

Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu

Gülçin Benbir¹, Derya Kaynak¹, Hakan Kaynak¹, Christian Guilleminault²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Stanford University Sleep Disorders Clinic and Research Center, CA, USA

ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (Restless Legs Syndrome: RLS) ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum/dizestezi karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Uykuda periyodik hareket bozukluğu ise (Periodic Limb Movements during Sleep: PLMS) uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir hastalıktır. RLS ve PLMS'in sıklıkla birlikte görülüyor olması ve RLS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, PLMS'in karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşündürmektedir. Her iki hastalığın prevalansı da yaşla birlikte artış gösterir. İdiyopatik olabilecekleri gibi diğer medikal, nörolojik veya primer bir uyku bozukluğuna eşlik edebilirler. Patofizyolojileri tam, aydınlatılmamış olmakla birlikte, beyinsapı düzeyinde ortaya çıkan ve spinal eksitabiliteyi de etkileyen neden olan supraspinal bir ritmin parçası oldukları ve bunda SSS'deki dopamin (DA) ve demir azlığının rolü olduğu düşünülmektedir. Tedavide, başta dopamin agonistleri olmak üzere, L-Dopa, antiepileptikler, benzodiazepinler veya opioidler kullanılır.

ABSTRACT

Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep

Restless Legs Syndrome (RLS) is characterized by an abnormal sensation in the extremities, especially in the legs, which is a type of dysesthesia difficult to define. This abnormal sensation / dysesthesia compels an urge to move in order to relieve the sensation and causes motor restlessness. Periodic Limb Movements during Sleep (PLMS) is a disease characterized by prominent periodically repeating stereotypic movements of the feet, legs, and/or arms during the sleep. Because RLS and PLMS often accompany each other, and, with the sleep onset and deepening of the sleep, movements related to RLS turn into a more regular and extensive form characteristics of PLMS, one may think that these are two clinical variations of a common central nervous system (CNS) disorder. Prevalence of both disorders increases with the age. They may be idiopathic, but may also be involved in other medical, neurological, or primary sleep disorders. Although, pathophysiology of these disorders are not fully understood; it has been suggested that they are a part of a supraspinal rhythm which is produced at the level of brainstem and cause changes in the spinal excitability, and, dopamin (DA) and iron deficiency in CNS plays a role as well. In the treatment, preferably dopamin agonists, L-dopa, antiepileptics, benzodiazepins, and opioids are being used.

Anahtar Kelimeler: huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu

Yazışma Adresi: Dr. Gülçin Benbir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 34300 İstanbul

Tel: 0212 414 31 63 gulcinbenbir.ttnet.net.tr drgbenbir@hotmail.com

Keywords: restless legs syndrome, periodic limb movements during syndrome

GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu (Restless Legs Syndrome: RLS) ilk kez 1685'de Thomas Willis tarafından tanımlanmış, ilk vaka bildiri ise 1945 yılında Ekbom tarafından yapılmıştır^(1,2). RLS, ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum / dizestezi karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması ve hareketle rahatlaması hastalık için tipik ve tanı koydurucudur.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu ise (Periodic Limb Movements during Sleep: PLMS) ilk kez 1953 yılında Symonds tarafından 'nocturnal myoklonus' adı ile tanımlanmış⁽³⁾, hareketlerin periyodik karakteri ve elektromiyografi (EMG) bulgularını gösteren ilk elektrofizyolojik çalışma Lugaresi ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır⁽⁴⁾. PLMS, uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir hastalıktır. Hareketler tipik olarak ayak baş parmağının dorsifleksiyonu ile birlikte, çoğunlukla buna eşlik eden ayak bileği, diz bazen de kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklindedir.

RLS ve PLMS'in sıklıkla birlikte görülüyor olması ve RLS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, PLMS'in karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi⁽⁵⁾ bu iki hastalığın, ortak bir santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda da her iki hastalığın ortaya çıkışında benzer mekanizmaların rol oynadığının ortaya konması ve RLS'in tedavisinde kullanılan ilaçların PLMS semptomlarını da ortadan kaldırması bu görüşü desteklemektedir.

