

Diyaliz Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromu

Restless Legs Syndrome in Maintenance Dialysis Patients

Dede Şit¹, Ali Kemal Kadiroğlu¹, Hasan Kayabaşı², M. Emin Yılmaz¹, Bünyamin Işıkoğlu¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Diyarbakır

ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacaklarda istem dışı, rahatsız edici bir hissin varlığı, bacakları hareket ettirme isteği, şikayetlerin dinlenme sırasında ve gece gelmesi, hareketle kaybolması ile karakterizedir. Sekonder HBS'nin en sık nedenlerinden biri üremidir. HBS, diyaliz hastaları arasında yaklaşık olarak %10-15 prevalansa sahiptir. HBS düşük uyku ve yaşam kalitesi, yüksek morbidite ve mortalite düzeyi ve emosyonel stres ile ilişkili önemli faktör olarak görülmektedir. Renal transplantasyon hariç, uygulanan tedaviler sadece semptomatik iyilik sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: huzursuz bacak sendromu, diyaliz, son dönem böbrek hastalığı

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS), is characterized with irresistible unpleasant sensation in the legs, urge to move, increasing of restlessness at night and the resting time, and relieving by movement. Uremia is a frequent cause of the secondary RLS. RLS prevalence in dialysis patients is approximately 10-15%. RLS seems to be an important factor that is associated with low quality of sleep and life, high morbidity and mortality and emotional stress. All the treatments, except renal transplantation, may provide only symptomatic relief.

Keywords: restless legs syndrome, dialysis, end stage renal disease

2007;16 (1) 11-18

Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS), yaygın görülen, olasılıkla polinöropatilerin önemli rol oynadığı bir nörolojik bozukluktur. Hastalık, ilk kez 1945 yılında Karl Ekbom tarafından tarif edildiği için, Ekbom sendromu olarak da bilinir (1). Hastalığın etiyopatogenezinde nöronlar etkilenmekle birlikte, nöropatik bir sendrom olup olmadığı halen tartışmalıdır. Ekstremiteleri (özellikle bacakları) hareket ettirme isteği, derin bir ürperme, rahatsızlık verici bir duygu veya tarif edilemeyen bir his ile karakterize parestezi/dizestezi, motor huzursuzluk, dinlenirken huzursuzluğun artması ve hareketle azalması veya tam düzelmesi ile kendini belli eder (2-6).

Hastalık dünyada yaygın olarak görülmekte olup genel popülasyonda yaklaşık %5-15 sıklıkta

tespit edilebilmektedir (2,6). Her iki cinstede görülmekle birlikte, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Her yaş grubunda tanımlanabilir. Ancak, genellikle 20-40 yaşlarında siktir; 20 yaşın altında görülmesi pek olağan değildir. Yaşlı erkeklerde azalmakta, yaşlı kadınlarda ise stabil kalmaktadır (3).

HBS kendisi kadar, meydana getirdiği ya da eşlik eden çeşitli uyku bozuklukları, psikiyatrik sorunlar ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri açısından önem taşımaktadır (5).

Bacaklar başta olmak üzere (bazen de kollar ve gövdede olabilir) şiddetli rahatsızlık verici his olarak tanımlanan bu durum, genellikle hareketsizlik ve dinlenme anlarında (otururken veya yatarken) görülür; geceleri ve akşamları daha kötü hissedilir. Bacaklarda rahatsızlık/huzursuzluk veya hareket ettirme isteği, genellikle hareket edince veya yürüyünce rahatlama meydana gelir. Sendroma, sıklıkla uykudayken ya da daha ağır olgularda uyanırken, istemsiz periyodik bacak hareketleri eşlik edebilir (3,4).

Hastalık ile ilgili klinik alaka ve ilk ciddi çalışmaları Lugaresi ve Coccagna'nın 1965 yılında orijinal poli-

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Dede Şit
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD
21280 Diyarbakır
Tel: 0 (412) 248 80 01-16/4113
Faks: 0 (412) 248 81 71
E-posta: drdede75@hotmail.com

sonnografik tetkikleri klinik araştırmalarda kullanılmalarından sonra başlamıştır (7). 1995 yılında hastalığın adıyla bir çalışma grubu (International Restless Legs Syndrome Study Grup; IRLSSG; Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu) oluşturulmuş ve hastalığın tanı kriterleri tespit edilmiştir (2). 2003 yılında bu kriterler modifiye edilmiştir (3). Bunlar, günümüzde de HBS tanısında kullanılan en önemli ölçütlerdir. Hastalığın IRLSSG tarafından belirlenen diyagnostik tanı ve destekleyici kriterleri Tablo I'de verilmiştir.

