



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMUNDA
KULLANILMAKTA OLAN DOPAMİN AGONİSTLERİNİN
ETKİNLİK, GÜVENİLİRLİK VE TOLERABİLİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nilgün Özveren
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Serhan SEVİM**

MERSİN-2007



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMUNDA
KULLANILMAKTA OLAN DOPAMİN AGONİSTLERİNİN
ETKİNLİK, GÜVENİLİRLİK VE TOLERABİLİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nilgün Özveren
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Serhan SEVİM**

MERSİN-2007

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasındaki destek ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Serhan Sevim ve Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Aynur Özge, Doç. Dr. Okan Doğu, Yrd. Doç. Dr. İ. Arda Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Hakan Kaleağası'na, rotasyonlarım sırasında katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Atilla Yalçın, Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Kemal Yazıcı ve ocuk Nörolojisi Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. etin Okuyaz ve anabilim dallarında görevli tüm öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez çalışmamın laboratuvar aşamasındaki yardımları için Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Burak imen, EMG teknisyenleri Ümit elik ve Tuğrul Başarmak'a, istatistik konusundaki yardımları için Yrd. Doç. Dr. Bahar Taşdelen ve Arş. Gör. Seval Kul'a ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim eşime ve sevgili kızım Ezgi'ye teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	10
Tanım, Epidemiyoloji ve Klinik özellikler.....	10
Temel Kriterler, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Semptomlar.....	11
Çocuklarda HBS.....	12
Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (PBHB).....	12
Genetik.....	15
Nörofizyolojik Çalışmalar.....	16
İntermittan HBS.....	23
Günlük HBS.....	26
Dirençli HBS.....	27
ÇALIŞMA GEREÇLERİ VE YÖNTEM.....	29
Denekler.....	29
Yöntem.....	29
İstatistik Yöntem.....	32
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	59
TABLolar DİZİNİ.....	
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	
EKLER.....	60

ÖZET

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) tedavisinde en yaygın kullanılan droglar dopamin agonistleridir. Dopamin agonsitleri ile yapılmış birçok çalışma olmasına karşın bugüne dek dopamin agonistlerini HBS tedavisinde etkinlik ya da güvenilirlikleri açısından birbirleriyle karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Biz HBS tedavisinde kullanılmakta olan üç dopamin agonistini çok merkezli, randomize düzenekli çalışmamızda etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite açısından karşılaştırmayı planladık. Her biri 20 HBS hastasından oluşan üç gruba (toplam 60 hasta) sekiz hafta süre ile 0,4mg/gün ortalama dozda Pergolide, 100 mg/gün ortalama dozda Piribedil ve 2 mg/gün ortalama dozda Cabergoline uyguladık. Üç grubu drogların etkinlik ve güvenilirliği açısından karşılaştırdık.

Başlangıçtaki ve sekizinci haftadaki semptom skorları göz önüne alındığında çalışmamızda kullandığımız üç drogu da tedavide etkin bulduk (p değerleri<0.000). Cabergoline ve Pergolide Piribedil'e göre daha etkin bulunurken, Cabergoline ve Pergolide arasında etkinlik anlamında farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,000; 0,034 ve 0,149).

Bulantı ve başağrısı en sık görülen yan etkilerdi. Piribedil grubunda Cabergoline grubuna göre daha fazla bulantı (p: 0,006) ve Cabergoline grubunda Piribedil grubuna göre daha fazla başağrısı (p: 0,025) oluştu.

Ergo türevi agonistleri (Cabergoline ve Pergolide) kullanan üç hasta başağrısı nedeniyle çalışmayı bıraktı. Başağrısı dışındaki yan etkiler genellikle hafifti ve kolayca tolere edildiler. Çalışmamızda uygulanan drogların HBS hastalarında kısa dönem içerisinde ve düşük dozda etkili ve güvenilir olduğunu, Cabergoline ve Pergolide'nin Piribedil'e göre HBS tedavisinde daha etkin olduğunu, ergot türevi agonistlerle ortaya çıkan başağrısının bazen tolere edilemediğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacaklar Sendromu, tedavi, Piribedil, Pergolide, Cabergoline

ABSTRACT

Comparison of Efficacy and Safety of Dopamine Agonists Used in Restless Legs Syndrome

The most commonly used drugs in the treatment restless legs syndrome (RLS) are dopamine agonists. Many studies have been conducted with dopamine agonists in RLS, but none compared one agonist with another. We aimed to compare three dopamine agonists, cabergoline, pergolide and pramipexole in terms of efficacy, safety and tolerability in RLS syndrome in a multicenter, randomized study.

We included a total of 60 patients, 20 constituting each group. The mean daily doses of drugs used in each group were 2mg for Cabergoline, 0,4mg for Pergolide and 100mg for Pramipexole group, respectively. We followed patients for eight weeks and compared efficacy, safety and tolerability of the three drugs. We found that each of the three drugs were effective in treatment of RLS ($p=0.000$) where Cabergoline and Pergolide were found to be more effective than Pramipexole (p values were 0,000 and 0,034 respectively). We did not find any difference between Cabergoline and Pergolide in the terms of effectiveness ($p=0,149$).

Nausea and headache were the most common adverse events. Nausea was more common in Pramipexole group than in Cabergoline group and headache was more common in Cabergoline group than in Pramipexole group. Three of the patients who were treated with Cabergoline or Pergolide could not complete the study because of severe headache. Other adverse events than headache were tolerated well by the patients. As a conclusion, although all of the three drugs were effective and safe in the treatment of RLS, Cabergoline and Pergolide were superior to Pramipexole in terms of effectiveness and headache is a side effect of ergot agonists which can cause discontinuation of these drugs even in their low doses.

Key Words: Restless legs syndrome, Treatment, Pramipexole, Pergolide, Cabergoline

GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) özellikle geceleri bacaklarda yanma, kaşıntı, ağrı, kramp gibi yakınmalarla ortaya çıkan ve sıklıkla uyku kalitesini bozan bir hastalıktır. İlk kez 1945'te Ekbom¹ tarafından net bir biçimde tanımlanmıştır. Son 10 yılda HBS ile ilgili çalışmalar belirgin şekilde artmış, başta uyku ve hareket bozuklukları birimleri olmak üzere nöroloji dünyasında güncel hale gelmiştir. Buna rağmen özellikle birinci basamak sağlık kurumlarında halen büyük ölçüde tanınmamakta ve bu nedenle tedavi edilememektedir. Hastaların hekime başvururken bu hastalıktan haberdar olmaları ve hekimlerin de bu rahatsızlığın yaygınlığının farkında olmaları önem taşımaktadır.

HBS hastaları genellikle yatağa girip hareketsiz kaldıklarında bacaklarında fark ettikleri, sıklıkla tarif etmekte zorlandıkları, rahatsız edici hislerden yakınır. Bu hisler kişiler tarafından “baldırlarım ağrıyor”, “bacaklarıma derinden bir şeyler batıyor”, “yanıyor”, “uyuşuyor”, “bacaklarımda böcekler yürüyor”, “küçük bıçaklar saplanıyor” gibi çok farklı şekillerde tarif edilir. Bu hislerin ortak özelliği istirahat halinde ortaya çıkıp, hareket ile kaybolmaları ya da azalmalarıdır. Bu nedenle bu hisler sadece yatarken değil gün içinde özellikle uzun süre hareketsiz kalındığında da (televizyon ve sinema seyredirken, seyahat sırasında) ortaya çıkabilir ve kişi bacaklarını hareket ettirme gereksinimi duyar. Hastalığın ağır formlarında kollarda da benzer semptomlar oluşabilir.

HBS kalıtsal geçişi de olabilen bir hastalıktır. Büyük çoğunluğunda neden saptanamaz. Olguların yaklaşık %5-15 kadarında ise bazı hastalıklara sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklar arasında; demir eksikliği anemisi, diyabet, vitamin B12 eksikliği, kalsiyum veya magnezyum eksikliği, bacak varisleri, üremiye neden olan böbrek hastalıkları (%15-20'sinde), gebelik (özellikle gebeliğin 20. haftasından sonra gebelerin %11'inde), romatoid artrit (%30'unda), omurilik travmaları veya omurilik/disk ameliyatları, periferik sinir hastalıkları (polinöropati), bazı ilaçların (özellikle bazı antidepresanlar) kullanımı, Parkinson hastalığı gibi bazı dejeneratif tipte nörolojik rahatsızlıklar sayılabilir.

HBS'nun dört ana semptomu; bacaklarda ve bazen de kollarda parestezi, buna bağılı bacakları hareket ettirme isteği, hareketle semptomların geçici olarak azalması veya kaybolması, semptomların geceleri kötüleşmesi veya sadece geceleri ortaya çıkmasıdır. HBS olan hastaların yaklaşık %80'inde tabloya "Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (UPBHB)" eşlik eder. Bu bozukluktaki bacak ve bazen de kol hareketleri, kişinin kendisini veya yataktaki eşini uykudan uyandırabilecek şiddette sıçramalar tarzında olabileceği gibi, daha uzun süren kasılmalar şeklinde de olabilir. Tipik olarak ortalama 5-90 saniye aralıklarla yani periyodik olarak ortaya çıkan, 0.5-5 saniye süreli, çoğunluğu ayak başparmağının ve ayak bileğinin dorsifleksiyonu biçiminde kasılmalardır. Şiddetli olgularda diz, hatta kalça eklemleri de bükülebilir.

HBS'nda ekstremitelerdeki bu hisler nedeni ile sinema, tiyatro ya da arkadaş ziyaretine gitmek, yolculuğa çıkmak gibi aktiviteler kısıtlanır. En önemlisi ise gece uyumak için yatağa girildiğinde bu rahatsız edici hislerden dolayı uykuya dalmanın zorlaşmasıdır. Gece uyanıldığında da benzer hisler nedeni ile tekrar uykuya dalmak zorlaşır. Uzun dönemde ise kronik uykusuzluğa ve buna bağılı yorgunluk, dikkat ve konsantrasyonda azalma ve kişilik değişikliklerine, anksiyete ve depresyon semptomlarının artışına neden olabilir.²

Hastalığın tanısı anamnez ve muayene ile konulur. Sekonder HBS olgularının ya da kolaylaştırıcı nedenlerin saptanmasında biyokimyasal incelemeler; nadiren de ayırıcı tanı açısından görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Ülkemizde de HBS olan pek çok hasta bulunmaktadır ve bu kişilerin büyük çoğunluğu bunun bir hastalık olduğu ve tedavisinin mümkün olduğu gerçeğinden habersizdir. Mersin Tıp Fakóltesi 'Nöroloji Anabilim Dalı' önderliğinde 'Halk Sağlığı' ve 'Biyostatistik Anabilim Dalları'nın da katılımıyla gerçekleştirilen Mersin Üniversitesi Nöroepidemioloji Projesinin (MUNEP) iki ana parçasından biri olarak yapılarak 2003 yılında yayınlanan ve tüm Türkiye'nin demografik verilerini yansıtacak özellikteki epidemiyolojik çalışmada HBS prevalansı %3,19 olarak saptanmıştır.³ HBS prevalansı Parkinson hastalığı, epilepsi gibi sık görülen nörolojik hastalıklardan da yüksektir.

Uyku ve yaşam kalitesini belirgin şekilde bozabilen HBS'nun tedavisinde birçok drog denenmiş ve ilk kez 1981 yılında Prof. Dr. Şevket Akpınar

tarafından dopaminerjik tedavi gündeme getirilmiştir. Daha önce denenen tüm droglardan daha etkin olduğu ilerleyen yıllarda gösterilen dopaminerjik droglar bugün HBS tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaç grubu haline gelmiştir. Prof. Dr. Şevket Akpınar'ın keşfi sayesinde dopaminerjik hipofonksiyon teorisi de ortaya çıkmış ve etyolojiye ilişkin araştırmalar bu yönde yoğunlaşmıştır.

Literatürde huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde dopamin agonistlerinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızı HBS'nda bu alandaki eksikliği gidermek için planladık. Çalışmamızın sonucunda elde edilecek bilgilerin tedavi protokollerinin belirlenmesinde faydalı olacağı görüşündeyiz.