PREVELANS

RLS'nin prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %10-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir⁽⁶⁾. Yaşlanma ile görülme sıklığı artan bir hastalık olduğu bildirilmekle birlikte, son yıllarda özellikle çocukluk çağına da görülüyor olması hastalığın şimdiye kadar az tanınıyor olması veya tanı koymanın gecikmesi şeklinde yorumlanmaktadır. Walters ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %45'inde 20 yaşından önce ilk semptomların ortaya çıktığı belirtilmektedir⁽⁷⁾. Montplaisir ve arkadaşları ise RLS semptomlarının ortalama başlangıç

yaşını 27 olarak bildirmekte, bununla birlikte hastaların %13'ünde semptomların 10 yaşından önce ortaya çıktığına dikkat çekmektedirler⁽⁸⁾.

PLMS ise 30 yaş öncesi oldukça nadir olup, sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artan bir hastalıktır. Prevelansı 30-50 yaş arası %5 , 55 yaş üstü %29, ve 65 yaş üzerinde ise %44 olarak bildirilmektedir⁽⁹⁾.

RLS ve PLMS, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkla görülmekte, bazen ailesel özellik gösterebilmektedir⁽¹⁰⁾.

KLİNİK ÖZELLİKLER

RLS'in tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği, ekstremitelerde özellikle de bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluktur. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. Yapılan çalışmalar, hastaların yarısına yakınında kolların da etkilenmiş olduğunu göstermektedir⁽¹¹⁾. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması ve istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması RLS için karakteristiktir⁽¹²⁾.

RLS haftalar veya aylar süren remisyon dönemleri ve semptomların ortaya çıktığı alevlenme dönemleri ile seyreden, hayat boyu devam eden bir hastalıktır. Remisyon ve alevlenmeleri belirleyen faktörler bilinmemekle birlikte, aşırı fiziksel aktivite, çok sıcak veya soğuğa maruz kalma ve aşırı kafein alımının semptomlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca RLS semptomları gebeliğin özellikle ilk aylarında belirgin olarak artar ve hatta gebelik bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Gebelikte RLS görülme sıklığı %11-13 olarak bildirilmektedir⁽¹³⁾.

RLS'li hastaların %94'ünde hem uykuya dalma hem de sürdürmede zorluk, %84.7'sinde sadece uykuya dalmakta zorluk, %86'sında ise sadece uykuyu sürdürme zorluk yakınması mevcuttur⁽⁸⁾. Ayrıca RLS'li hastaların çoğu uyanıklık sırasında PLMS'deki hareketlere benzer kısmen periyodik, myokloni benzeri kısa süreli ekstremita hareketleri de bildirmektedir.

PLMS'de ise RLS'de olduğu gibi tanı koydurucu tipik klinik özellikler mevcut değildir. Hastaların bazıları kol ve bacak atmaları ile uyanmadan yakınmakla birlikte, çoğunda yakınma sabahları bacaklarda ağrı, dinlenmemiş ve yorgun uyanma veya nadiren gündüz uykululuk halidir. İnsomni uyanma veya nadiren gündüz uykululuk %18'inde, gündüz uykululuk şikayeti ile başvuran hastaların ise %11'inde primer tanının PLMS olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte

bazı çalışmalarda, sübjektif yakınmalar ile PLMS arasında bir ilişki de gösterilememiştir⁽¹⁴⁾.

KLİNİK FORMLAR

RLS ve PLMS idiyopatik ve semptomatik olmak üzere 2 farklı şekilde ortaya çıkabilir. İdiyopatik formda, hastaların birinci derece akrabalarında %50 oranında ortaya çıkıyor olması, otozomal dominant bir geçişin varlığını desteklemektedir⁽¹⁵⁾. Genetik özellik, RLS için daha belirgindir. Gotbout ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁽¹⁶⁾ RLS'de otozomal dominant geçiş net olarak gösterilmiş, ve bu grubun tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. İdiyopatik RLS'de, hastalık başlangıç yaşı genellikle 20 yaşın altındadır.

Semptomatik RLS ve PLMS ise medikal, nörolojik veya diğer bir primer uyku bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastalıklar arasında demir eksikliği [anemi ile birlikte ya da olmaksızın]^(17,18), üremi^(19,20), romatoid artrit⁽²¹⁾ ve diabetes mellitus⁽²²⁾ özellikle önemlidir. Tüm bu hastalıkarda RLS'nin prevalansı %10 civarında olup genellikle PLMS ile birlikte. Gebelik RLS ile sıklıkla birliktelik gösteren bir durumdur⁽²³⁾. Nörolojik hastalıklar açısından, periferik nöropati, radikülopati veya miyelopatiler⁽²⁴⁾, spinal kord tutulumu ile giden multiple skleroz⁽²⁵⁾, kord basıları⁽²⁶⁾, Parkinson hastalığı⁽²⁷⁾, L- dopa'ya cevap veren distoni⁽²⁸⁾ gibi bazal ganglion hastalıklarının yanı sıra, nöroleptik kullanımına bağlı akatizi⁽²⁹⁾, 'stiff person' sendromu⁽³⁰⁾ ve Tourette sendromu⁽³¹⁾ gibi hastalıklar sayılabilir. Çocuklarda dikkat azlığı-hiperaktivite sendromu ile RLS'in sıklıkla birliktelik gösterdiği de vurgulanmaktadır⁽³²⁾.