Genel olarak HBS, primer ve sekonder formlar olarak ayrılabilir. Primer form idiyopatik ya da kriptomjenik form olarak da adlandırılmaktadır (Tablo II). Vakaların takriben %60-80'i bu formdadır. Bu formun en önemli özelliği vakaların yaklaşık yarısında genetik yatkınlık göstermesidir (3,27). Aile öyküsü özellikle 40 yaşın altında başlayanlarda müspet bulunur (6). Bazı genetik formlarda otosomal dominant kalıtım saptanmıştır ve kromozom 12q üzerinde yer alan duyarlı lokusta tanımlanmıştır (8).

Sekonder formlar ise gebelik, diyaliz tedavisi gören üremik hastalar ya da romatoid artrit, kriyoglobülinemi, nöropati, Parkinson hastalığı, sirengomyeli, demir eksikliği anemisi, radikülopati gibi başka bir hastalığın seyri sırasında veya bir komponenti olarak görülmektedir (2-5). Sekonder formların en sık görülen tiplerinden biri de üremik hastalarda görülen formdur (9).

Bu makalede, evre 5 kronik böbrek hastalığı (KBD) olan, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı konularak diyaliz tedavisine alınan hastalarda görülen HBS, son literatür bilgileri ışığında gözden geçirilecektir.

Üremik Huzursuz Bacak Sendromu

Diyaliz tedavisi altındaki SDBY olan bireylerde görülen HBS, rahatsız edici bir durum olarak görülen diyalizle ilişkisi tartışmalı bir polinöropatidir. Üremik HBS, yaygın görülmesine karşın, geç tanı almaktadır; bu nedenle de tedavisi gecikmektedir (9). Genel popülasyonda görülen tabloya benzer klinik yansımaları olmasına rağmen, bu hasta popülasyonunda HBS'nin morbidite ve mortalite ile olan ilişkisi ve uyku bozuklukları, psikolojik bozukluklar ve komorbid durumlarla komplike olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Sanılanın aksine, diyaliz hastalarında yüksek bir insidansa sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Değişik serilerde yapılan çalışmalarda sıklığı %4.7-62 arasında değişmekte (3,10-24) olup, IRLSSG verilerine göre bu oranın ortalama %10-15 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (3). Değişik ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında büyük ölçüde farklılıkların saptanması, olasılıkla klinik olarak üremik hasta popülasyonuna dayanması ve genel popülasyonu yansıtmaması olabilir. Bu nedenle, çeşitli genetik yatkınlıklar veya sosyal ve çevresel faktörlerin etkisi bölgesel farklılıklara sebep olabilir. Ayrıca kullanılan metodolojik araçlar da (anket, yüz yüze görüşme, telefonla mülakat gibi) bu farklılıklarda sorumlu olabilir (3). Ülkemizde bu alanda fazla veri olmamakla birlikte, Miçozkadioğlu ve arkadaşlarının (13) hemodiyaliz popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada, diğer ülke verilerine göre oldukça düşük bir oranda (%4.7) bulunmuştur.

Tablo I. Huzursuz bacak sendromu tanı kriterleri

Tanı kriterleri (IRLSSG kriterleri)

- Parestezi/disestazi ile birlikte olan ekstremiteleri hareket ettirme isteği
- Motor huzursuzluk ve hareket ile rahatlama
- Dinlenme esnasında semptomların kötüleşmesi ya da yaygınlaşması ve aktivite ile kısmen ya da geçici olarak rahatlama
- Semptomların akşam/gece kötüleşmesi (Sirkadyen patern)