GENEL BİLGİLER

Tanım, Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

HBS sıklıkla ekstremitelerde huzursuzluğuna bağlı olarak bacakları hareket ettirme isteği ile karakterizedir.⁴ Semptomlar istirahatta ortaya çıkar, hareketle rahatlama olur ve sadece geceleri ortaya çıkar ya da geceleri kötüleşir. Semptomların şiddeti, sıklığı ve yarattığı sıkıntıya bağlıdır. Pek çok hastada, HBS uykuya dalma, ya da uykuyu sürdürmedeki güçlüğü'nun nedenidir. Sendrom sıklıkla periyodik ekstremitelerde hareketleri olarak bilinen, uyku sırasında bacaklarda görülen istemsiz kontraksiyonlar ile ilişkilidir.

HBS sık görülen bir bozukluktur. Çoğu Kuzey Amerika ve Avrupa'da olmak üzere HBS ile ilgili 20'den fazla prevalans çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda prevalans sıklıkla %5-15 arasında hesaplanmıştır. Henüz insidans çalışması bulunmamaktadır. Ülkemizde 2002 yılında Mersin ilinde 3234 denek üzerinde yapılan çalışmada 18 yaş üstü bireylerde HBS prevalans değeri %3.2 olarak saptanmıştır. Asya toplumunda yapılan bir çalışmada Tan ve ark Singapur'da yaptıkları çalışmada prevalans değerini %6 olarak bildirmişlerdir.⁵ Bu toplumlar arasındaki birbirinden oldukça farklı prevalans değerleri hastalığın genetik yönünü desteklemektedir. Pek çok çalışmada kadın predominansı gösterilmiştir.⁶⁻⁹ HBS, hastaların yaklaşık %50'sinde ailevi özellik taşır.¹⁰ Ailesel formlar için 12, 14 ve 9. kromozomlar üzerinde en az üç gen lokusu bulunduğu bildirilmiştir. Hastalık çocukluktan 80 yaşa kadar geniş bir aralıkta başlayabilmektedir.^{11,12} Çocuklarda görülmesi sendromun genetik komponentini güçlendirmektedir.¹³ Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Genellikle sadece hastalığın orta ve şiddetli formlarında ve daha çok yaşlı hastalarda tedaviye gereksinim vardır. Hafif semptomları olan pek çok hasta tedaviye gereksinim duymamaktadır. HBS sık görülen bir hastalık olduğundan birinci basamaktaki hekimlerin bu sendroma aşina olmaları ve yönetimi konusunda da rol almaları gerekmektedir.

HBS için klinik tanısal kriterler 1995'te Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG-International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) tarafından belirlenmiştir.¹⁴ Mayıs 2002'de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) Konferansı'nda, UHBSÇG

üyelerinden oluşan uzmanlar ve epidemiyoloji konusundaki otörler tarafından kriterler açık bir şekilde belirlenmiştir. Daha sonra kriterler UHBSÇG tarafından gözden geçirme metni haline getirilmiş ve 2003'te yayınlanmıştır.¹⁵ Burada sendromun klinik karakteristiği listelenmektedir. HBS belirli bir nedene bağlı olmayan idiyopatik bir bozukluk olarak ya da demir eksikliği, gebelik, ağır kronik böbrek hastalığı gibi durumlarla ilişkili semptomatik bir sendrom olarak tarif edilmiştir. Bununla birlikte altta yatan genetik, çevresel ya da her ikisine de bağlı olabilecek kompleks bir bozukluk olarak da tarif edilmiştir.

Klinik çalışmalar, şiddetli HBS'nun kronik progresif bir bozukluk olduğunu ve bir kere başladıktan sonra genellikle yaşam boyu tedaviye gereksinim duyulduğunu göstermektedir. Bununla birlikte klinik gidişte değişkenlikler olabilir ve özellikle genç hastalarda düzleme periyodları görülebilir.¹⁶

Sendromun karakteristik semptomu, sıklıkla tarif edilmesi güç duysal semptomlarla birliktelik gösteren bacakları hareket ettirme isteğidir. Progresif hastalıkta hastaların %48'inde kollarda da tutulum tarif edilir.¹⁷ Bazı hastalarda ağrı semptomu baskındır ve sendromu kronik ağrı bozukluğundan ayırt etmeyi güç hale getirebilir. Duysal semptomlar uyanıklık durumunda ortaya çıkarlar; sıklıkla hasta otururken ya da yatar pozisyondayken ve geceleri görülürler. Hareketlerle (özellikle yürüme, germe ve bükme hareketleri ile), huzursuzlukta en azından geçici ve kısmi bir rahatlama olur. UHBSÇG tarafından hastalıkla ilgili ağırlık derecesi skalası geliştirilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamızda da bu kriterlerin Türkçe'ye uyarlanmış şekli¹⁹ esas alınarak hastaların semptomlarının ağırlık dereceleri belirlenmiştir (Bkz. Ek-1).

Temel Kriterler, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Semptomlar

Temel Kriterler²⁰

- Sıklıkla bacaklarda hoşça gitmeyen ve rahatsız edici hislerle birlikte olan bacakları hareket ettirme isteği
- Hoşça gitmeyen hislerin ve hareket isteğinin oturma ya da yatma gibi inaktif olunan dinlenme dönemlerinde başlaması ya da kötüleşmesi
- Yürüme, bükme, germe gibi hareketlerle hoşça gitmeyen hislerin ya da hareket etme isteğinin, en azından hareketin devam ettiği süre içerisinde bir miktar ya da tamamen geçmesi

- Hoşta gitmeyen hislerin ya da hareket etme isteğinin akşam ya da geceleri gündüz saatlerinden daha kötü olması ya da sadece akşam ya da geceleri ortaya çıkması

Destekleyici Kriterler ²¹

- Dopaminerjik tedaviye pozitif yanıt
- Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (UPBHB)
- Pozitif aile hikayesi (otozomal dominant kalıtımı desteklemektedir)

Hastalığın doğal klinik seyri;

Herhangi bir yaşta başlayabilir ancak klinikte görülen hastaların çoğunluğu orta yaşlı ya da yaşlı kişilerdir. Klinikte görülen hastaların çoğunda ilerleyici bir seyir görülür, ancak bazen durağan bir seyir de görülebilir. Bir ay ya da daha fazla süren iyileşme dönemleri de bildirilmektedir.

Uyku bozukluğu;

Bacaklardaki huzursuzluk ve hareket etme isteği uykusuzluğa neden olabilir.

Nörolojik muayene;

Nörolojik muayene sendromun idiyopatik ya da ailesel formlarında doğaldır. Periferik nöropati ya da radikülopatiyi dışlamak gerekir. Düşük ferritin düzeyi (<50 µg/L) bulunabilir.

Çocuklarda HBS;

Klinikte görülen hastaların çoğunun orta yaşlı ya da yaşlı olmasına rağmen, HBS çocuklarda da görülebilir. Aile çalışmalarından, sendromdan ciddi oranda etkilenmiş hastalarda başlangıcın çocukluk çağına olduğunu^{22,23} ve tanının atlanabildiğini ya da yanlış tanı konabildiğini biliyoruz.²⁴ Çocuklarda HBS, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'ndan (DEHB) ve büyüme ağrılarından ayırt edilmelidir.^{25,27} HBS hastalarında kontrollere göre DEHB'nun belli semptomları daha sık görülür. Buna rağmen bacaklardaki huzursuzluk nedeniyle hareket etme gereksinimi HBS'nu DEHB'ndan ayırır.^{28,29}

Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (PBHB);

Bacaklardaki huzursuzluğu rahatlatmak için yapılan istemli hareketlere ek olarak uyku sırasında ya da uyanıklıkta istemsiz hareketler görülebilir. Bu hareketler periyodik olarak tekrarlar ve PBHB olarak tanımlanır. Uykuda görülen UPBHB tanısı Amerikan Uyku Bozuklukları Birliğinin (American Sleep Disorder Association) tanımına dayandırılmıştır.³⁰ Bu hareketler tibialis anterior kasına

yerleştirilen yüzeysel elektrodlardan elektromiyografik olarak kayıtlanır. Tanı için 0.5-5 sn süren, 5-90 sn aralıklarla oluşan en az dört kas aktivitesinin saptandığı tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerin bulunması gerekir. Kas kontraksiyonlarının genliği en azından uyku çalışması öncesi kalibrasyon için hastaya yaptırılan istemli bacak hareketlerinin genliğinin %25'i kadar olmalıdır. UPBHB'nda görülen hareketler, kalça, diz ve ayak bileğinin üçlü fleksiyon refleksine ve babinski işaretine benzetilebilir.³¹

HBS hastalarının %80'inde UPBHB görülür.³² Hareketlerin sayısında varyasyonlar olmakla birlikte³³, eğer ikinci gece de kayıtlar yapılırsa en azından iki geceden birisinde UPBHB hastaların %87'sinde görülecektir. Bu hareketler HBS'na özgü değildir. Çünkü bu hareketler diğer bozukluklarda ve izole olarak da görülebilirler.HBS hastalarının %15 kadarında otururken ya da uyanırken yatar pozisyonda istemsiz seyirme hareketleri de görülmektedir.¹⁴ Bu hareketler periyodik olabilir ya da periyodisite göstermeyebilir. HBS'nda uyanıklık sırasında görülebilen periyodik ya da periyodik olmayan diskinezi şeklinde istemsiz hareketler görülebilir.^{34,35}

HBS'nda uyanıklıkta görülen diskineziler UPBHB'ndan farklı olarak bazen daha hızlı ya da myoklonik bir hızda olabilirler. Muhtemelen uyanıklık sırasında hastalarda bacaklardaki huzursuzluklarını azaltmak için hafif diskineziler olur ve bu şekilde sonradan gelecek olan şiddetli diskineziler başarılı bir şekilde baskılanmış olur. Bununla birlikte hastaya yatması ve hareketsiz kalması söylendiğinde, uyanıklıkta ortaya çıkan PBHB, HBS hastalarında karakteristik bir görünüm gibi durmaktadır ve bir immobilizasyon testi ile kantifiye edilebilir.³⁶ Bu testte hastalara hareketsiz yatmaları söylenir ve tibialis anterior kasından yüzeysel elektrodlarla elektronöromiyografik kayıtlar alınır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak, hastalar duysal semptomlardan yakınmaya başlarlar ve bir süre sonra bacaklarını hareket ettirme isteği duyarlar, bu istek dayanılmaz hale geldiğinde bacaklarını hareket ettirmeye başlarlar ve bu şekilde en az bir saat süreyle kayıt yapılır. Uyanıklıktaki PBHB kantitatif olarak bu testle ortaya konabilir. Immobilizasyon testi HBS'nun tanınması ve tedavinin monitörizasyonu açısından kullanılabilir.

Aktigrafi uyanıklıkta genel motor aktivite ve UPBHB'nu değerlendirmek için kullanılacak diğer bir yöntemdir.^{37,38}

Semptomatik HBS

Demir eksikliğinin, semptomatik HBS'nun en sık nedeni olduğu düşünölmektedir. HBS'nun ortaya çıkması ya da kötüleşmesi düşük kan ferritin konsantrasyonu ile ilişkili olabilir.³⁹ Potansiyel donörler HBS semptomları ve demir eksikliği anemisi açısından sorgulanmalı ve kontrol edilmeli ve ferritin değerleri normal sınırların üzerine çıkmadıkça tekrar kan vermemelidirler. Bazı hastalarda anemi olmadığı için demir eksikliği tespit edilmeyebilir. Bu nedenle ferritin tek patolojik parametredir. HBS böbrek yetmezliğine de sık olarak eşlik eder.^{40,41} Üremik HBS hastalarında uyku kalitesi kötüdür ve morbidite yüksektir.⁴² Ek olarak sendrom romatoid artrit, fibromiyalji ya da gebelikle de birlikte görölebilir.^{43,44} Bazı hastalar gebelikte sendromla ilk defa karşılaşabilirler ya da daha önceden var olan semptomları gebelik döneminde artabilir.⁴⁵ Gebelikte semptomların göröldüğu bayan hastalarda sıklıkla aile hikayesi mevcuttur. HBS periferik nöropati ya da radikülopati ile birlikte de görölebilir.^{46,47}

Ayırıcı Tanılar

HBS periferik nöropati ya da radikülopati ile tetiklenebildiği gibi ayırıcı tanı da da akla gelmelidir. Saf periferik nöropati ya da radikülopatide hastalar bacaklarındaki huzursuzluğu gidermek için genellikle hareket etme gereksinimi duymazlar, hareket etmekle semptomları gerilemez ve semptomlar hareketsizken ya da geceleri kötüleşmez. HBS ayrıca nöroleptiklerin indüklediği akatiziden de ayırt edilmelidir.⁴⁸ Burada antipsikotik ilaçlar tarafından dopamin reseptörlerinin blokajıyla tetiklenen motor huzursuzluk mevcuttur.⁴⁹ Hastalar spesifik olarak bacakları hareket ettirme gereksiniminin aksine içten gelen bir huzursuzluk nedeniyle hareket etme gereksinimi duyarlar. HBS pozisyonel huzursuzluk/konforsuzluktan ayırt edilmelidir. Örneğin artritlik kalçası olan hastalar basınç etkisini değiştirmek için sık olarak küçük bir pozisyon değişiklikleri yaparlar. Ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır.