Bu iki hastalık hem birbirleri hem de diğer bazı uyku bozuklukları ile de birliktelik gösterebilir. Yapılan çalışmalar RLS'li hastaların %85'inde uykuda periyodik hareket bozukluğunun (PLMS) da bulunduğunu göstermektedir⁽³³⁾. Bununla birlikte, narkolepsi-katapleksi sendromu⁽³⁴⁾, obstrüktif uyku-apne sendromu⁽³⁵⁾, ve REM (rapid-eye-movement) uykusu davranış bozukluğu⁽³⁶⁾, PLMS'in eşlik ettiği diğer uyku bozukluklarıdır.

PATOFİZYOLOJİ

Uyku ve uyanıklıkta birbirinin devamı olarak kabul edilen ve ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülen RLS ve PLMS'in patofizyolojisi, şimdiki kadar yapılan birçok çalışmaya rağmen halen tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yapılan birçok çalışma lokalizasyonu belirlemeye yönelik planlanmış, bu çalışmalarda kortikal, subkortikal, beyin sapı, spinal kord ve periferik sinir sisteminin bu hastalıkların gelişimindeki rolü araştırılmıştır.

Uzun yıllar PLMS'in kortikal kökenli olduğu düşünülmüş fakat elektroensefalografiye (EEG) yönelik 'back avareging' çalışmaları, bacak hareketleri öncesinde herhangi bir kortikal potansiyel saptanmamıştır⁽³⁷⁾. SEP (sensorial-evoked-potential) çalışmaları da korteksin bacak hareketleri ya da sensoriyel semptomlarda primer olarak rol almadığını göstermiştir⁽³⁸⁾.

Patofizyolojide subkortikal yapıların rolü görüntüleme çalışmaları ile araştırılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, hareketler sırasında pons ve kırmızı çekirdeğin aktivasyonu ile birlikte kortikal aktivasyonun olmaması subkortikal orijini işaret etmiştir⁽³⁹⁾. Başka bir fonksiyonel manyetik görüntüleme çalışmasında, bacaklarda huzursuzluk hissedilmesi sırasında serebellumda bilateral aktivasyon ile birlikte, kontralateral talamusun aktivasyonu gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Aynı çalışmada, RLS ile birlikte PLMS olan hastalarda kırmızı çekirdek ve beyinsapı retiküler aktivatör sistemde de aktivasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı hastalarda istemli hareketler sırasında aktivasyon sadece motor kortekste ve globus pallidusta gözlenmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek-foton emisyon kompüterize tomografisi (SPECT) ile yapılan çalışmalarda da serebellum ile bazal ve kırmızı çekirdeklerin etkilenimi gösterilmiş, fakat buna neden olabilecek etiyolojik bir faktör tanımlanamamıştır⁽⁴¹⁾. Bu çalışmalar ışığında, RLS'in patofizyolojisinde spinal kord ile bazal ganglionlar arasında kalan sinir sistemi bölgesinin rol aldığı büyük ölçüde kabul görmüş⁽³⁹⁾, fakat strüktürel bir lezyon ile ilişkisi gösterilememiştir⁽⁴²⁾.

Beyin sapı lokalizasyonunu destekleyen çalışmalar, normal uyku ve koma sırasında yapılan insan ve hayvan çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda, sistemik ve pulmoner arter basıncı, solunum, intraventriküler basınç, kalp atım hızı, pupilla çapı ve EEG ritminde, PLMS ritmi ile aynı, 20-40 saniye arasında değişen periyodik değişiklikler saptanmıştır⁽⁴³⁾. Buna ilave olarak son yıllarda, uykuda, siklik alternan patern (CAP) denilen, beyinsapı kökenli fizyolojik bir EEG uyanıklık ritmi saptanmıştır. Bu ritim uykunun NREM (non-rapid-eye-movement) dönemlerinde ortaya çıkan, 20-40 saniyelik intervallerle tekrarlayan, A ve B fazlarından oluşan, korteksin aktivasyon ve deaktivasyonunu yansıtan bir ritimdir. PLMS ve CAP aynı ritme sahiptir ve yapılan birçok çalışmada periyodik hareketlerin, %92 düzeyinde CAP'ın aktif A fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca PLMS hastalarında CAP frekansı ve süresi de artmış olarak bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. Bu bulgular bacak hareketlerinin beyinsapının bilinmeyen bir seviyesinde bulunan, retiküler eksitabilitede ritmik değişikliklere neden olan bir "pacemaker" tarafından ortaya çıkarıldığına işaret