Destekleyici kriterler

- Uyku bozuklukları
- Uykuda ve uyanırken istemsiz bacak hareketleri ve uyanırken non-periyodik bacak hareketleri
- Normal nörolojik muayene bulguları (özellikle primer formda)
- Klinik süreçte hafif formdan ağır forma progresyon
- Aile hikâyesi

Tablo II. Huzursuz bacak sendromu tipleri

Primer HBS

İdiyopatik (%60-80)

Sekonder HBS

SDBH

Gebelik

Demir eksikliği (anemi olsun ya da olmasın)

Nöropati

Parkinson hastalığı

Kriyoglobülinemi

Amiloid polinöropati

Radikülopati

Romatoid artrit

Sirengomiyeli

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ve sürekli diyaliz programında olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur; buna karşılık böbrek fonksiyonları bozulunca prevalans artmaktadır (21). Periton diyalizi ile hemodiyaliz arasında üremik HBS prevalansı açısından fark tespit edilmemiştir (25).

Değişik çalışmalarda tespit edilen prevalans oranları Tablo III'te özetlenmiştir.

Etiyopatogenez

Üremik HBS etiyopatogenezi halen karanlık olan bir hastalıktır. Bu alanda yapılan sınırlı sayıda çalış-

mada, genel popülasyonda görülen HBS vakalarında olduğu gibi, bu hasta popülasyonunda da muhtemelen benzer şekilde dopaminerjik sistemdeki bozukluklar ve düşük beyin demir düzeyi suçlanan en olası mekanizmalar olarak görülmektedir (3-5). Ancak, genel popülasyondan farklı risk gruplarının varlığı, hastalığın daha ciddi seyirli olması nedeniyle farklı mekanizmaların da sorumlu olabileceğine dair sonuçlar da bulunmaktadır (26,34). Primer vakalarda görülen genetik yatkınlık burada şüphelidir (27).

1. Dopaminerjik sistemin disfonksiyonu: Özellikle subkortikal beyin bölgelerinde çeşitli bozukluklar tespit edilebilir. İleri nörolojik tekniklerin kullanılması ile bu bölgelerde dopaminerjik reseptörlerde azlık, postreseptör defekti, sinaps aralığında dopamin azlığı gibi bozukluklar tespit edildiğine dair çalışmalar mevcuttur (28-30). Ayrıca, yapılan çalışmalarda bu dopaminerjik etkilerin sirkadyen patern gösterdiği tespit edilmiştir (30). Hastalığın levodopa veya dopaminerjik agonist ilaçlara yanıt vermesi de bu hipotez lehine yorumlanmaktadır (5).

2. Bozulmuş beyin demir metabolizması: Üremik olmayan popülasyonda demir eksikliği anemisi ile HBS ilişkisinin dikkat çekici olması ve aneminin tedavisi ile HBS'nin de düzelmesi ilginin bu alana çekilmesine sebep olmuştur (3-6). Hatta serum ferritin düzeyleri normal olsa bile kan-beyin bariyerini geç-

Tablo III. SDBY hastalarında HBS'nin sıklığı

Yazar	Sayı (n)	Sıklık (%)	Popülasyon	Ülke	Tarih
Walker S (10)	54	57.4	HD	Kanada	1995
Winkelman JW (11)	204	20	HD	ABD	1996
Collado-Seidel V (20)	136	23	HD	Almanya	1998
Hui DS (12)	201	62	PD	Çin	2000
Hui DS (16)	43	70	HD	Çin	2002
Sabbatini M (14)	694	37	HD	İtalya	2002
Golfredo Filho GS (19)	176	14.8	HD	Brezilya	2003
Takaki J (18)	490	12.2	HD	Japonya	2003
Bhowmik D (15)	121	6.6	HD	Hindistan	2003
Gigli GL (17)	280	21.5	HD	İtalya	2004
Miçozkadıoğlu H (13)	319	4.7	HD	Türkiye	2004
Siddiqui S (22)	295	45.8	HD	İngiltere	2005
Mucsi I (23)	333	14	HD,PD	Macaristan	2005
Merlino G (24)	883	18.4	HD,HF	İtalya	2006
Molnar MZ (21)	816	4.8	Tx	Macaristan	2005