Tanısal Çalışmalar

HBS demir eksikliği ile sık olarak ilişkilendirildiğinden tüm hastalara serum ferritin konsantrasyonu bakılmalıdır. Bunun demir eksikliğinde en duyarlı ölçek olduğu düşünölmektedir. Nörolojik muayenede periferik nöropati ya da radikülopatiden şüphelenilmişse elektronöromiyografi ve sinir ileti çalışmaları bu bozuklukları göstermek için mutlaka yapılmalıdır.

Genetik

Ekbom¹ 1945'te sendromun ailesel formunu tarif etmiştir ve o zamandan beri ailesel formlar üzerine pek çok çalışma yayınlanmıştır. Klinik olarak bu formlar sporadik ya da semptomatik formlardan ayırt edilememiştir.⁵⁰ Hastalığın kliniği ve seyri açısından idiyopatik ve semptomatik formlar farklı değildir. Erken başlangıçlı formlarda pozitif aile hikayesi genetik yatkınlığın güçlü bir delildir.⁵¹

Kanada, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da geniş ailelerde yapılmış moleküler genetik çalışmalarında, en az üç majör yatkınlık lokusu tespit etmiştir. HBS Alzheimer hastalığı ve migrende olduğu gibi kompleks bir kalıtsal bozukluğa bağlı olabilir.

HBS'ndaki ilk yatkınlık lokusu 2001'de tariflenmiştir. Bu lokusun 12. kromozomun uzun kolunda olduğu ve otozomal resesif bir kalıtım paterni sergilediği tespit edilmiştir.⁵² Aksine bir yıl sonra üç Avrupalı aileden elde edilen bilgilerle bu bulgular uyumlu bulunmamıştır.⁵³ Onikinci kromozomdaki Kanada lokusu beş ailede daha tespit edilmiştir, ancak araştırmacılar genetik⁵⁴ Diğer bir lokus, kromozom 14q13-21 bölgesinde, üç kuşak İtalyan ailesinin 30 üyesinde ve daha sonra da Kanada'lı başka bir ailede bulunmuştur.^{55,56} Spinoserebellar ataksi tip I ve tip III'ü olan hastalarda HBS semptomlarının prevalansı genel popülasyondan yüksek olmasına rağmen spinoserebellar ataksi tip III lokusunda görülen geniş CAG trinükleotid tekrarları HBS ile ilişkili değildir.^{57,58,59} Amerika Birleşik Devletleri'nden iki geniş ailede yapılan gen analizinde tespit edilmiş olan 9p24-22 lokusu HBS'nda otozomal dominant bir kalıtımı düşündürmektedir.⁶⁰

Patofizyoloji

Hayvan ve Görüntüleme Çalışmaları

HBS'nda hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır. Şaşırtıcı şekilde dopaminerjik A11 hücre grubunun sendromun olası patofizyolojisinde hedef gösterilmiştir.⁶¹ A11 hücreleri, spinal korda dopaminerjik iletileri taşıyan tek hücre grubudur. Muhtemelen spinal kord içinde intrinsik dopaminerjik hücreler yoktur. A11 hücrelerinin disfonksiyonu ya da atrofisi, dopaminerjik ajanlara mükemmel tedavi yanıtını açıklayabilir. Bu hücrelerin keşfinden beri hastalığın sirkadiyen ritminin, hipotalamik sirkadiyen 'pacemaker' ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmıştır. A11 nöronlarının çevrelerindeki dokulara zarar vermeyen selektif lezyonlarının olması mümkün görünmemektedir. Diğer taraftan bu bulgular yeterince tatmin edici değildir.

Buna rağmen A11 hücreleri, stratejik lokasyonlarından dolayı gelecekteki patofizyolojik araştırmaların odağı olmaya devam edecektir.

HBS hastalarında F-dopa⁶², PET^{63,64} ya da β -CIT-SPECT^{66,67} kullanılarak yapılan presinaptik bağlanma alışmaları, A11 dopaminerjik nöronlarının ve spinal yolakların nigrostriatal sistemden çok daha fazla etkilenmiş olabileceği hipotezini desteklemektedir.⁶⁸

Nörofizyolojik alışmalar

Hastalarda soleustan elde edilen H-refleksi eğrileri geç fasilitasyon yanıtında artış ve geç inhibisyon yanıtında azalmayı göstermiştir. Bunların herikisi de, postsinaptik santral aktiviteye ve inen spinal yolların fonksiyonlarındaki değişime, periferik etkilenmeler ya da spinal seviyede internral devrelerdeki değişikliklere ya da bu üç olasılığın birlikte bulunmasına bağlı olarak, inhibisyonun azaldığının göstergeleridir.⁶⁹ Uykuda daha belirgin olan azalmış uyarılma eşiği ve fleksr refleks yanıtında artışla belirlenmiştir.

Semptomatik HBS hastalarının %72'sinde ve idiyopatik HBS'lu hastaların %55'inde elektrofizyolojik testlerle sıcaklık algısında bozulma tespit edilmiştir.⁷⁰ Araştırmacılar ayrıca semptomatik hastalarda, olasılıkla ince lif tipi nöropatiye bağlı gelişebilecek, periferik C liflerinin fonksiyonlarında etkilenme olduğunu spesifik testlerle göstermişlerdir.⁷¹ Başka bir çalışmada, 22 hastanın sekizinde nöropati ( saf kalın lif, ikisi mikst tipte ve üçü de izole ince lif nöropatileri) tespit edilmiştir.⁷² HBS hastalarında ayrıca önemli derecede statik hiperaljezi bulunmuştur.⁷³ Bu iğnelenme şeklindeki statik hiperaljezi dopaminerjik tedavi ile uzun süre önlenebilmektedir.

Periferik somatosensöriyel uyarı sendrom için ön koşul değildir. Bilateral diz altı amputasyonu sonrasında alt ekstremite distallerinde (ampute olan kısma ait alanda) HBS'na ait semptomları olan bir hasta, dopamin agonisti ile tedaviye iyi yanıt vermiştir.⁷⁴

Ayrıca santral ağrı algısı HBS'nun patofizyolojik mekanizmasında rol oynayabilir. Bir non-selektif opioid reseptör ligandı olan diprenorfin (11C) ile, 12 HBS hastasında ve kontrollerde opioid reseptörlere bağlanma derecesi ölçülmüş ve HBS hastalarındaki bağlanma, sendromun şiddeti ile korele bulunmuştur. Hastalığın şiddetli formunda endojenöz opioidlerin salımının en fazla olduğu da gösterilmiştir.⁷⁵

Demir

Farmakolojik tedavi verileri HBS'ndaki dopaminerjik anormalliği güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak demir eksikliği de sendromun kliniğinin ortaya çıkması ile en fazla ilişkili faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum ferritin konsantrasyonunun ölçümü ile tayin edilebilir.⁷⁶⁻⁷⁷ Çeşitli çalışmalar düşük serum ve özellikle de düşük BOS^{78,79} ferritin konsantrasyonu ile HBS arasında ilişki olduğunu göstermiştir.^{80,81}

Bir nöropatolojik çalışmada, dört hasta ve dört kontrolün beyinlerinden alınan nöromelanin hücreleri demir metabolizması için değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların beyinlerindeki nöromelanin hücrelerinde ferritin ve 'iki değerlikli-metal transporter-1' düşük bulunmuş ve demir eksikliği ile uyumlu olarak transferrin yüksek tespit edilmiştir.⁸²

Sirkadyen Belirtiler

Bazı deliller levodopa duyarlılığının geceleri en fazla olduğunu göstermektedir.⁸³ Sendromun subjektif belirtilerinin açık bir sirkadyen ritmi vardır⁸⁴⁻⁸⁶ ve melatonin sekresyonundaki değişiklikler, sirkadyen ritmin belirleyicisi olarak, HBS hastalarındaki duysal ve motor semptomların artışında önde gelen tek değişikliktir. Semptomların akşamları ve gece kötüleşmesinde melatoninin santral dopamin sekresyonunda yaptığı inhibitör etki rol oynar.⁸⁷

Tedavi

Primer tipinde tedavide ilk seçenek dopamin ya da dopamin agonistlerinin verilmesidir. Literatürde HBS tedavisinde dopaminerjik tedaviyi 80'li yılların ilk yarısında ilk olarak deneyip öneren bilim insanının bir Türk, değerli hocamız Şevket Akpınar olduğunu burada memnuniyetle belirtmek gerekir.⁸⁸ Prof. Dr. Şevket Akpınar'ın keşfi sadece yüzbinlerce hastanın tedavisini sağlamakla kalmamış, aynı zamanda hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında yeni ufuklar açmıştır. Henüz patofizyoloji tam olarak anlaşılammış olsa da bu sayede patofizyolojik anlamda birçok yeni bilgiye ulaşılmış, dopaminerjik sistem ayrıntılı olarak incelenmeye başlamıştır.

Çoğu olguda etkili olan dopaminerjik ajanların yanında, bazı hastalarda faydalı olduğu bildirilen başka medikal tedavi seçenekleri de vardır. İkincil tipte ise daha önce belirtildiği üzere, nedene yönelik tedavi gerekir (demir verilmesi, diabetin veya üreminin kontrol altına alınması gibi). Bu arada uykusuzluk nedeniyle yanlışlıkla verilebilecek bazı depresyon ilaçlarının, belirtileri daha da alevlendirip uykusuzluğu arttırabileceği de unutulmamalıdır.

Dopaminerjik tedaviler sırasında oluşabilecek iki önemli yan etki vardır. Bunlar 'augmentasyon' ve 'rebound'tur.

Augmentasyon HBS hastalarında dopaminerjik tedavi nedeniyle ortaya çıkar. Dopaminerjik tedaviye başladıktan sonra semptomların gün içerisinde tedavisiz durumdayken ortaya çıktığı saatten daha erken ortaya çıkması ya da semptomların şiddetinde artış ya da yakınmaların vücudun diğer bölümlerinin de başlaması şeklinde tanımlanır.⁸⁹ 'Augmentasyonun' tanımı için diğer iki kriter de geçerli olmasına rağmen semptomların erken ortaya çıkmaya başlaması en sık görülen ve en güvenilir kriterdir. Augmentasyonda kısa etkili dopaminerjik ajanların gece dozlarından sonra tedavi öncesi gece saatlerine sınırlı olan semptomlar ertesi gün öğleden sonra, ilacın vücuttan uzaklaşmasıyla birlikte ortaya çıkabilir. Karbidopa/Levodopa ile tek doz gece tedavilerinde ciddi bir problem olabilir. Bir çalışmada hastaların %31-%82'sinde gece dozu kullanımı sonrası ertesi gün öğleden sonra ve erken akşam saatlerinde semptomlarda artış ortaya çıkmıştır.⁹⁰

Augmentasyon en fazla şiddetli semptomları olan hastalarda görülür. Cinsiyet, ya da yaş ile ilişkili değildir. Semptomlar vücudun diğer bölümlerinde de ortaya çıkabilir ya da öncesine göre oldukça şiddetli olabilir.⁹¹ Şiddetli augmentasyon sıklıkla medikasyonu kesmekle kontrol altına alınabilir. Hafif formlarında, günün erken saatlerine doz eklenmesi faydalı olabilir.⁹² 'Augmentasyon' sıklıkla ilacın kesilmesiyle düzelir ve doz azaltılmasıyla da minimuma indirilebilir. Non-dopaminerjik ajanlar ve augmentasyon ile ilgili yayınlanmış çalışma yoktur.

Augmentasyon HBS hastalarında dopaminerjik tedavi ile ilişkili en ciddi problemdir ve bu hastaları tedavi eden tüm hekimlerin bu durumdan haberdar olmaları gerekmektedir. Klinik deneyimler ve tedavi çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, doz artışı HBS'nda ek bir tedavi problemi oluşturabilir.