etmektedir⁽⁴⁵⁾. Bununla birlikte, Weschler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PLMS tanısı almış hastalarda göz kırpmaya refleksi latensinin uzadığının gösterilmesi, bacak hareketlerine neden olan bölgenin pons ya da ponsa yakın daha aşağıda bir seviyede olduğuna işaret etmektedir⁽⁴⁶⁾.

PLMS'in spinal kord kökenli olduğu da düşünülmektedir. Nitekim, spinal kord tam kesilerinden sonra, spinal kord lezyonlarında, ya da spinal anestezide PLMS'in ortaya çıktığı bildirilmiştir^(47,48). Bir hipoteze göre; bu hastalardaki bacak hareketleri, internal bir uyarana yanıt olarak ortaya çıkan bir spinal fleksör refleksidir. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan osteoartritik dejenerasyonlar, uyku sırasında bazı pozisyonlarda spinal kord ve sinir köklerinde irritasyona yol açarak bu refleksi başlatır⁽⁴⁹⁾. Hareketlerin babinski cevabına benzerliği ise, uykuda normal olarak ortaya çıkan supraspinal inen inhibitör yol supresyonunun patolojik bir eksazyasyon olarak yorumlanmaktadır. Diğer bir teori, spinal kord eksitabilitesi artışıdır. Medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan kayıtlarda, bu hastalarda kontrol grubuna göre spinal kord eksitabilitesinin anlamlı olarak arttığı, uyku esnasında multipl geç cevapların ortaya çıktığı gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. Ayrıca, multipl skleroz, siringomyeli veya myelopati gibi spinal kordu tutan hastalıklarda ortaya çıkan RLS ve PLMS'de, spinal kord lezyonlarının spinal nöronal eksitabiliteyi arttırarak bu hastalıkları ortaya çıkardığı iddia edilmektedir⁽⁵¹⁾.

Patofizyolojide periferik sinir sisteminin rolünü araştıran elektrofizyolojik çalışmalarda, posterior tibial ve median sinir uyarı cevapları normal bulunmuş⁽⁵²⁾, bu sonuçlar bu hastalıklarda primer afferent sensoriyel bir bozukluğun olmadığını ortaya koymuştur.

RLS ve PLMS'in patofizyolojisinde başta dopaminerjik olmak üzere opioderjik ve noradrenerjik nörotransmitterler rol oynar. Dopaminerjik hipofonksiyon ilk kez 1982 yılında, Dr. Şevket Akpınar tarafından, L-Dopa tedavisi ile RLS semptomlarının ortadan kalktığına gösterilmesi ile gündeme gelmiş ve bu buluş, gerek patofizyoloji ve gerekse nörofarmakolojiye yönelik çalışmalarda yeni bir çığır açmıştır⁽⁵³⁾. Bunu izleyen çalışmalarda, RLS ve PLMS'de, dopaminerjik aktivitenin azalmasına ek olarak opiod sistem aktivitesinin de azaldığı, buna karşılık noradrenerjik sistem aktivitesinin ise arttığı gösterilmiş ve dopaminerjik ve opioderjik sistemler arasında fonksiyonel bir ilişkinin varlığı öne sürülmüştür. Bununla birlikte, Dr. Akpınar, bir dopamin agonisti olan bromokriptinin etkisinin, bir opiod antagonist olan naloxan ile bloke olmadığını göstererek, bu hastalıklarda bu iki sistemin, farklı mekanizmalar üzerinden etkili olduğunu ortaya koymuştur⁽⁵⁴⁾. Dopaminerjik hipofonksiyon, görüntüle-