Tablo IV. Diyaliz hastalarında HBS için risk faktörleri

1. Kadın cinsiyet
2. Anemi (demir eksikliği olsun ya da olmasın)
3. Demir eksikliği
4. Vitamin eksikliği
5. Diyaliz kalitesi
6. Diyaliz yetersizliği
7. Renal replasman tedavisine başlama zamanı
8. Hiperfosfatemi
9. Fazla kilo
10. Renal replasman tedavisinin süresi
11. Psikik faktörler

mede yaşanan sorunlar nedeniyle beyinde demir konsantrasyonu düşük bulunur. Oluşum mekanizması kompleks olan bu sürece bağlı olarak beyin demir kullanımını bozulur ve demir eksikliği hastalığının oluşmasında kritik bir rol oynayabilir (31). Demir eksikliğin, HBS'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu iddia edilmiştir (21). Son yıllardaki çalışmalardan elde edilen veriler bu tezi destekler mahiyettedir. Örneğin Clardy ve arkadaşları (32) serebrospinal sıvıda ferritin düzeyini düşük bulmuşlar ve beyin dokusundaki demir depolarındaki düşük değer ile üremik HBS ilişkisini ortaya koymuşlardır.

Diyaliz hastalarında görülen HBS'nin zengin risk grupları ile ilişkisi ortaya konulmuştur (Tablo IV). Şüphesiz bu risk gruplarının hepsinin bir arada bulunması beklenmez. Yani sıra değişik çalışmalarda çelişkili sonuçlara da rastlamak mümkündür (18,19, 21-26). Genel popülasyonda olduğu gibi, SDBY hastalarında da kadın cinsiyet ve demir eksikliği, hatta demir eksikliği olsun ya da olmasın aneminin varlığı, çoğu yazar tarafından risk faktörü olarak kabul görmüştür (2-6). Siddiqui ve arkadaşları (22) risk grubu olarak renal replasman tedavisinin süresi, vücut ağırlığı ve kadın cinsiyet tespit etmişken, Takaki ve ark (18) hiperfosfatemi ve psikolojik faktörlerle, Goffredo Filho ve arkadaşları (19) kronik glomerülofonitlerle ilişki bulmuşlardır. Diyaliz hastalarında her hasta grubu için bir ya da birden fazla risk faktörünün söz konusu olduğu söylenebilir.

Genel popülasyona kıyasla kronik böbrek hastalıklı hastalarda HBS daha sık görülmektedir (33). Genelde klinik olarak aşikâr böbrek yetmezliği tablosu oluştuktan sonra meydana gelmesine rağmen, böbrek yetmezliği semptomları daha başlamadan HBS semptomlarının ortaya çıkması nadir rastlanan

olaylardan değildir (3,4). Bu nedenle HBS saptanan her hastada KBH aramak gerekir.

Bu sendromun temel özelliği bacaklarda istem dışı, rahatsız edici bir hissin varlığı ve bacakları hareket ettirme isteğidir. Hareket, semptomları hemen daima ve hızlı bir şekilde rahatlatır; harekete (örneğin yürüme) devam edilirse rahatlama devam eder. Ancak, hasta, hareket eden bacaklarını durdurursa veya dinlenme gereği duyulursa semptomlar tekrar başlar. Bu durum çoğu olguda nöroleptik ilaç kullanımını sonrası görülen akatizi ile karıştır. HBS'den farklı olarak akatizi, sıklıkla tüm vücutta yaygın huzursuzluk ve derin bir ürperme hissi ile birliktedir. Ayrıca akatiziye genellikle ağrı eşlik etmez (6).

HBS hareketlerin terk edilmesi ile progresif bir karakter kazanabilir; başlangıçta yatarken ya da geceleri olan semptomlar günün erken saatlerinde ve gündüz de meydana gelmeye başlar. Daha sonraları 24 saat boyunca görülmeye başlar. Semptomlar tüm gün boyunca görüle bile, gece şikayetleri daima vardır ve daha şiddetlidir.

HBS genellikle uykunun periyodik bacak hareketleri (periodic limb movements of sleep, PLMS) olarak tanımlanan uyku sırasında yarı ritmik bacak hareketleri bulunabilir. Bu bazen hastanın yatak partneri tarafından hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce fark edilebilir (4,35-37). HBS, %80 olguda PLMS ile birliktelik gösterir. Hastalık ilerledikçe bu hareketler uyanırken de (periodic limb movement of wakefulness, PLMW) meydana gelebilir (35-37).