Rebound, semptomların ilacın yarı ömrü ile uyumlu zamanda ortaya çıkmasıdır. Bu durum ilacın etkilerinin azalması ya da bitmesi ile ortaya çıkar. Sabahları uyandıktan sonra ortaya çıkar ve tedavisiz dönemdekine göre çok daha şiddetli semptomlar görülür.

Şimdiye kadar edinilen bilgiler ışığında HBS tedavisinde kullanılan başlıca medikasyonlardan aşağıdaki gibidir:

Levodopa

Levodopa HBS'nun gece semptomlarının tedavisinde etkilidir ve kontrollü çalışmalarda idiyopatik formda ve üremik hastalarda uykunun kalitesini subjektif ve objektif olarak artırdığı gösterilmiştir.⁹³⁻⁹⁶ Levodopa kısa etkili bir ilaçtır ve hafif düzeydeki ve semptomları aralıklarla ortaya çıkan, devamlılık göstermeyen hastalarda uygundur. Yavaş salınımlı Levodopa ve standart Levodopa kombinasyonu tek başına levodopa tedavisine göre üstündür.^{97,98} Levodopa etkisinin hızlı başladığı ve bittiği bilinmektedir.⁹⁹ Bu nedenle yan etkiler sık görülmektedir. levodopa + benserazid ile yapılan bir çalışmada hastaların %40'ında bir yıl içinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli 'augmentasyon' (Bkz. Ek Not-1) gelişmiştir.¹⁰⁰ Bulantı ve sersemlik hissi levodopa tedavisinin diğer minör yan etkileridir.

Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistlerinin birçoğunun etkinliği placebo kontrollü, çift-kör çalışmalarda gösterilmiştir. L-dopa tedavisinin uzun dönem yan etkileri nedeniyle, HBS tedavisinde ilk aşama olarak dopamin agonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Dopaminerjik yan etkiler (ör: hipotansiyon, bulantı) nedeniyle dopamin agonistleri düşük dozda başlanıp yavaş bir titrasyonla artırılmalıdır. En azından stabil bir doza ulaşıncaya kadar profilaksi amacıyla, 10-20 mg domperidon günde üç kez oral yoldan verilebilir.

Bromokriptin

Çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmayla HBS'nda etkinliği gösterilmiş ilk dopamin agonistidir. Ortalama 7.5 mg (maksimum 15 mg) gece tek doz olarak verilen Bromokriptin ile altı hastanın beşinde subjektif yakınmalarda azalma gösterilmiştir.

Pergolide

Pergolide'in HBS'nda etkinliği, yayınlanmış pek çok çalışmada gösterilmiştir. Trenkwalder ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, 0.1-0.75 mg doz aralığında Pergolide ile HBS semptomlarında ve uyku kalitesinde düzelmeye gösterilmiştir.¹⁰² 102.

Stiasny ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Pergolide'in tedavi edici etkilerinin 1 yıldan sonra stabil hale geldiği gösterilmiş ve bu durum polisomnografi ile doğrulanmıştır.¹⁰³ Bununla birlikte hastaların %18'i yan etkiler (sıklıkla bulantı) nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmış ve %27'sinde hafif düzeyde 'augmentasyon' gelişmiştir.

Piribedil

Mayıs 2001'de yayınlanmış bir çalışmada, 13 HBS hastası Piribedil ile tedavi edilmiş ve HBS ağırlık derecesi skalası ile (0-10) değerlendirilmişlerdir. 13 hastanın 11'inde (%85) subjektif semptomlarda düzelme olmuştur. HBS ağırlık derecesi skalası skorlarında %30 ile %100 arasında düzelmeler elde edilmiştir (ortalama %74,6).¹⁰⁴ Bu pilot çalışmanın verileri Piribedil'in HBS'nda etkili olduğunu yönündedir.

Cabergoline

En azından 65 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle mevcut olan en uzun etkili dopamin agonistidir. Bu Cabergoline'e günde tek doz ile 24 saatlik etkinlik avantajı sağlar. Bu uzun etki süresi 'augmentasyon' gelişme riskini de azaltır. L-dopa tedavisiyle 'augmentasyon' gelişmiş 9 hastaya, Cabergoline verilerek 12 hafta takip edilmiş ve 1-4 mg Cabergoline dozunda (gece tek doz) hastalarda uyku parametreleri ve HBS semptomlarında belirgin düzelme kaydedilmiştir.¹⁰⁵

Şubat 2007'de Trenkwalder ve ark. tarafından Levodopa ve Cabergoline'in karşılaştırılması amacıyla yeni bir çalışmada yapılmıştır. Augmentasyon ya da etkinliğin kaybolması nedeniyle tedaviyi bırakma oranı Levodopa'da Cabergoline'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰⁵

Pramipexol

Nonergo dopamin agonistidir. HBS semptomlarında ciddi düzelme sağlanmıştır. Efektif pramipexol dozu 0.375 mg/gün ve 0.75 mg/gün arasındadır. 2007'de yapılan 6 hafta süreli yeni bir çalışmada, ortalama 0.35 mg günlük dozda hastalarda plaseboya oranla belirgin iyileşme görülmüştür. Aynı çalışmada, 0.25, 0.50 ya da 0.75 mg, günde tek doz Pramipexol ile 12 haftada HBS semptomlarında belirgin düzelmeler elde edilmiştir.¹⁰⁶

Ropinirol

Nonergo dopamin agonistidir ve HBS'nda etkindir. Bu durum Saletu ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁰⁷ Etkin Ropinirol dozu günde tek veya iki kez olmak üzere 0.5-4 mg.'dir. 2007'de yapılan bir çalışmada Ropinirol'ün, HBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Giorgi ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları, 12 hafta süreli bir çalışmada 0,25-4 mg günde tek doz uygulanan Ropinirol ile HBS semptomları, uyku parametreleri ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler elde edilmiştir.¹⁰⁹

Opiyatlar

Opiyatlar bir tedavi seçeneği olarak Willis tarafından 1684'ün başlarında tanımlanmıştır.¹¹⁰ Bir çift-kör, randomize, çapraz çalışmada, Oxycodone 15.9 mg ortalama dozda duysal ve motor huzursuzluğu azaltmıştır ve sendromun gün içinde görülen semptomlarını düzeltmiştir. Bu çalışmada Oxycodone'un HBS tedavisinde etkin bulunduğu belirtilmiştir.¹¹¹ Opiyatlarla yapılan bir çift-kör çalışmada, Oxycodone'a göre daha düşük potensli olan düşük doz dextropropoxyphene kullanılmış ve Levodopaya göre daha az etkin olmasına karşın HBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹² Bağımlılık riski düşüktür. Nadir de olsa opiyatların kronik kullanımı ile uyku apnesinin ortaya çıkabileceği ya da var olan apnelerin artabileceği unutulmamalıdır.¹¹³

Gabapentin ve Diğer Antikonvülzanlar

Gabapentin'in ortalama 1855 mg/gün dozla yapılan kontrollü bir çalışmada HBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Daha sonra, ortalama 800 mg gabapentin ve ortalama 0.78 mg Ropinirol ile yapılan kontrollü bir karşılaştırma çalışmasında, bu ilaçların iyi tolere edildiği ve idiyopatik HBS'nun duysal semptomlarında etkili oldukları gösterilmiştir.¹¹⁵ Hemodiyaliz hastalarında 6 hafta süreyle her diyalizden sonra 200-300 mg Gabapentin verilmesiyle semptomlarda gerileme olduğu gözlenmiştir.¹¹⁶ HBS hastalarında Carbamazepine ile yapılan ilk kontrollü çalışmada, %50 oranında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.¹¹⁷ Antikonvülzanlardan Carbamazepine'in etkinliği daha sonra yapılan 174 hastalık çift-kör düzenekli bir çalışmada gösterilmiştir.¹¹⁸ 200 mg yavaş salımlı Levodopa, 600 mg yavaş salımlı Valproik Asit ile karşılaştırıldığında, her iki medikasyonun da etkili olduğu ve etkinliklerinde belirgin bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir.¹¹⁹

Benzodiyazepinler

Klonazepam, HBS hastalarıyla yapılan çeşitli çalışmalarda etkili bulunmuştur.¹²⁰⁻¹²³ Klonazepam (1 mg/gün) ve Temazepam'ın (30 mg/gün) karşılaştırıldığı, altı HBS hastasıyla yapılan çapraz bir çalışmada, her iki tedavi grubunda da benzer etkinlik düzeyleri elde edilmiş ve her ikisinin de HBS'nda etkin oldukları gösterilmiştir.^{124, 125}

Demir

Düşük serum ferritin konsantrasyonları (<50 µg/mL) HBS riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.^{126,127} HBS bulunan terminal dönemdeki böbrek hastalarıyla

yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz demir dekstran infüzyonu ile semptomlarda anlamlı fakat geçici bir azalma tespit edilmiştir.¹²⁸ Temmuz 2005'te yapılan bir çalışmada 10 HBS hastasına tek doz 1000 mg intravenöz demir infüzyonu uygulanmış ve iki hafta sonra hastaların yedisinde semptomlarda önemli oranda düzelme görülmüştür.¹²⁹

Kapsamlı Tedavi Önerileri

Farmakolojik bir tedaviye başlamadan önce, uyku hijyeni araştırılmalıdır ve HBS'nun semptomatik tedavisindeki bütün olası tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Ferritin düşükse oral yoldan demir preparatları uygulanmalıdır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)'nin^{130,131} tedavi klavuzlarında HBS tedavisinde ilk basamak olarak dopaminerjik ajanlar önerilmektedir. Bunu opioidler, antikonvülzanlar ve benzodiyazepinler takip eder. Antikonvülzanalardan Gabapentin, yüksek etkinliği nedeniyle ve benzodiyazepinlerden Klonazepam uzun yarı ömrü nedeniyle tercih edilebilir. Tedaviler semptomların sık görüldüğü saatlere eklenmelidir. Semptomlar gecenin geç saatleri yerine daha erken ortaya çıkıyorsa, aralıklı dozlar gerekebilir. Örneğin, saat 18.00, 21.00 ve gece yarısı ya da sabahın erken saatleri gibi. Ancak öncelikle tek gece dozları denenmelidir. Tiyatro, uçak yolculuğu ya da uzun süre oturma periyodlarının olduğu diğer aktivitelerle tetiklenen olaylarda, gün içinde intermittan dozlar faydalı olabilir.

Dopaminerjik Tedavi

Tedaviye mümkün olduğunca düşük dozla başlanılmalıdır. İntermittan HBS'nda Levodopa yeterli olabilir. Orta şiddette ya da şiddetli hastalıkta ya da gün içi semptomlarda ilk basamak tedavide bir dopamin agonisti kullanılmalıdır.

Titrasyon yavaşça yapılmalı ve dopaminerjik ajanlara bağlı gelişebilecek olası yan etkiler (bulantı, arteriyel hipotansiyon, sersemlik hali, baş ağrısı, gün içi uyuklamaları gibi) açısından dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik ilaçlarla tedavide, özellikle de Levodopa tedavisi sırasında 'augmentasyon' olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bir medikasyona başlandığında hastalar, gün içinde semptomlara ait erken bulgular olup olmadığı konusunda sorgulanmalıdır. Augmentasyonun devamlılık gösterdiği durumlarda dopaminerjik ajanın dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir.

Opiyatlar

Opiyatlar ikinci seçenек tedavi olarak görülür. Dopaminerjik ajanları tolere edemeyen hastalara opioidler ikinci seçenек tedavi olarak verilebilir. Opioidlerle tedavi edilen hastalarda sedasyon ya da uyku apnelerinde artış görülebilir. Hiç birinde 'augmentasyon' tespit edilmemiştir. Takip eden çalışmalarda bağımlılık ve tolerans düşük bulunmuştur.

Kombinasyon Tedavileri

Sadece olgu çalışmaları bulunmakla birlikte, sendromun çok şiddetli formları, dopaminerjik ajanlar ve bir opioid kombinasyonu ile etkili bir şekilde tedavi edilmiştir.

Kontrollü karşılaştırma çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, antikonvülzantlardan Gabapentin, etkinliği ve Carbamazepine'e göre daha iyi tolere edilmesinden dolayı tercih edilmektedir. Çalışmalar optimum fayda elde etmek için Gabapentin'in gereğinde 1800 ya da 2000 mg'a kadar artırılması gerektiğini göstermiştir. Bu dozlarda sedasyon ve sersemlik hissi gibi yan etkiler görülebilir. Düşük dozlarda (300-600 mg), çok az ya da hiç yan etki oluşmamaktadır. Benzodiyazepinler faydalı ek tedavilerdir.