me çalışmaları ile de desteklenmiş, SPECT çalışmalarında bu hastalıklarda post-sinaptik D-2 reseptör sayısı ve afinitesinde azalmanın varlığını ortaya konmuştur⁽¹⁰⁾. PET çalışmalarında ise kaudat çekirdek ve putamende DA alımının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, dopaminerjik hipofonksiyonda demirin rol oynadığı gösterilmiştir. Demir, dopamin sentezinde hız belirleyici enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Özel bir manyetik görüntüleme metodu ile beyinde RLS'in şiddeti ile doğru orantılı olarak, substansiya nigra ve putamende demir konsantrasyonunun düşük olduğu saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. RLS'i olan hastaların beyin omurilik sıvılarında da ferritin ve transferrin değerlerinin düşük olduğu görülmüş ve bunun düşük beyin demirinin indirekt bulgusu olduğu öne sürülmüştür⁽⁵⁷⁾.

Patofizyolojiye ışık tutan önemli bir özellik de bu hastalıkların sirkadiyen özelliğidir. RLS'de motor huzursuzluğunun sabah saatlerinden başlayarak gün içinde giderek artış gösterdiği ve geceyarısını takip eden saatlerde maksimuma ulaştığı gösterilmiş, buna karşılık diğer fizyolojik ritimlerde bir kayma ya da patoloji saptanmamıştır⁽⁵⁸⁾. RLS hastalarında semptomların akşam ya da gece saatlerine doğru artış göstermesi Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group: IRLSSG) tarafından artık hastalığın tanı kriterlerinden biri olarak belirlenmiştir. RLS ve PLMS'in bir "arousal" yani uyanma bozukluğu olduğu da iddia edilmektedir. PLMS hastalarında, bacak hareketleri ile uyanıklık reaksiyonlarının ilişkisine bakıldığında, uyanıklık reaksiyonlarının bacak hareketleri öncesi ve sırasında, bacak hareketlerinin hemen sonrasına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Ayrıca son olarak Dr. Akpınar, RLS patogenezinde, EEG alfa aktivitesi disfonksiyonunun rol oynadığı hipotezini gündeme getirmiştir⁽⁶⁰⁾.

Patofizyolojide bugünkü geline nokta, RLS ve PLMS'in beyin sapı düzeyinde ortaya çıkan ve spinal eksitabiliteyi değiştirenlere neden olan supraspinal bir ritmin parçası olduğu ve bunda SSS'deki DA ve demir azlığının rol oynadığı şeklindedir⁽⁴²⁾.

AYIRICI TANI

RLS'in tanı kriterlerinin net olması nedeniyle genellikle ayırıcı tanıda güçlük çekilmez. PLMS ayırıcı tanısında ise polisomnografi (PSG) tetkikine başvurulmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar, Akatizi, Nokturnal bacak krampları, Hipnik myoklonus, "Painful legs and moving toes" sendromu ve psikiyatrik hastalıklardır.

TANI

RLS tanısı tamamiyle klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. IRLSSG RLS tanı kriterlerini şu şekilde belirlemiştir⁽⁶¹⁾:

1. Genellikle dizestezinin eşlik ettiği fokal akatizi,
 - a- Ekstremitelerde özellikle de bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket ettirme ihtiyacı,
 - b- Bacaklarda periyodik, ağrılı olmayan fakat rahatsız edici anormal duyum epizodları,
2. Motor huzursuzluk,
Hareket etme ile rahatlayan veya tamamen ortadan kalkan aşırı huzursuzluk durumu,
3. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması,
4. Sirkadiyen özellik
Normal bir sirkadiyen ritim içinde semptomların akşam saatleri veya geceleri daha belirgin olması.
RLS tanısı için bu 4 kriterin de birlikte bulunması gereklidir.

RLS'in şiddetini belirlemede, ayrıca tedaviye başlama ve izlemede referans olması açısından şiddet skalası kullanılması önerilmektedir. John Hopkins RLS şiddet skalasında semptomlar 0-3 skalasında değerlendirilir⁽⁶²⁾:

- 0: semptomsuz,
1: sadece gece semptomlarının varlığı,
2: sadece akşam saatlerinde (18:00'dan sonra) semptomlarının varlığı,
3: saat 18:00 öncesinde de semptomlarının varlığı şeklindedir.