Üremik HBS, diyaliz hastalarının yaşam kalitesi, uyku düzenleri, psikolojileri ve morbidite ve mortaliteyi üzerinde etkili bulunmuştur (38).

HBS hastalığının şiddeti, çeşitli komorbid durumlar ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (38). Örneğin üremik HBS olan olgularda, HBS olmayanlara göre insomnia iki kat daha fazla görülmektedir. Üremik HBS'de hastalığın şiddeti arttıkça hem komorbid patolojiler artmakta hem de mortalite oranları yükselmektedir. CHOICE çalışmasında Unruh ve arkadaşları (26), şiddetli üremik HBS olgularında, mortalitenin %40 oranında arttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca üremik HBS olgularına anksiyete gibi psikolojik problemler de eşlik edebilir (3-5,23). Gerek komorbid uyku bozuklukları, gerekse anksiyete, depresyon gibi psikolojik sorunlar nedeniyle üremik HBS'de yaşam kalitesi de bozulmuştur (23,26,41).

Gerek duyuşal semptomlar nedeniyle olsun, gerekse PLMS ve PLMW ile birlikte olsun, HBS uykuyu

üzerinde olumsuz etki yapabilir. Başta yorgunluk, uykuya geç başlama, uykusuzluk tarzında olan bu yakınmalara ileride kâbus görme, insomnia, uyku apne sendromu, gündüz uyuma isteği, ilave olarak konsantrasyon azlığı, motivasyon zayıflaması, hafıza bozukluğu, hafif depresyon ve anksiyete eklenebilir (1). Diyaliz hastalarında HBS olsun ya da olmasın uyku sorunları %80'lere varan oranlarda bildirilmektedir (34). HBS yanı sıra uyku apne sendromu, insomnia, PLM bozuklukları, aşırı gündüz uyuma isteği genel popülasyonda yüksek gözlenir (23,34). Bu

durum yaşlı diyaliz hastalarında biraz daha önem kazanmaktadır (40). HBS semptomları, hareketsiz oldukları dönemlerde (dinlenirken) meydana geldiğinden hastaların uzun süren oturmalarından (seyahat etme gibi) kaçınmaları gerekir.

HBS olguları, %90'lara varan komorbid hastalıkla birliklilik gösterir. Bunların başında uyku bozuklukları gelmektedir. Ayrıca, diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, polinöropatiler, infeksiyonlar, sekonder hiperparatiroidi, depresyon, anksiyete gibi

Tablo V. Huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar (Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. N Engl J Med 2003'ten değiştirilerek)

İlaçlar	Başlangıç dozu	Maksimum doz	Uygulama	Yarılanma ömrü	Yan etkiler
<i>Levodopa</i>	50 mg	200 mg	Yatarken	1.5-2 s	Bulantı-kusma, ortostatik hipotansiyon, halüsinasyon, insomnia, şikayetlerin artması
<i>Pergolid</i>	0.025 mg	0.5 mg	2-3 doz	12-16 s	Levodopa ile benzer, nazal konjesyon
<i>Pramipeksol</i>	0.125 mg	1.5 mg	2-3 doz	8-10 s	Pergolid ile benzer
<i>Ropinirol</i>	0.25 mg	3 mg	2-3 doz	6-8 s	Pergolid ile benzer
<i>Klonazepam</i>	0.25 mg	2 mg	Yatarken	30-40 s	Sedasyon, tolerans
<i>Oksazepam</i>	10 mg	40 mg	Yatarken	5-10 s	Sedasyon, tolerans
<i>Zoleplon</i>	5 mg	20 mg	Yatarken	1 s*	Sedasyon, tolerans
<i>Zolpidem</i>	5 mg	20 mg	Yatarken	1.6 s*#	Sedasyon, tolerans
<i>Triazolam</i>	0.125 mg	0.5 mg	Yatarken	2-4 s	Sedasyon, tolerans
<i>Gabapentin</i>	300 mg	3600 mg 1500 mg	3 doz 1 doz	5-7 s*	Sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi, somnolans
<i>Karbamazepin</i>	200-400 mg	1600 mg	2-4 doz	12-24 s	Kemik iliği depresyonu, cilt reaksiyonları, kalp blokları, nöbet geçirme
<i>Propoksifen</i>	100-200 mg	600 mg	2-3 doz	6-12 s*	Sedasyon, kaşıntı, ağız kuruluğu, kabızlık, bulantı-kusma, bağımlılık
<i>Hidrokodein</i>	5 mg	20-30 mg	2-3 doz	3 s*	Propoksifen ile aynı
<i>Kodein</i>	30 mg	180 mg	2-3 doz	2.5-3 s*	Propoksifen ile aynı
<i>Tramadol</i>	50 mg	300 mg	2-3 doz	5-8 s**	Propoksifen ile aynı
<i>Oksikodon</i>	5 mg	20-30 mg	2-3 doz	3 s*	Propoksifen ile aynı
<i>Oksikodon-XR</i>	10 mg	20-30 mg	2-3 doz	12 s*	Propoksifen ile aynı
<i>Metadon</i>	2.5 mg	20 mg	2-3 doz	16-22 s*	Propoksifen ile aynı
<i>Morfin sülfat</i>	15 mg	30-45 mg	2-3 doz	4 s*	Propoksifen ile aynı