Bir grup araştırmacı HBS tedavisi için bir algoritma geliştirmiştir.¹³² Bu algoritma şimdiye dek HBS tedavisine yönelik en kapsamlı ve kabul gören öneri metnidir ve detayları aşağıdadır:

İntermittan HBS

İntermittan HBS, HBS semptomlarının aralıklarla görülmesi şeklindedir. Rahatsız edici olduğunda tedavi gerektirir ancak günlük tedaviye gereksinim duyulacak kadar sık görülmez.

Nonfarmakolojik Yaklaşım

Nonfarmakolojik bir yaklaşım aşağıdakileri içerir:

- . Serum ferritin seviyesini tespit etmek. Serum ferritin seviyesi düşükse, demir replasmanı planlanmak (açıklamalarda I'e bakınız).
- . Sıkıntı yaratan semptomları azaltabilmek için, video oyunları ya da bulmaca gibi mental uyanıklık sağlayan aktiviteleri tavsiye etmek.
- . Kafein, nikotin ve alkollü içkilerden sakınmak.
- . Antidepresan, nöroleptik ajanlar, dopamin blokajı yapan metoklopromid gibi antiemetikler ya da sedasyon yapan antihistaminiklerin katkısı olabilir. (açıklamada II'e bakınız).

Açıklamalar

I. HBS demir eksikliğinin tek belirtisi olabileceğinden klinisyenler tüm HBS hastalarının serum demir seviyelerini tespit etmek zorundadırlar. Özellikle hikayede, menoraji, sık kan bağışlama, gastrointestinal kan kaybına neden olan patolojiler ya da medikasyonların kullanımı varsa ve yeni gelişmiş ya da kötüleşmiş semptomların varlığı durumlarında serum ferritinine bakılmalıdır. Serum ferritin konsantrasyonu spesifik laboratuvara göre anormal düzeydeyse (sıklıkla <20 µg/mL) ya da demir saturasyon yüzdesi düşükse, demir eksikliğinin nedeni araştırılmalıdır ve replasman tedavisine başlanmalıdır. Düşük serum ferritin konsantrasyonları (<50 µg/mL) HBS riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.^{126,127} Genel uygulama 325 mg Ferrum Sülfat ve emilimi artırması için 100-200 mg Vitamin C kombinasyonunun günde üç kez uygulanması şeklindeydir. Demir ampirik olarak başlanmamalıdır. Çünkü özellikle öncesinde tespit edilmemiş hemokromatozisi olan hastalarda demir yüklenmesine yol açabilir. Başlangıçta uygulanan 3-4 aylık kür sonrasında her 3-6 ayda bir, serum ferritin seviyesi 50 µg/mL ve demir saturasyon yüzdesi %20'nin üzerinde oluncaya kadar tekrarlayan demir uygulamalarına gereksinim duyulur. Sonrasında demir tedavisine devam edilmeyebilir, ancak takip eden serum ferritin ölçümleriyle, özellikle de HBS semptomları kötüyse, seviyenin düşmediğinden emin olmak gerekir. HBS, serum ferritin konsantrasyonundaki artışa, başlangıçta düşük de olsa, her zaman yanıt vermez.

II. Klinik deneyimler çoğu antidepresanın, bazen HBS'nun başlamasıyla bazen de kötüleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte eğer antidepresanların kullanımı gerekli görüldüyse semptomlar genellikle primer HBS ile aynı şekilde tedavi edilir. Alternatif olarak 'bupropion' akılda tutulmalıdır. Çünkü bu antidepresanın HBS'nu indükleme ya da kötüleştirme olasılığı düşüktür.¹³³

İntermittan HBS'nda Tedavi

Aşağıdaki medikasyonların aralıklarla uygulanması faydalı olabilir:

- . Karbidopa/Levodopa, 25 mg/100 mg, ya da kontrollü salınımlı (CR) formları, 25/100 mg tb (açıklama III'e bakınız).
- . Dopamin agonistleri (açıklama IV'e bakınız)
- . Propoksifen ya da kodein gibi düşük potensli opioidler, ya da tramadol gibi opioid agonistleri (açıklama V'e bakınız).

. Temazepam, Triazolam, Zolpidem ya da Zaleplon gibi benzodiyazepinler ya da benzodiazepin agonistleri (açıklama 6'ya bakınız).

III. Geceleri, yatma zamanı ya da gece uyanırken ani ortaya çıkan HBS semptomlarında ya da uçak yolculuğu, uzun süre araba kullanımı ya da tiyatro gibi spesifik aktivitelerle ilişkili HBS semptomlarında, Karbidopa/Levodopa 25/100mg (1/2-1 tb) kullanılabilir. Alternatif olarak kontrollü-salınımlı Karbidopa/Levodopa 25/100mg (1 tb) hastayı geceleri uyandıran HBS semptomları için yatmadan önce kullanılabilir. Kontrollü çalışmalar, her iki preparatın da HBS tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.^{134,135} Maksimum absorpsiyon için Levodopa'nın yüksek protein içeren yiyeceklerle birlikte alınmaması gerekmektedir.

Levodopa tedavisindeki problemler 'augmentasyon' ve 'rebound'u içerir. Günlük Levodopa alan hastaların %70'inden fazlasında 'augmentasyon' gelişir ve risk günde 200 mg ve üzerindeki dozlarda artar.¹³⁶ 'Augmentasyon' riskinin haftada üç defadan daha az kullanım gibi aralıklı kullanımlarla azaldığı öne sürülmektedir. Ancak bu durum kesin olarak kabul görmüş değildir. Hastalar 'augmentasyon' hakkında uyarılmalıdırlar. Çünkü hastalar HBS semptomlarında artma olunca ek doz kullanmakla rahatlayacaklarını düşünebilirler ve ek Levodopa dozları alımı 'augmentasyon'u daha belirgin hale getirebilir. Eğer 'augmentasyon' gelişmişse, ilaç kesilmeli ve yerine başka bir ajan kullanılmalıdır.

IV. Dopamin agonistlerinin etkisi genellikle aldıktan 90-120 dk sonra ortaya çıkar. Bu nedenle bu ajanlar semptomlar bir kez başladıktan sonra efektif olarak kullanılamaz. Doz şeması açıklama VII'de daha sonra tartışılacaktır.

V. Özellikle yatmadan önce düşük potensli opioid ya da opioid reseptör agonistlerinin intermittan kullanımı etkili olabilir. 100-200 mg propoksifen napsilat; 65-130 mg propoksifen hidroklorid; 30-60 mg kodein dozlarının asetaminofen'le kombine preparatları genellikle işe yarar. Ya da 50-100 mg tramadol yatmadan önce veya gece alınabilir. Konstipasyon ya da bulantı görülebilir.

VI. Özellikle psikofizyolojik insomni gibi HBS'na ek olarak uyku bozukluğu yapan başka bir neden de mevcutsa, benzodiyazepin ya da benzodiyazepin reseptör agonistlerinin uykudan önce aralıklı olarak kullanımı faydalı olabilir. Triazolam (0.125-0.5 mg), Zolpidem (5-10 mg) ya da Zaleplon (5-10 mg) gibi

kısa etkili ajanlar, HBS'na bağı uykuya dalma güçlüğü şeklindeki insomnide faydalı olabilir. Temazepam (15-30 mg) gibi orta etki süreli ajanlar, gecenin ilerleyen saatlerinde HBS'na bağı uykudan uyanmalarda faydalı olabilir.

Günlük HBS

Günlük HBS, sık ve günlük tedaviye gereksinim duyacak kadar huzursuzluk yaratan HBS olarak tanımlanır.

Nonfarmakolojik Strateji

Günlük HBS'nda nonfarmakolojik yaklaşımlar hafif HBS'ndaki ile aynıdır.

Günlük HBS'nda Tedavi

- . Dopamin agonistleri (açıklama VII'e bakınız)
- . Gabapentin (açıklama VIII'e bakınız)
- . Propoxyphene ya da Kodein gibi düşük potensli opioidler ya da Tramadol gibi opioid agonistleri (açıklama IX'a bakınız)

VII. Günlük HBS olan hastaların çoğunda dopamin agonistleri tercih edilir.^{137,138,139} Bu ajanlarda 'augmentasyon' Levodopa'ya göre daha az sıklıkta ortaya çıkar. Levodopa'nın aksine, çoğu hastada 'augmentasyon' sıklıkla, günün erken saatlerinde alınan ek dozlarla, en azından başlarda, kontrol altına alınabilir. Başka bir ilaca geçmek bir alternatiftir. Bulantı, hafif sersemlik hissi olabilir ve bu semptomlar sıklıkla 10-14 günde düzelir. Konstipasyon, insomni ve bacaklarda ödem daha az sıklıkta görülür ve tedavinin kesilmesiyle geriler. Hipersomni, Parkinson Hastalığı'ndaki kullanımlarına göre daha az sıklıkta ortaya çıkar.¹⁴⁰

VIII. Gabapentin daha hafif şiddetteki HBS'nda, ağrılı HBS'nda, ağrılı periferik nöropati ya da ilişkisiz bir ağrılı sendromla kombine olan HBS'nda ya da Parkinson Hastalığı veya demans gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili olan HBS'nda alternatif bir seçim olabilir. HBS semptomları sadece akşam saatlerinde ya da gece ortaya çıkıyorsa Gabapentin öğleden sonra geç saatlerde ve gece ya da yatmadan önce olmak üzere günde tek ya da iki kez uygulanmalıdır. Tedaviye 100-300 mg/gün dozda başlanmalıdır. Çünkü ilaç özellikle yaşlı hastalarda somnolans ve yürümede dengesizliğe neden olabilir. Kontrollü bir çalışmada etkinlik için ortalama 1300-1800 mg/gün doza gereksinim olduğu belirtilmiştir.¹⁴¹ Fakat pek çok hastada daha düşük dozlarda fayda sağlanabilir. Gabapentin başarısızsa ya da iyi tolere edilemiyorsa, bir dopamin agonisti, eğer daha önce denenmediyse, akılda tutulmalıdır.

IX. Düşük potensli opioidler bir alternatif olabilir (doz şeması için açıklama V'e bakınız). Düşük potensli opioidler başarısızsa, ve daha önce denenmediyse bir dopamin agonisti uygulanabilir.

Dirençli HBS

Dirençli HBS, bir dopamin agonisti kullanılan ve aşağıdaki sonuçların bir ya da daha fazlası ortaya çıkan günlük HBS olarak tanımlanır:

- Yeterli doza rağmen yeterli yanıt elde edilememesi
- Doz artışlarına rağmen zamanla yanıtın yetersiz hale gelmesi
- Tolere edilemeyen yan etkiler
- İlacın ek erken dozlarının kullanılmasına rağmen kontrol edilemeyen 'augmentasyon'.

Dirençli HBS'nda Tedavi

Dört farklı yaklaşım denenebilir.

- . Gabapentine geçmek (açıklama VIII'e bakınız)
- . Farklı bir dopamin agonistine geçmek (açıklama X'a bakınız)
- . Gabapentin, benzodiyazepin ya da bir opioid gibi ikinci bir ilaç eklenmesi (açıklama XI'e bakınız)
- . Yüksek potensli bir opioid ya da tramadol'e geçilmesi (açıklama XIII'e bakınız)

X. Genellikle bir dopamin agonisti ile yeterli yanıt alınamadıysa diğer bir agoniste karşı farklı yanıt elde edilebilir. Yan etki ve etkinlikler farklı olabilir ve bir ilaçla 'augmentasyon' gelişmesi diğer bir ilaçla da gelişmesi için kriter değildir.¹⁴² Eğer ikinci dopamin agonisti ile de 'augmentasyon' gelişmişse, farklı gruptan bir ajana geçmek gerekir.

XI. Benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımı bağımlılık yapabilir ancak bu ajanlar uygun olan hastalarda kullanılmalıdır (Daha önceki açıklamalardan VI, VIII, IX'a bakınız)

XII. Yüksek potensli opioidler HBS tedavisinde oldukça etkili olabilirler ve potansiyel tolerans ya da bağımlılık endişesi olsa da uygun hastalarda kullanılmalıdır. Doz artışı sık yapılmaz ve eğer madde kötüye kullanımı yoksa bağımlılık sık değildir. Bulantı ve kabızlık görülebilir. Oxycodone (5-15 mg), Hydrocodone (5-15 mg), Methadone (5-10 mg) ve Tramadol (50-100 mg) içeren ilaçlar kullanılabilir, ayrıca diğer eşdeğer opioidler de düşünülebilir. Opioidler semptomların görülme zamanına bağlı olarak günde bir ya da üç kez

kullanılabilirler. Kontrollü salınımlı opioid preparatları bazı hastalarda uygun olabilir.