PLMS tanısı ise ancak PSG ile konulur. PSG kayıtlarında, Coleman kriterleri olarak bilinen, 4 ile 90 saniye aralıklarla (ortalama 20-40 saniye) tekrarlayan, 0.5 ile 5.0 saniye süreli

en az dört hareket bir hareket epizodu olarak kabul edilmektedir. PLMS epizodları herbiri dakikalar veya saatlerce süren kümeler halinde ortaya çıkar ve gecenin ilk yarısında daha belirgindir. PLMS'den bahsetmek için bir saatlik uykuda ortaya çıkan hareket sayısının yani hareket indeksinin 5'in üzerinde olması gerekmektedir⁽⁶³⁾. Uykudaki periyodik hareketler, özellikle NREM uykusunun 1. ve 2. dönemlerinde yoğun olarak ortaya çıkmakta, 3. ve 4. dönem NREM uykusu ile REM uykusunda ise azalma ve kaybolma eğilimi göstermektedir. Hareketlere EEG'de uyanma reaksiyonları, davranışsal uyanıklıklar ve otonom değişiklikler de eşlik eder.

TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce, bu hastalıklara neden olabilecek veya birliktelik gösterebilecek hastalıklar sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Diğer bir deyişle, idiyopatik/ semptomatik form ayıredilmelidir. İlk amaç, altta yatabilecek hastalıkların tedavisi olmalıdır. Böylece tam bir düzelme sağlanabileceği gibi, ilaç dozunun düşürülmesi de mümkün olabilir.

Dopamin agonistleri hem idiyopatik hem de semptomatik RLS ve PLMS'de birinci seçenek tedaviyi oluştururlar. Tablo 1'de, dopamin agonistlerinin, RLS ve PLMS'de kullanımları özetlenmiştir.

Tedavide dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte levodopa (L-dopa) da, ilk dozdan itibaren semptomlarda gerilemeye yol açmaktadır. L-dopa tedavisinin iki önemli yan etkisi, "rebound" ve "augmentation" dır. "Augmentation", semptomların daha erken saatlerde başlaması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması, "rebound" ise daha geç saatlere kayması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması olarak tanımlanır. L-Dopa'nın uzun süreli kullanımda "augmentation" a yol açması %82, rebound'a yol açması

Tablo 1. Dopamin Agonistleri

Dopamin Agonistleri	Kimyasal yapı	Başlangıç dozu (mg/gün)	Maksimum Doz (mg/gün)	Titrasyon	Yan etkiler
Bromokriptin (D2)	Ergot alkaloidi	2,5	40	Yavaş	Hipotansiyon, bulantı, nazal konjesyon
Kabergolin (D3,2)	Ergot alkaloidi	0,5	?	?	?
Pergolid (D2,3,4)	Ergot alkaloidi	0,05	6,0	Çok yavaş	Hipotansiyon, bulantı, nazal konjesyon
Promipeksol (D3)	Sentetik (non-ergot)	0,125	6,0	Hızlı	Bacaklarda ödem, psikomotor hızlanma, gündüz uykuçululuk
Ropinirol (D3)	Sentetik (non-ergot)	0,25	24,0	Orta	Bacaklarda ödem, bulantı, gündüz uykuçululuk

ise %25 olarak bildirilmektedir⁽⁶⁴⁾.

Antiepileptiklerden özellikle gabapentinin RLS ve PLMS'de etkinliği gösterilmiştir. Günlük 2700 mg'a kadar arttırılabilen dozlarda gabapentin kullanımı, sensoriyal huzursuzluk olarak ağrıyı ön planda belirten hastalarda ve hafif-orta derecedeki RLS tedavisinde oldukça etkilidir. Bezodiazepinler ve özellikle klonazepam semptomlarda oldukça belirgin düzelmeye neden olmakla birlikte^(65,66) bağımlılık ve tolerans yan etkileri nedeniyle ancak sürekli tedavinin gerekmediği genç hastalarda alevlenme dönemleri sırasında kısa süreli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Klonazepam 0.5-4.0 mg dozunda, temazepam 15-30 mg dozunda, triazolam 0.125-0.5 mg dozunda önerilmektedir.

Opioidler (oksikodon, hidrokodon, propoksifen, metadon, pentazosin, kodein, morfin), tedavide oldukça etkili ajanlar olmakla birlikte, diğer tedavilerden yanıt alınamayan ve çok şiddetli yakınmaları olan hastalarda kısa süreli kullanılabilir. Kullanımları durumunda, kısa etkili opioidlerden düşük dozlarda başlanmalı ve her hasta bağımlılık ve tolerans açısından yakın takibe alınmalıdır. Dozları oldukça değişmekle birlikte, kodein 15-240 mg/gün, propoksifen 130-520 mg/gün, oksikodon 2.5-20 mg/gün, pentazosin 50-200 mg/gün, ve metadon 5-30 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır.