(*) Karaciğer, (**) Böbrek, (#)Yaşlılarda dikkat edilmesi gerekir.

patolojilerin de görülme prevalansları yüksektir (2-5). Komorbid hastalıkların sayısı ile HBS arasında lineer bir ilişki vardır.

Tanı

Esas olarak klinik kriterlere dayanılarak HBS tanısı konulur (2-6,10). IRLSSG tanı kriterleri tanı için çoğu yazar tarafından yeterli görülse bile, günümüzde polisomnografi, HBS tanısında ve ayırıcı tanısında alın standart olarak kabul edilmektedir (38). Ayrıca tanı amaçlı olmakla birlikte, IRLSSG tanı kriterleri eklenerek geliştirilmiş olan IRLSSG Şiddet Skalası, Atina İnomnia Skalası, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, Kısa (Short) Form-36 gibi çeşitli tanı skalaları bulunmaktadır ve bunlar daha çok HBS'nin şiddetini değerlendirmede kullanılmaktadır (9).

HBS tanısı klinik bulgularla konulabilmektedir. Ancak hem hastalığın tanı ve ayırıcı tanısında destekleyici olarak, hem de patofizyolojik araştırmalar için polisomnografinin yanı sıra, EEG (Elektroensefalografi), EMG (Elektromiyografi), önerilen immobilizasyon testi (Suggested Immobilisation Test, SIT), aktıgrafi, nörofizyolojik ve elektrofizyolojik testler, "single photon emission tomography" (SPECT), "positron emission tomography" (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), fonksiyonel MRI gibi yöntemlerden faydalanılabilir (4).

Tedavi

Diyaliz hastalarında meydana gelen HBS'nin kesin bir tedavi yöntemi yoktur. IRLSSG tarafından önerilen tedavi modalitelerinde hastaların, farmakolojik tedavi kadar, farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerine de önem vermesi gerektiği vurgulanmıştır (2-5,42,47).

Farmakolojik olmayan yöntemler arasında video oyunları, bulmaca çözme gibi uyarıcı mental aktivitelerinin önerilmesi, alkol, kafein ve nikotinden sakınma, antidepresan ilaçlar gibi HBS potansiyelini artırıcı ilaçlar kullanılıyorsa kesilmesi sayılabilir (43). Ayrıca diyaliz hastalarında etkin ve yeterli diyalizin sağlanması şarttır. Bu hastalarda demir eksikliğine veya başka nedenlere bağlı aneminin uygun ilaçlarla (demir, vitamin B12, folik asit, eritropoetin gibi) tedavi edilmesi gerekir (43,45). HBS idiyopatik formlarında olduğu gibi diyaliz hastalarında da demir eksikliği ile ilişkisi nedeniyle HBS tanısı konulan bir hastada demir eksikliği anemisi araştırılmalı, serum ferritin, demir düzeyleri, transferrin saturasyon indeksleri, hatta yapılabılırsa serebrospinal sıvının

ferritin düzeylerine bakılmalı ve eksiklik varsa tedavi edilmelidir (4,43,45). Ayrıca demir eksikliği dışında da anemi yapan bir neden varsa tedavi gerektirir. Nadir olgularda görülen vitamin eksiklikleri de giderilmelidir.