Alternatif, Araştırma Aşamasında ve Gelecek İçin Umut Vaadeden Tedaviler

HBS'nda tedavi yöntemleri gelişmeye devam ettikçe, yeni bir ilaç ortaya çıkmakta ve eskisi daha az reçete edilir hale gelmektedir. Carbamazepine ve klonidin kontrollü çalışmalarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır¹⁴³, ancak klinik pratikte kullanımı sık değildir. Yeni potansiyel dopamin agonistlerinden cabergoline, 65 saatlik yarı ömründen dolayı teorik olarak daha nadir 'augmentasyon' geliştireceğinden oldukça ilgi çekmiştir.¹⁴⁴

ÇALIŞMA GEREÇLERİ VE YÖNTEM

Denekler

Çalışmanın hasta grubu Aralık 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (MÜTF) Nöroloji Polikliniği, MÜTF Fizik Tedavi Polikliniği, Mersin Toros Devlet Hastanesi Nöroloji Polikliniği ve Mersin Devlet Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve yöntem bölümünde belirtilen kriterlere uyan hastalardan oluşmaktaydı.

Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Etik Kurul Biriminden onay alındı. Çalışmamız Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından maddi anlamda desteklendi.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlendi:

1. UHBSÇG tarafından belirlenmiş ve giriş bölümünde yer alan HBS tanısı temel kriterlerinin tümünü dolduran, çalışmaya katılmaya gönüllü, 18 yaşından büyük hastalar

Dışlama Kriterleri ise aşağıdaki şekilde belirlendi:

1. Gebe ya da emzirme döneminde olan bayan hastalar
2. İlaç ve takiplerini düzenli yapamayacak derecede kognitif fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar
3. Dopaminerjik ilaçları kullanması, kullandığı diğer ilaçlar ve/veya başka hastalıkları bulunması nedeniyle kontrendike olan hastalar (Örneğin nöroleptik kullanan hastalar, ağır koroner hastalığı bulunan hastalar, psikotik hastalar)
4. On dokuz yaşından gün almamış hastalar
5. Rutin incelemelerde polinöropati, Vit-B12 eksikliği, demir eksikliği anemisi, kalsiyum ve magnezyum eksikliği saptanan, bu durumlarına yönelik uygun tedavi ile HBS'na ilişkin yakınmaları tamamen sonlanan hastalar
6. Beşinci maddede yer alan biyokimyasal anormallikleri bulunan ve bunlara yönelik uygun süre ve dozdaki tedavileri 01.05.2007 tarihine dek tamamlanamayacak hastalar

Altıncı madde kapsamına giren üç hasta mevcuttu. Bunlardan birinde Vit B-12 eksikliği ve ikisine de demir eksikliği saptandı ve çalışmaya alınmadılar.

Tüm bireyler çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri açısından ayrıntılı bir incelemeden geçirildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerini doldurmayan bireyler çalışmaya katılmaya davet edildiler ve tüm deneklere veya yakınlarına çalışmayla ilgili bilgi verilip, onayları alındı.

İlk aşamada UHBSÇG kriterlerinin temel alındığı giriş bölümünün temel kriterler başlığında belirtilen 4 standart tarama sorusu soruldu. Soruların tümüne 'evet' yanıtı veren bireyler HBS tanısı aldılar. Hastalarla direkt iletişimi içeren çalışmanın tanı aşamasından sonraki bölümlerini Dr. Özveren, Dr. Sevim ve Dr. Yalın yürüttüler. HBS tanı kriterlerini dolduran tüm deneklere demografik bilgileri içeren 11 soru soruldu. Ek olarak aşağıda yer alan beş ayrı standart soru formu uygulandı.

Çalışmamızda Kullanılan Formlar ve Formlarda Yer Alan Soruların İçeriği:

1. 26 sorudan oluşan I no'lu form: Sigara ve alkol alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar, beyin-omuriliğe ve diğer organlara ait hastalıklar, uyku alışkanlıkları, aile öyküsü, sağlık ve ruhsal durumları hakkında kendi görüşleri ve kadınlar için gebelikler ve menapoz.³
2. 11 sorudan oluşan II no'lu form: yakınmaların başlangıç tarihi ve seyri, kadınlarda gebelikle ilişkisi, kollarda benzer yakınmalar.³
3. 10 sorudan oluşan III no'lu form: 2001 yılında Hening ve ark. tarafından hazırlanan, geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş HBS ağırlık derecesi skalasının Türkçe'ye uyarlanmış şekli (Ek-1).¹⁹

Tüm deneklerin, hemogram, üre, kreatinin, ürik asit, ferritin, folik asit, vit B12 tetkikleri ve elektronöromiyografik (EMG) incelemeleri yapıldı ve testler sonucunda uygun olan hastalar çalışmada etkinlikleri karşılaştırılacak ilaçlardan randomize edilerek üç gruptan birine dahil edildiler. Sekiz hafta süre ile takip edildiler ve birinci haftada (II. ziyaret), dördüncü haftada (III. ziyaret) ve sekizinci haftada (IV. ziyaret) kontrollere çağırıldılar. Randomizasyon ve ilaç takipleri Dr. Sevim ve Dr. Yalın tarafından yapıldı. Birinci ziyarette ilacın nasıl, ne sıklıkta uygulanacağı konusunda hastalara birebir eğitim verildi. Sekiz haftalık süre boyunca hastalara tedavi sorunlarıyla ilgili olarak Dr. Sevim'le telefonla ulaşma ya da yüzyüze görüşme olanağı sağlandı. Çalışma ile ilgili sorunlarını aktaranlardan sorunları telefonda giderilemeyenler kontrol günleri dışında da hastaneye çağrılarak Dr. Sevim ve Dr. Yalın tarafından birlikte değerlendirildi. Dr. Özveren verilen droglara kördü ve her ziyarette hastalara UHBSÇG tarafından

belirlenen ağırlık derecesi skalasının Türkçeye uyarlanmış¹⁹ formunu uyguladı. İlaça bağlı belirgin yan etki gözlenen ve optimal ilaç dozu kullanmasına rağmen hiç yarar görmeyen ya da çok az fayda gören hastaların ilaç kullanımı sonlandırıldı. İlaçlarını düzenli ve önerildiği şekilde kullanmayan, kontrollerine gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Herhangi bir yakınma ya da bulgusu olmasına bakılmaksızın Cabergolin ve Pergolide kullanan gruba I. vizitte ve: tedavinin 4-8. haftaları arasında akciğer grafisi ve ekokardiyografi yapıldı. Ek olarak kardiyak ya da pulmoner sistemi ilgilendiren yakınma bildiren ve/veya buna ilişkin fizik muayene bulguları saptanan hastalara da hangi gruba dahil olduklarına bakılmaksızın ilaçların başlanma zamanından bağımsız olarak yakınmalarını bildirmelerinin ardından en kısa süre içinde akciğer grafisi ve ekokardiyografi yapıldı. Akciğer grafisi radyoloji uzmanları, ekokardiyografi ise kardiyoloji uzmanları tarafından değerlendirildi.

Elektronöromiyografi (EMG) Yöntemi

EMG incelemesinde; üst ekstremitelerde median sinir motor ve duysal, ve ulnar motor ve duysal iletileri incelendi. Median ve ulnar motor sinir ileti çalışmalarında sinirler bilek ve dirsek düzeyinden uyarılarak sırasıyla abductor pollicis brevis ve abductor digiti minimi kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi. Bilek-dirsek segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Median ve ulnar duysal sinir ileti çalışmalarında antidromik olarak ikinci ve beşinci parmaklardan duysal sinir aksiyon potansiyelleri kaydedildi ve hızlar ölçüldü. Alt ekstremitelerde tibial ve common peroneal motor sinirler ile sural duysal sinir incelendi. Tibial ve peroneal motor sinir ileti çalışmalarında sinirler bilek ve diz seviyesinden uyarılarak sırasıyla abductor hallucis ve extensor digitorum brevis kaslarından BKAP kaydedildi. Bilek-diz segmentinde motor ileti hızları ölçüldü. Antidromik olarak sural sinir aksiyon potansiyeli kaydedildi ve hızları hesaplandı.

Hemogram, Serum Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin, Üre, Kreatinin ve Ürik Asit Ölçüm Yöntemleri

Numuneler hemen santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve tüm ölçümler bekletilmeden çalışıldı. Serum vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışıldı. (Roche Diagnostic, Modular Analytics E170). Serum üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri sırasıyla üre az, kreatinaz ve ürik az yöntemlerine dayanan enzimatik kolorimetrik

metodlarla ölçüldü (Roche Diagnostic, Cobas Integra 800). EDTA'lı tüplere toplanan örneklerde tam kan ölçümleri otoanalizör kullanılarak gerçekleştirildi (Roche Diagnostic, Sysmex XT 2000i).

İstatistik Yöntem

Kategorik iki değişkenin düzeyleri arasındaki ilişkinin test edilmesi için ki-kare analizi, iki bağımsız oranın karşılaştırılmasında oranlara ait Z testi, üç farklı ilaç yöntemini sürekli değişkenler bakımından karşılaştırmak için ANOVA, farklı vizitlerde elde edilen puanlardaki iyileşmenin gruplara göre değişimini ortaya koymak amacı ile tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Tanıtıcı istatistikler için, ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmanın tarama aşamasında HBS tanısı alan ve ferritin düzeyi düşük bulunan iki hasta replasman tedavisi sonrası semptomlarının kaybolması, bir hasta Vit B-12 eksikliği saptanması ve HBS'na ilişkin yakınmalarının Vit B-12 tedavisi sonrası kaybolması, elektronöromiyografik tetkiklerde polinöropatisi olduğu saptanan iki hasta nöropatik ağrı tedavisi sonucu HBS semptomları kaybolması, bir hasta Parkinson hastalığı nedeniyle önceden dopaminerjik ilaçlardan kullanıyor durumda olması, iki hasta tedavi olmak istememesi ve bir hasta da tarlada çalıştığı ve kontrollere gelme sorunu olabileceğini bildirdiği için çalışmaya alınmadı.

Hastaların Genel ve Gruplara Göre Özellikleri

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 60 hasta [40 kadın (% 66.7), 20 erkek (%33.3)] çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 21'inde sekonder ve 39'unda da primer HBS bulunmaktaydı. Sekonder HBS düşünülen hastaların 11'i demir eksikliği anemisi, dördü Vit B-12 eksikliği, altısı da polinöropati (PNP) ile ilişkili bulundu. Cabergoline kullanan hastalardan 5/20 (%25)'sinde sekonder (ikisinde demir eksikliği, birinde Vit B-12 eksikliği, birinde diyabete bağlı PNP ve birinde de üremiye bağlı PNP), 15/20 (%75)'sinde primer HBS; Pergolide kullananlardan 6/20 (%30)'sinde sekonder (dördünde demir eksikliği, ikisinde Vit B-12 eksikliği), 14/20 (%70)'sinde primer HBS; Piribedil kullananlardan 10/20 (%50)'sinde sekonder (beşinde demir eksikliği, birinde Vit B-12 eksikliği, birinde diyabetik PNP, birinde üremik PNP, ikisinde de nedeni tespit edilemeyen PNP), 10/20 (%50)'sinde primer HBS bulunmaktaydı.

Her grupta toplam 20 hasta olmak üzere Cabergoline grubunda; 14 kadın (%70), 6 erkek (%30), Pergolide grubunda 14 kadın (%70), 6 erkek (%30) ve Piribedil grubunda 12 kadın (%60), 8 erkek (%40) bulunuyordu.

Yaş ortalamaları Cabergoline grubunda 50.05 [Standart Sapma (SS):10,08] yıl, Pergolide grubunda 50,2 (SS:8,8) yıl ve Piribedil grubunda 51,8 (SS:13,3) yıl olarak bulundu.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla: 0.97, 0.74, 0.72).