Serum ferritin düzeyi 50 ng/ml'nin altında olan hastalarda oral veya İV demir tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Tramadol, magnezyum sülfat, ve baklofen sözü edilen ancak etkinliği kanıtlanmamış olan tedavilerdir.

RLS ve PLMS semptomlarını arttırdığı gösterilen madde ve ilaçlar kafein, alkol, nöroleptikler ve trisiklik antidepresanlar ve serotonin geri alımını inhibe eden antidepresanlardır. Metoklopramid ve bazı kalsiyum kanal blokerleri, proklorperazin veya droperidol gibi dopamin sistemi üzerine etkisi olan ilaçlar da semptomları arttırabilirler.

KAYNAKLAR

1. Willis T. The London Practice of physick. 1st ed, London, Basset ve Crooke; 1685: 404.
2. Ekbohm KA. Restless Legs. Acta Med. Scand Suppl., 1945;158:1-123.
3. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1953;16:166-171.
4. Lugaresi E, Tassinari CA, Cocagna G, Ambrosetto C. Particularities cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatience des membres inferieurs. Rev Neurol. 1965;113:545-555.
5. Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, et al: Familial restless legs with periodic movements in sleep: Electrophysiological, biochemical and pharmacological study. Neurology. 1985;35:130-134.
6. Johnson E. Omnibus Sleep in American Poll. Washington DC, National Sleep Foundation 1999.
7. Walters AS, Hickey K, Maltzman J. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: The Night-Walker's Survey. Neurology. 1996;46:92-95.
8. Montplaisir J, Baucher S, Poirier G. Clinical polysomnographic and genetic characteristics of Restless Leg Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. Mov. Disord. 1996;12:61-65.
9. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi E (eds): Sleep/Wake Disorders: Natural history, Epidemiology and long term evolution. New York, Raven Press, 1983;217.
10. Thorpy MJ and the Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Mina: American Sleep Disorders Association, 1990.
11. Michaud M, Chably A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restless in patients with restless leg syndrome. Mov Disord. 2000 Mar;15(2):289-93.
12. Montplaisir J, Baucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. The Restless Leg Syndrome: evening vs morning restlessness. Sleep Res. 1995;24:302.
13. Michaud M, Saucy JP, Chably A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and post-synaptic dopaminergic status in restless leg syndrome with periodic leg movements in sleep. J Nurol. 2002 Feb;249(2):164-70.
14. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? Eur. J Neurol. 2000;54:502.
15. Montplaisir J, Godbout R. Restless Leg Syndrome and Periodic Movements During Sleep. Neurological and Psychiatric Disorders, part II, chapter 43;402-409.
16. Godbout R, Montplaisir J, Poirier R. Epidemiological data in restless leg syndrome. Sleep Res. 1987;16:338.
17. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless leg syndrome in the elderly. Age Aging. 1994;23:200-203.
18. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the Restless Leg Syndrome. Sleep. 1998;21(4):371-377.
19. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. Neurology. 1966;16:359-361.
20. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. Am J Kid Dis. 1996;28:372-378.
21. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless leg syndrome in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1994;33:60-63.
22. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. Ir J Med Sci. 1994;163:132-5.
23. McParland P, Pearce JM. Restless legs syndrome. Case reports. Clin Exp Obstet Gynecol. 1990;17:5-6.
24. Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. Sleep. 1996;19:825-6.
25. Gupta P, Hening W, Rahman K, Walters A, Chokroverty S. Periodic limb movements (PLMs) in a patient with multiple sclerosis and central sleep apnea: independent right and left leg movement periods suggest lateralized PLM oscillators. Sleep Res. 1996;25:417.
26. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related leg movements associated with spinal cord lesions. Mov Disord. 1996;11:719-22.