Üremik HBS'de diyaliz ile düzelme sağlanamazken renal transplantasyon ile düzelme olabilir. Şüphesiz günümüzde SDBY'nin en etkin tedavisi olan renal transplantasyon HBS olan hastalarda da en seçkin tedavi seçeneğidir (5,50). Renal transplantasyon yapılan hastalarda transplantasyon sonrası HBS'ye ait yakınmalar da hızla azalır ve birkaç haftada iyileşir. Rejeksiyonla birlikte renal fonksiyonlar bozulduğunda nüks oranı da yükselir (21).

Farmakolojik tedavilerde ise çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır. Bu ilaçlar şunlardır:

- Dopaminerjik ilaçlar; L-Dopa, karbidopa, ropinirol hidroklorid, pramipeksol, vs.
- Opium türevleri; propoksifen, kodein, tramadol
- Benzodiazepinler; klonazepam, triazolam, zolpidem
- Antiepileptik ilaçlar; gabapentin, karbamazepin,
- Diğerleri; klonidin, lityum vs.

Yapılan çalışmalarda ilaçların etkinlik, yan etki gibi çeşitli farmakolojik özellikleri ilgili çok sayıda veri elde edilmiş ve her ilacın farklı bir özelliği vurgulanmıştır (13,43-50). Ancak HBS için sensitivitesi yüksek ideal denilebilecek bir ilaç tespit edilmiş değildir. Bu nedenle kullanılacak olan ilaç, tüm özellikleri göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

HBS'de farmakolojik tedavi stratejisi için değişik algoritmalar önerilmiştir. Silber ve arkadaşlarının (42) önerdikleri algoritmaya göre HBS tedavisi intermitan, günlük veya refrakter olgularda farklılık arz etmektedir. Buna göre;

a) İntermitan HBS: Zaman zaman tedavi gereksinimi duyan sıkıntıların olduğu HBS olarak tanımlanır. Fakat günlük tedavi için yeterli sıklıkta meydana gelmez. Karbidopa/levodopa, dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol), düşük potensli opioidler (propoksifen, kodein) veya tramadol gibi opioid agonistleri, benzodiazepinler veya benzodiazepin agonistleri (temazepam, triazolam, zolpidem, zaleplon) yararlı olabilir.

b) Günlük HBS: Günlük tedavi gerektirecek kadar yeterli sıklık ve sıkıntıya neden olan HBS olarak tanımlanır. Dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol), gabapentin, düşük potensli opioidler (pro-

poksifen, kodein) veya tramadol gibi opioid agonistleri kullanılabilir.

c) Refrakter HBS: Bir dopamin agonisti ile tedavi edilen ve aşağıdaki sonuçlardan bir veya birden fazlası bulunan olgular refrakter HBS olarak tanımlanır:

- Yeterli dozlara rağmen yetersiz başlangıç yanıtı olan hastalar,
- Doz artışına rağmen zamanla yanıtın yetersiz hale geldiği hastalar,
- Şiddetli ve tolere edilemeyen yan etkilerin görüldüğü hastalar,
- İlacın daha yüksek dozları ile kontrol edilemeyen ya da bu dozlara rağmen semptomlarda artışın olduğu hastalar.

Refrakter HBS'nin farmakolojik tedavisi için dört farklı yaklaşım söz konusudur. Gabapentin ya da başka bir dopamin agonistine, potent bir opioid veya tramadol ya da ikinci bir ilaç eklenerek hastalar tedavi edilmeye çalışılır. Ayrıca, metadonun, dopaminergik yanıtın yeterli olmadığı vakalarda etkili olabileceği öne sürülmüştür (19). HBS olgularının yaklaşık yarıdan fazlası tek bir ilaca yanıt vermektedir. Bütün farmakolojik tedavilere rağmen dirençli olgular bildirilmiştir. Olguların yaklaşık %10-20'sinde tüm ilaçlara yanıtızlık gösterebilir. Refrakter olgularda transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu yararlı olabilir (51).