Cabergoline grubunda eğitim süresi 9,4(SS:4,9) yıl, Pergolide grubunda 8,8(SS:5,1) yıl ve Piribedil grubunda 9,3(SS:4,6) yıldır ve eğitim süreleri

açısından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.690). Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1. Hasta gruplarının demografik özellikleri

Değişken	GRUPLAR-Ortalama(SS)		
	Cabergoline	Pergolide	Piribedil
Yaş (yıl)	51,1(10,7)	50,3(9,6)	52,5(13,5)
Cins (K/E)	11/5	11/5	9/7
Eğitim süresi (yıl)	9,6(4,8)	8,6(5,4)	9,8(4,3)

Hastalardan 25’i ev hanımı (%41,7), 15’si emekli (%25), 10’u devlet memuru (16,7), biri işsiz (%1.7) ve dokuzu da diğer meslek sahipleriydi (%15). Meslek gruplarına göre ilaç grupları arasında anlamlı fark yoktu (p:0, 872).

Cabergoline grubunda aktif sigara kullanımı, 4/20 (%20), Pergolide grubunda 7/20 (%35) ve Piribedil grubunda 8/20 (%40) olarak bulundu. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p:0,007), ancak hasta sayısı bu anlamda istatistiksel olarak sağlıklı karşılaştırma yapmaya uygun değildi.

Her bir grupta günde ortalama 1 duble rakı ya da 2 kadeh şarap ya da 1 bira ve daha fazlasını tüketen hasta sayısı birdi.

Bütün gruplarda en sık kullanılan ilaçlar antidepresanlar, antihipertansifler ve antidiyabetikler idi. Gruplara göre dağılımı tablo-2’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. İlaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0, 442).

Tablo-2: Gruplarda ilaç kullanımı ve dağılımı

İLAÇ	GRUP (n%)			Toplam
	Cabergoline	Pergolide	Piribedil	
Kullanmıyor	7 (35%)	9 (45%)	7 (35%)	23 (38%)
Antidepresan	1 (5%)	3 (15%)	3 (15%)	7 (12%)
Antihipertansif	6 (30%)	5 (25%)	5 (25%)	16 (27%)
Antidiyabetik	1 (5%)	0 (0%)	3 (15%)	4 (7%)
Diğer	5(25%)	3 (15%)	2 (10%)	10 (17%)
Toplam	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	60 (%100)

Çalışmada kullanılan ilaçlardan Pergolide (0.4 mg ortalama dozda, 0.05 mg ile titre edilerek), Piribedil (100 mg ortalama dozda, 25 mg ile titre edilerek) ve Cabergoline (2 mg ortalama dozda, 0.5 mg ile titre edilerek), 20 kişilik gruplardan oluşan HBS hastalarına uygulandı. İstenilen dozlara ortalama 10 gün içerisinde ulaşıldı. Tedavi grupları etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 12'si yeterli fayda elde edilememesi, hasta uyumsuzluğu ve tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların gruplara dağılımı şu şekilde idi: Cabergoline grubundan bir hasta yeterli fayda görmediği için, iki hasta başağrısı nedeniyle, bir hasta uyku testinden sonra ilacı kullanmak istediğinden ilacı bıraktı. Pergolide grubundan 1 kişi yeterli fayda görmediği için, 1 kişi tedavi protokolüne uymadığı için, 1 kişi başağrısı nedeniyle ve 1 kişi de kalp kapağı hasarı yaptığı için Pergolide'in bazı ülkelerde yasaklandığını duyması üzerine; Piribedil grubundan 3 kişi yeterli fayda görmediği için, 1 kişi bacak ağrılarında artış olduğu için ilacı bıraktı.

Tedavi Başarısının Genel Değerlendirilmesi

Tedavinin başarısı I. vizite göre IV. vizitte UHBSÇG ağırlık derecesi skalası toplam skorunda %50'den fazla azalma olarak değerlendirildiğinde ve tedavi edilme girişiminde bulunulan tüm hastalar bu değerlendirmeye dahil edildiğinde; Cabergoline ile 13/20 (%65), Pergolide ile 11/20 (%55), Piribedil ile 8/20 (% 40) hastada başarı elde edildi. (Bkz. Tablo-3) Tedavi etme girişiminde bulunulan hastaların tümü göz önüne alınarak değerlendirildiğinde Cabergoline ve Pergolide Piribedil'e göre daha etkin bulunurken, Cabergoline ve Pergolide arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p değerleri sırasıyla 0,000; 0,034 ve 0,149)

Tablo-3: Gruplara göre başarı oranı

	GRUP (n%)			Toplam
	Cabergoline	Pergolide	Piribedil	
Başarılı	7 (35%)	9 (45%)	12 (60%)	28 (46,7%)
Başarısız	13 (65%)	11 (55%)	8 (40%)	32 (53,3%)

Toplam	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	60 (100%)
--------	-----------	-----------	-----------	-----------

Çalışmayı Tamamlayan Hastaların Verileri

Çalışmayı tamamlayabilen hasta grubu, 31 kadın (%64,6) ve 17 erkek (%35,4) olmak üzere toplam 48 kişiden oluşmaktaydı. Her grupta toplam 16 hasta olmak üzere Cabergoline grubunda 11 kadın (%68,8), 5 erkek (%31,3), Pergolide grubunda 11 kadın (%68,8), 5 erkek (%31,3) ve Piribedil grubunda 9 kadın (%56,3), 7 erkek (%43,8) bulunuyordu.

Çalışmayı tamamlayabilen hastalar göz önüne alındığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI) ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla: 0.861, 0.698, 0.626, 0.755).

Cabergoline grubunda I. ve IV. vizitlerde elde edilen UHBSÇGADS toplam skor ortalamaları sırasıyla 32,1 ve 7,2; Pergolide grubunda 30,2 ve 10,4; Piribedil grubunda da 28,2 ve 15,4 olarak bulundu. Buna göre I. vizitle karşılaştırıldığında IV. vizitin sonunda elde edilen toplam skor ortalamasında Cabergoline grubunda %75,9, Pergolide grubunda %67, Piribedil grubunda ise % 45 azalma görüldü. (Bkz. Tablo-4)

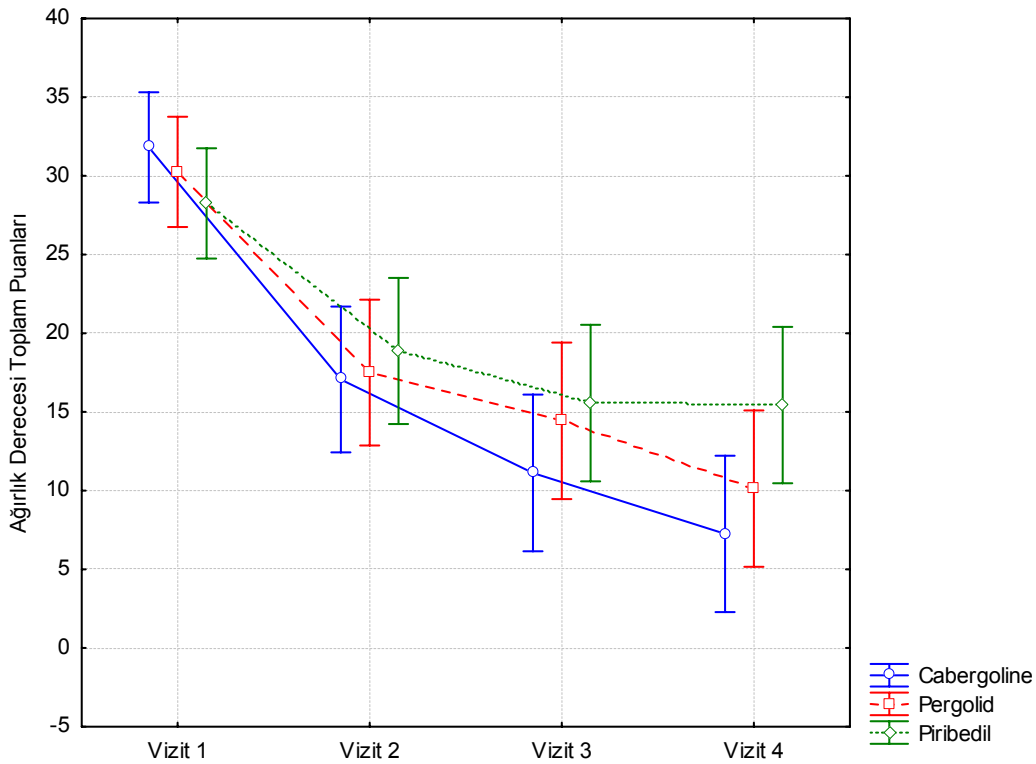
Tablo-4: IV. vizitte I. vizite göre görülen UHBSÇGADS puanlarının yüzde değişiminin gruplara göre ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation
cabergoline	16	0,759	0,294
pergolide	16	0,671	0,307
piribedil	16	0,450	0,305
Total	48	0,627	0,323

Tek tek değerlendirildiğinde hem Cabergoline, hem Pergolide hem de Piribedil gruplarında I. vizit ile IV. vizit arasındaki UHBSÇGADS ortalama skorları bakımından anlamlı farklılık bulundu (p değerleri sırası ile 0,000; 0,000 ve 0,000).

I. vizitle IV. vizit UHBSÇGADS ortalama skorlarındaki fark göz önüne alındığında gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.017$). Hem Cabergoline grubunda hem de Pergolid grubunda UHBSÇGADS ortalama skorlarındaki azalma Piribedil grubuna göre daha belirgindi ($p=0.006$ ve $p=0.045$). Cabergoline ile pergolide arasında bu anlamda fark görülmedi ($p=0.410$) (Bkz: Grafik-1)

Grafik-1: Tedavi gruplarında vizitlere göre UHBSÇGADS ortalama toplam puanlarındaki değişim



Gruplara Göre Yan Etkilerin Değerlendirilmesi:

Cabergoline grubundan dört hastada baş ağrısı (%20), iki hastada mide ağrısı (%10), bir hastada bulantı (%5), bir hastada kilo alma (iştah artışı) (%5), bir hastada ağız kuruluğu (%5), bir hastada konstipasyon (%5) görüldü. Baş ağrısı görülen hastalarından ikisi (%50) ilacı bıraktılar, diğer yan etkilerin görüldüğü hastalar semptomatik tedavilerle rahatlayarak çalışmayı tamamladılar. Cabergoline kullanan hastaların % 50'sinde (10/20) hiçbir yan etki görülmedi.

Pergolide grubundan beş hastada bulantı (%25), üç hastada baş ağrısı (%15) bir hastada sersemlik hissi (%5), bir hastada konstipasyon (%5) görüldü.

Sadece baş ağrısı görülen bir hasta ilacı bıraktı (%33,3), diğer yan etkilerin görüldüğü hastalar semptomatik tedavilerle rahatlayarak HBS tedavisine devam ettiler. Pergolide kullanan hastaların % 50'sinde (10/20) hiçbir yan etki görülmedi.

Piribedil grubundan yedi hastada bulantı (35%), iki hastada mide ağrısı (%10), bir hastada iştah artışı ve kilo alma (%5) görüldü. Bu hastaların hepsi semptomatik tedavilerle rahatlayarak HBS tedavisine devam ettiler. Piribedil kullanan hastaların %50 'sinde (10/20) hiçbir yan etki görülmedi.

Tüm gruplarda toplam 13 kişide bulantı görüldü ve domperidon kullanmak ve bazılarında titrasyonu yavaşlatmak gerekti. Domperidon ile rahatlayan hastalar ilaçlarına devam ettiler.