27. Askenasy JM. Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:167-170.
28. Gadoth N, Costeff H, Harel S, Lavie P. Motor abnormalities in patients with childhood hereditary progressive dystonia, and their unaffected family members. *Sleep.* 1989;12:233-8.
29. Inami Y, Horiguchi J, et al. A polysomnographic study on periodic leg movement in patients with restless leg syndrome and neuroleptic-induced akathisia. *Hiroshima J Med Sci.* 1997;46:133-141
30. Martinelli P, Pazzaglia P, Montana P, et al. Stiff-man syndrome associated with nocturnal yoclonus and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1978;41:458-462.
31. Voderholzer U, Muller N, Haag C, Riemann D, Straube A. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol.* 1997;244:521-6.
32. Picchiatti DL, Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents: co-morbidity with attention-defisit hyperactivity disorder. *Child Adoles Psychiatric Clin Nprth Am.* 1996;5:729-740.
33. Montplaisir J, Godbout R, Pelletier G, Warnes H. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed, Philadelphia:WB Saunders.;1994:589-597
34. Witting RZorick F, Piccione P, et al. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroencephalogr.* 1983;14:130-134.
35. Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep.* 1990;13:155-166.
36. Schenk CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsi: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 1992;32:3-10.
37. Lugaresi E, Cirignota F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless leg syndrome. In Fahn S, Marsden CD, Van Woert M, (eds): *Myoclonus, Advances in Neurology*, vol 43: New York, Raven Pres.;1986:295.
38. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and rainstem auditory evoked responses in sleep- related periodic leg movements. *Sleep.* 1986;9(3):399-404.
39. Hening WA. Restless leg syndrome: A sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Mar;2(2):186-96.
40. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless leg syndrome. *Ann Neurol.* 1997 May;41(5):639-45.
41. Glasauer FE. Restless leg syndrome. *Spinal Cord.* 2001 Mar;39(3):125-33.
42. Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of the restless leg syndrome. Review of current research. *Nervenarzt.* 2001 Feb;72(2):100-7.
43. Oakson G, Steriade G. Slow rhythmic fluctuations ao cat midbrain reticular neurons in synchronized sleep and waking. *Brain Res.* 1982;247:277-288.
44. Terzano MG, Mancina D, Salati MR. The cyclic alternating pattern as a physiological component of normal sleep. *Sleep.* 1985;8:137.
45. Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep. *Brain.* 1959;82:92-103.
46. Yagnik M, Siao P, Schiff S. Blink reflex in periodic leg movements in sleep. *Muscle Nerve.* 1989;12:758.
47. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord.* 1996;11:719.
48. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore T, Berry RB. Rapid Eye Movement Sleep Periodic Leg Movements in Patients With Spinal Cord Injury. *Sleep.* 1994;17(8):733-738.
49. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WA. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless leg syndrome. *Muscle Nerv.* 1996;155:162.
50. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M. Periodic limb movements in sleep state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology.* 2000;Apr,25;54(8):1609-16.
51. Schols L, Haan J, Riess O. Sleep disturbances in spinocerebellar ataxias. *Neurology.* 1998;51:1603.
52. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep.* 1986;9:399-404.
53. Akpınar S. Treatent of restless leg syndrome with levodopa plus benserazide (letter). *Arch Neurol.* 1982;39:739.
54. Akpınar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clin Neuropharmacol.* 1987; 10:69.
55. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Strital dopaminergic function in Restless leg syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neuroloy.* 1999 Mar 23;52(5):932-7.
56. R.P. Allen, PhD; P.B. Barker, DPhil; F. Wehrli, PhD; H.K. Song, PhD; and C.J. Earley, MD, PhD. MRI measurements of brain iron in patients with restless leg syndrome. *Neurology.* 2001;56:263-265.
57. Earley JC, Connor JR, Beard JI, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF of ferritin and transferrin in restless leg syndrome. *Neurology.* 2000 Apr 25(8):1698-700
58. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless leg syndrome. *Sleep.* 1999 Nov 1;22(7):901-12.
59. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals in relation with periodic leg movements during sleep. *J. Sleep Res.* 2000; 9:273-277.
60. Akpınar S. The primary resless leg syndrome pathogenesis depends on the dysfunction of the EEG alpha activity. *Med Hypotheses.* 2003 Feb;60(2):190-8
61. Walters AS, Toward a better definition of the restless leg syndrome. The International Restless Leg Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995 Sep;10(5):634-42.
62. Allen RP, Early validation of the John Hopkins Restless Legs Severity Scale (JHRLSS). *Sleep Med.* 2001;3:239.
63. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless leg syndrome. In Guilleminault C (ed): *Sleeping and waking disorders: Indications and techniques.* Menlo Park, CA, Addison-Wesley, 1982;265.
64. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996;19:205-213.
65. Horiguchi J, Inami Y, Sasaki A, Nishimatsu O, Sukegawa T. Periodic leg movements in sleep with restless legs syndrome: effect of clonazepam treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992;46(3):727-732.
66. Schenk CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med.* 1996;100(3):333-337.