Tedavi amacıyla potansiyel nüksleri azaltmak için kullanılan ilaçlar Tablo V'te özetlenmiştir (4).

Sonuç olarak, diyaliz hastalarında yaygın görülen HBS, sıklıkla gözden kaçtığı için tanı atlanmasına neden olur. Ayrıca, HBS, basta çeşitli uyku bozuklukları, psikiyatrik patolojilerle birlikteliği olmak üzere, hastanın yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu, komorbid hastalıklarla sıklıkla ilişkili olduğu, hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerinde etkili olduğu, renal transplantasyon bir yana bırakılırsa tedavinin sadece semptomatik iyilik sağlayabileceği bir patolojidir.

Kaynaklar

1. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-73.
2. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:116-21.
3. Zucconi M, Ferini Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:293-9.
4. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2003;22(3):821-2103-9.
5. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):763-71.

6. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101-19.
7. Lugaresi E, Tassinari CA, Coccagna G, Ambrosetto C. Particularities cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inferieurs. *Rev Neurol* 1965;113:545-55.
8. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-70.
9. Allen RP, Hening W, Montplaisir J, 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(3):237-46.
10. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):751-6.
11. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-8.
12. Hui DSC, Wong TYH, Ko FWS, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:783-8.
13. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, et al. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004 Jul;26(4):393-7.
14. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):852-6.
15. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003;4(2):91-5.
16. Hui DS, Wong TY, Li TS, Ko FW, Choy DK, Szeto CC, Lui SF, Li PK. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002;8(5):331-6.
17. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5(3):309-15.
18. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):833-9.
19. Goffredo Filho GS, Gorini CC, Puryško AS, et al. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):723-7.
20. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, et al. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324-8.
21. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005 Feb;45(2):388-96.
22. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, et al. Risk factors for rest-

- less legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101(3):e155-60.
23. Mucsi L, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(3):571-7.
 24. Merlino G, Piani A, Dorso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):184-90.
 25. De Vecchi A, Finazzi S, Padalino R, et al. Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. *Int J Artif Organs* 2000;23(4): 237-42.
 26. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al; Choices for Healthily Outcomes in Caring for End Stage Renal Disease (CHOICE) study. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):900-9.
 27. Winkelmann J, Wetter T, Collad-Seide V et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23(5):597-602.
 28. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:385-91.
 29. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:932-7.
 30. Earley CJ, Hyland K, Allen RP. Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;22[Epub ahead of print].
 31. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-1700.
 32. Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, et al. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med* 2006 Feb;147(2):67-73.
 33. Gul A, Aoun N, Trayner EM Jr. Why do patients sleep on dialysis? *Sem in Dial* 2006;19(2):152-7.
 34. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2005;7(2):131-43.
 35. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9(6):353-61.
 36. Patel S. Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: fact, fad, and fiction. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(6):498-501.
 37. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. 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.
 38. Sforza E, Johannes M, Claudio B. The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med* 2005;6(5):407-13.
 39. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6): 1052-60.
 40. Allen RP, Kushida CA, Atkinson MJ; RLS QoL Consortium. Factor analysis of the International Restless Legs Syndrome Study Group's scale for restless legs severity. *Sleep Med* 2005; 4(2):133-5.
 41. Barthlen GM. Sleep disorders. Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics* 2002;57(11):34-9.
 42. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavraki E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:79.
 43. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, 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(7):916-22.
 44. Lipson J, Lavoie S, Zimmerman D. Gabapentin-induced myopathy in 2 patients on short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;45(6):e100-4.
 45. 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 SLEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):1089-95.
 46. Miranda M, Kagi M, Fabres L, et al. Pramipexole for the treatment of uremic restless legs in patients undergoing hemodialysis. *Neurology* 2004;62(5):831-2.
 47. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61(9):1393-7.
 48. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiotti 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.
 49. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005;20(3):345-8.
 50. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation—a case report. *Clin Transpl* 1986;1986:138.
 51. Krueger BR. Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. *Mayo Clin Proc* 1990;65(7):999-1006.