmenin düzenlenmesi, ekzersiz ve uyku hijyeninin sağlanması önemlidir. En iyi ilaç dışı tedavi yöntemi, hastanın semptomlarının azaldığını belirttiği aktivitelerdir. Yatmadan önce germe hareketleri başta olmak üzere özellikle bacakların çalıştırıldığı fiziksel aktiviteler; sıcak ya da daha az sıklıkla da soğuk duş alınması; ya da hasta için sürükleyici olan zihinsel aktivitelerin (video oyunları, bilgisayar, resim yapmak, okumak gibi) arttırılmasını kapsamaktadır. Birçok hasta, yaptıkları fiziksel hareketlerin şiddetine göre yakınmalarının değiştiğini ifade etmektedirler. Ilımlı ya da orta düzeyde ekzersiz semptomları hafifletirken, bazı hastalarda ağır ekzersizler yakınmaların şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Masaj ve vibrasyon uygulama ya da bacaklara bandaj sarma yararlı olabilmektedir.

Kaçınılması Gereken Maddeler

Nikotin, kafein, alkol, antidepresanların çoğunluğu, antihistaminikler, antiemetikler, kalsiyum kanal blokerleri, soğuk algınlığı için kullanılan ilaçlar ve antipsikotiklerin çoğunluğu HBS bulgularını arttırmaktadır. Bu nedenle bu tip maddelerin kullanılmaması hastalara bildirilmelidir. Özellikle sigara ve kahve içimi mutlaka engellenmelidir. Alkol alımı başlangıçta huzursuzluğu azaltıyor, uykuyu sağlıyor gibi görülse de bu etkisi 30–90 dakika kadar sürmekte ve sonrasında tekrar kötüleşme ile uyku bütünlüğünü bozmakta, yakınmaların artmasına neden olmaktadır.¹

Farmakolojik Tedavi

Çocuklarda uygulanan ilaç tedavisi ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır, bu nedenle çocuklarda ilaç tedavisi seçilirken yarar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

HBS tedavisinde, sağlam bir strateji modeli uygulanmalıdır. Öncelikle, etkili olan en düşük dozda tedaviye başlanmalı ve dozaj yavaş olarak arttırılmalıdır. Eğer tedavi yararlı oluyor ve yan etki görülüyorsa, önerilen dozdan daha yüksek dozda, dikkatli izlem ile istenildiği kadar uzun süre kullanılabilir. İlaçlar mümkünse bölünmüş dozlarda, özellikle akşam ya da gece saatlerinde verilmelidir. Genel olarak, kombine ilaç kullanımı tekli ilaç kullanımına göre daha yararlı olmaktadır. Bu durumda, etkili olan en düşük dozlarda ilaç kombinasyonu kullanılmalıdır. Genellikle en iyi tedavi modeli, ilaçların ampirik olarak kombine edilmesiyle olmaktadır. Bu da, hasta hekim ilişkisi sonucunda belirlenmelidir.

Sonuç olarak, genetik ve çevresel faktörlerin yol açtığı kompleks bir hastalık olan HBS, tanı koymadaki güçlükler ve eksikliklere karşın, çocuklarda sanıldığından daha yaygın olup, özellikle büyük çocuklarda daha çok görülmektedir. Ayrıca uyku bozukluğuna neden olarak çocuğun yaşam kalitesini bozmasından dolayı göz ardı edilmemelidir. Ancak, tanının esas olarak hastanın öyküsüne dayanarak konması nedeniyle, hekimlerin ayırıcı

tanıda HBS'yi düşünmesi ve anamnezde sorgulanması önemlidir. Özellikle uyku bozukluğu olan, ya da büyüme ağrısı düşünülen olgularda mutlaka akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome, a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
2. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11-9.
3. Willis T. *The London Practice of Physick*. London: Bassett, Dring, Harper, and Crook; 1692.
4. Ekblom K. Restless legs: A clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945; 158:1-122.
5. Martinelli P, Coccagna G, Lugaresi E. Nocturnal myoclonus, restless legs syndrome, and abnormal electrophysiological findings. *Ann Neurol* 1987;21:515.
6. Chesson AL, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22: 961-8.
7. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *The International Restless Legs Syndrome Study Group. Mov Disord* 1995;10:634-42.
8. Allen RP, Hening WA, Montplaisir J, Picchetti D, Trenkwalder C, Walters AS. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from The RLS Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
9. Maheswaran M, Kushida CA. Restless legs syndrome in children. *Med Gen Med* 2006;8:79.
10. Washburn T, Hening WA, Allen RP, Lesage S, Earley CJ. The characteristics of the restless legs syndrome in persons initially diagnosed during a family study. *Sleep* 2003;26[Abstract Suppl.]:334.
11. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;45:67-74.
12. Winkelmann J, Wetter TC, Collado S, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23: 597-602.
13. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002; 17:112-5.
14. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10: 868-73.

15. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-12.
16. Allen RP, La Buda MC, Becker PM, Earley C. Family history study of RLS. *Sleep Med* 2002;3:3-7.
17. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
18. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:391-4.
19. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-41.
20. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-5.
21. 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: 1072-6.
22. Aksu M. Restless legs syndrome: Clinical overview and treatment (Huzursuz bacak sendromu: Klinik özellikler ve tedavi). *Erciyes Tıp Der (Erciyes Med J)* 2000;22:58-64.
23. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588-94.
24. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, et al. Further studies on Periodic Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome in children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder. *Mov Disord* 1999;14: 1000-7.
25. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999;22:297-300.
26. Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome? A review of the literature. *Sleep Med* 2002;3:93-8.
27. Picchietti D. Growing pains: Restless legs syndrome in children. In: Wilson VW, Wilson A, eds. *Sleep thief: restless legs syndrome*. Orange Park, FL: Galaxy Books; 1996.p.82-94.
28. Picchietti D, Underwood DJ, Farris WA, Dahl RE, Trubnick LJ. Periodic limb movement disorder in attention deficit hyperactivity disorder children. *Sleep Res* 1997;26: 496.
29. Montagna P, Coccagna C, Cirignotta F, Lugaresi E. Familial restless legs syndrome: long-term follow-up. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*. New York: Raven Press; 1984. p.231-5.
30. Johnson E. *Omnibus sleep in America* poll. 1998. Washington, National Sleep Foundation.
31. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000;54: 1064-8.
32. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep* 1999;22: 970-99.
33. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-50.
34. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986;9:399-404.
35. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 1986; 43:295-307.
36. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:1060-3.
37. Entezari T, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG. Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology* 1999;53:1201-5.
38. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:639-45.
39. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15:154-8.
40. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39: 739.
41. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-9.
42. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
43. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-700.
44. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.

45. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-3.
46. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34:1089-95.
47. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2001;5:277-86.
48. Scales WE, Vander AJ, Brown MB, Kugler MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 1988;65:1840-6.
49. Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000;130:2831-7.
50. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-7.
51. Bonati MT, Ferini S, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;26:1485-92.
52. Walters A, Kugler S, Saperstein E. Therapy with dopaminergic agents in children with both restless legs syndrome/periodic limb movements of sleep and attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep* 1998;21[Abstr Suppl]: 147.