Tablo-5: Gruplara göre yan etki görülme oranı

	GRUPLAR (n%)			Toplam
	Cabergoline	Pergolide	Piribedil	
Bulantı	1 (5%)	5 (25%)	7(35%)	13(21,6%)
Mide ağrısı	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)	4(6,6%)
Baş ağrısı	4 (20%)	3 (15%)	0 (0%)	7 (35%)
Sersemlik	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (1,6%)
Kilo alma (iştah artışı)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (3,3%)
Ağız kuruluğu	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)
Kabızlık	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (3,3%)

Gözlenen yan etkiler ile gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,038$). Piribedil Cabergoline'e göre daha sık olarak bulantıya neden oldu ($p: 0,006$). Cabergolin Piribedil'e göre daha sık olarak başağrısına neden oldu ($p: 0,025$). Diğer yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullandığımız dopamin agonistlerinin üçünü de tedavide etkin bulduk. Şimdiye dek hasta grupları ile yapılan yayınlamış tüm çalışmalarda dopaminerjik droglar HBS tedavisinde etkin bulunmuştur. Ancak henüz dopaminerjik drogları birbiri ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda uzun etkili bir ergot dopamin agonisti olan 'Cabergoline'i hastaların %65'inde etkin bulduk. Cabergoline grubu üç grup içerisinde UHBSÇGADS skorlarında başlangıca göre en belirgin düzelmeyi sağlandığı gruptu. Cabergoline'i ortalama 2mg/gün dozda kullandık. Bir yıllık izlem periyodunda 85 HBS hastasıyla ortalama 2.2 mg/gün doz cabergoline uygulanarak yapılan bir çalışmada, HBS semptomlarında belirgin bir düzelmeye olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁵ Sonuçlar UHBSÇGADS ile değerlendirilmiş, semptomlarda %71.2 oranında iyileşme görülmüş ve Cabergoline'in HBS'nde etkili ve iyi tolere edilen bir medikasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızın sonunda başlangıca göre semptom skorlarında %77,7 oranında bir azalma saptadık. Benzer şekilde Cabergoline'le yapılan bir diğer çalışmada semptom skorlarında %66 oranında azalma saptanmıştır.¹⁴⁶

Benes ve ark bugüne kadar Cabergoline'le yapılmış en çok sayıda hastayı içeren (302 hasta) çalışmalarında Cabergoline'i etkin ve tolere edilebilir bulmuşlar, hastalarının sadece %5,6'sının ilaç yan etkileri nedeniyle çalışmayı bırakmak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir.¹⁴⁷ Bu çalışmada başağrısı görülme sıklığı ise %4,6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran çok daha yüksekti. Cabergoline kullanan hastalarımızın dördünde (%25) başağrısı ortaya çıktı ve bunlardan ikisi bu nedenle çalışmayı bırakmak zorunda kaldılar. Hasta sayımız az da olsa bu durumun dikkate değer olduğunu düşünüyoruz. Benes ve ark çalışmalarında 302 hastanın sadece dokuzunda (%3) oranında 'augmentasyon' bildirmişlerdir. Stiasny-Kolster ve ark.'nın yukarıda sözü edilen çalışmasında ise uzun dönem tedavi süresi boyunca, tedavi edilen 85 hastanın altısında hafif 'augmentasyon' görülmüştür.¹⁴⁵ Augmentasyonun diğer droglarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında daha nadir görülmesinin nedeninin uzun yarı ömrü olabileceği düşünülmektedir. Biz Cabergoline'le tedavi ettiğimiz 16 hastanın hiçbirinde 'augmentasyon'a rastlamadık. Ancak bu çalışmalarla

karşılaştırıldığında bizim hasta sayımızın daha az, hasta izlem süremizin daha kısa olması 'augmentasyon'a hiç rastlamamızın olası nedenleri olarak düşünülebilir.

Biz çalışmamızda Pergolide'i hastaların %60'ında etkin bulduk. Silber ve ark ortalama 0,23mg Pergolide'le 20 hasta üzerinde yaptıkları 2 yıl süren çalışmalarında, çalışmayı tamamlayabilen hastaların %45'inde semptomlarda tam ya da tama yakın, %50'sinde ise orta derecede azalma bildirmişlerdir.¹⁴⁸ Benzer şekilde daha yakın zamanda yapılan 100 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada (PEARLS) Pergolide'in HBS semptomlarının şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Sonuçlar UHBSÇGADS ile değerlendirilmiş ve Pergolide alan hastaların semptomlarında %68.1, plasebo grubunda ise %15.1 (p<0.001) oranında iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada Pergolid 0.25-0.75 mg. günlük dozlarda kullanılmış ve altı hafta sonra yapılan polisomnografik tetkiklerde uyku ve uyanıklık indekslerinde belirgin düzelmeler saptanmıştır (p<0.001). Bulantı ve başağrısı en sık görülen yan etkiler olarak bulunmuştur.¹⁴⁹ Bizim Pergolide ortalama dozumuz bu çalışmadakine benzer şekilde 0,4 mg'dı. Bu çalışmada ortalama UHBSÇGADS skorlarında %85,3 oranında azalma saptanırken bizim çalışmamızda bu oran %66,7 idi. Pergolide kullanan hastalarımızın %25'inde bulantı ve %15'inde ise başağrısı gözlemledik. Bulantı yakınması olan hastalarda dozu yavaş titre ettik ve Pergolide kullanımı öncesi Domperidon uyguladık. Bu şekilde hastaların beşi de Pergolide'i tolere edebildiler. Ancak bu grupta Pergolide kullanımı sonrası başağrısı gelişen üç hastadan biri bu nedenle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı. Silber ve ark çalışmalarında 5 hastalarının (%25) yan etkiler nedeniyle pergolide bırakmak zorunda kaldıklarını, bu yan etkilerin bulantı, sersemlik hali ve insomni olduğunu ve bir yıllık izlem sonunda hastalarının %27 kadarında augmentasyon geliştiğini belirtmişlerdir.¹⁴⁸

Pergolide ile yapılan tedavilerde, 4 mg.'ın üzerindeki dozlarda, tedavi ile ilişkili olarak kalpte valvuler fibrozis tarif edilmiştir.¹⁵⁰ Yeni yayınlanan toplum temelli bir kohort çalışmasında ergot türevi dopamin agonistlerinden Pergolide ve Cabergoline'in kalp kapaklarında 'regürjitasyon' riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁵¹ Ocak 2007'de yapılan bir çalışmada ergot türevi dopamin agonistlerinin valvuler kalp kapak hastalıklarının riskinde artış ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir.¹⁵² Çalışmamızda Cabergoline ve Pergolide grubundaki hastaların ilk görüşmede ve sekizinci hafta sonundaki son vizitte ekokardiyografi, posteroanterior akciğer grafisi ve elektrokardiyografi değerlendirmeleri yapılmış ve hiç birinde kardiyak valvuler ya da pulmoner fibrotik değişikliğe ilişkin bulguya rastlanmamıştır. Bu yorumu yaparken çalışmamız süresinin hastaları fibrozis açısından değerlendirmek için yetersiz olduğunu gözardı etmemek gerekir. Buna karşın şimdiye dek düşük dozda ergot türevi dopamin agonisti kullanımına bağlı olduğu bildirilen bir fibrozis olgusu yoktur. Ayrıca bizim çalışmamızda, diğer çalışmalarda ve çok büyük oranda günlük pratikte huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde kullanılan dopamin agonisti günlük dozları örneğin Parkinson Hastalığı'nda kullanılan dozlardan çok daha düşüktür. Bu nedenlerle huzursuz bacaklar sendromu açısından düşünüldüğünde ergot grubu dopamin agonistlerinin aksi kanıtlanan dek fibrozis açısından da güvenle kullanılabilceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda Piribedil'i de tedavide etkin bulduk. Mayıs 2001'de yayınlanan ve 13 HBS hastasının Piribedil'le tedavi edildiği çalışmada UHBSÇGADS skorlarında %30-%100 arasında olmak üzere ortalama %74,6 oranında azalma bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran % 45'ti. Piribedil kullanan hastalarımızın %35'inde bulantı oluştu, ancak Domperidon kullanımı ve doz ayarlamaları ile bu hastaların tümü Piribedil'i tolere ettiler.

Çalışmamızın birincil hedefi kullandığımız dopamin agonistlerini etkinlik, güvenilirlik ve yan etkiler açısından karşılaştırmaktı. Her üç drogu da tedavide etkin bulmakla beraber Cabergoline ve Pergolide'i Piribedil'e göre daha etkin bulduk.

Bulantı tüm hastalar için en sık görülen yan etkiydi ancak Domperidon kullanımı ve doz ayarlamaları ile tüm hastalarda tolere edilebildi. Piribedil'in Cabergoline'e göre bulantıya daha sık neden olduğunu saptadık. Başağrısı sadece ergot grubu agonist kullanan hastalarda ortaya çıkarken Piribedil kullanan hastaların hiçbirinde başağrısı gözlemedik. Başağrısı gelişen yedi hastanın üçü bu nedenle tedaviyi bırakmak zorunda kaldılar. Cabergoline'in Piribedil'e göre başağrısı gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığını saptadık. Bu anlamda Pergolide ve Piribedil arasında bir fark bulmamamızın nedeni hasta gruplarımızın sayısının azlığı olabilir.

Çalışmamız HBS tedavisinde dopamin agonistlerini karşılaştıran ilk çalışmadır ve şimdiye dek ortaya konmamış bilgilere ulaşılmasını sağlamıştır. Buna karşın çalışmamızın bazı zayıf yönleri de bulunmaktadır. Bu zayıf yönlerin bizce en önemlisi bugün için HBS tedavisinde dünyada en sık kullanılan Pramipexol ve Ropirinol gibi nonergot dopamin agonistlerinin çalışmamızda yer almamasıdır. Bu türde çalışmaları yapabilmek için üreticilerin daha fazla çalışmayı finanse etmeye istekli olması gerekmektedir. Özellikle aynı çalışmada farklı ilaçları karşılaştıran çalışmalar için ilaç endüstrisinin ilgili birimleri daha da isteksiz davranabilmektedir. Bu droglarla çalışmamızda yer alan drogları karşılaştıran yeni çalışmaların yararlı bilgilere ulaşılmasını sağlayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızın bir başka zayıf yönü her bir hasta grubunun birçok parametreyi değerlendirmek açısından yeterli olmakla beraber en azından bazı verilerin sağlıklı değerlendirilebilmesi açısından yetersiz sayıda olmasıdır. Ayrıca uzun dönem için güvenilirliğin ve yan etkilerin değerlendirilmesi açısından çalışmamızın süresi kısadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Cabergoline, Pergolide ve Piribedil huzursuz bacaklar sendromunun tedavisinde etkin ve güvenilir seçeneklerdir. Bununla birlikte Cabergoline ve Pergolide Piribedil'e göre tedavide daha etkindir.

Bulantı Piribedil ve Pergolid'le sık görülen ve iyi tolere edilen bir yan etkidir. Piribedil Cabergoline'e göre daha sık bulantıya neden olur.

Ergot türevi iki agonistle, yani Cabergoline ve Pergolide'le başağrısı ortaya çıkabilir ve hastaların bazıları bu nedenle tedaviyi bırakmak zorunda kalabilir. Cabergoline Piribedil'e göre daha sık olarak başağrısına yol açar.

Ergo türevi olmayan yeni kuşak dopamin agonistleriyle eski dopamin agonistlerini karşılaştıran uzun süreli çalışmalar yeni ve değerli bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ekblom K. Restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1945; **158** (suppl): 4–124.
2. S Sevim, O Doğu, H Kalegasi, M Aral, O Metin, H Çamdeviren Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:226-230
3. S. Sevim, O. Doğu, H. Çamdeviren, R. Bugdayci, T. Sasmaz, H Kalegasi, M. Aral, I. Helvacı Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey *Neurology* 2003; 61:1562-1569
4. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, Restless legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of health, International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnosis 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;4:101-119.
5. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):577-9.
6. 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**: 1064–68.
7. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 196–202.
8. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001; **46**: 17–19.
9. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; **61**: 1562–69.
10. Winkelmann J, Wetter TC, Collado –Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep.* 2000;23:597-602.

11. Winkelmann J, Wetter TC, Collado –Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000;23:597-602.
12. 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**: 92–95.
13. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; **52**: 297–302.
14. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; **10**: 634–42.
15. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; **4**: 101–19.
16. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; **4**: 101–19.
17. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000; **15**: 289–93.
18. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; **4**: 121–32.
19. Serhan Sevim, Okan Doğu, Handan Çamdeviren ve ark. Huzursuz Bacak Sendromu Prevalans Çalışması: Yöntem. *Nöroloji*. 2002;52-59
20. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; **52**: 297–302.

21. Claudia Trenkwalder, Walter Paulus, Arthur S Walters The restless legs syndrome *Lancet Neurol* 2005; 4: 465–75
22. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004; **56**: 803–07.
23. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994; **11**: 241–45.
24. Rajaram SS, Walters AS, England SJ, Mehta D, Nizam F. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep* 2004; **27**: 767–73.
25. Walters AS, Picchietti DL, Ehrenberg BL, Wagner ML. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol* 1994; **11**: 241–45.
27. 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**: 1000–07.
28. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002; **25**: 213–18.
29. Wagner M, Walters A, Fisher B. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adult restless legs syndrome patients. *Sleep* 2004; **27**: 1499–504.
30. American Sleep Disorders Association Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; **16**: 748–59.
31. Smith RC. The Babinski response and periodic limb movement disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; **4**: 233–34.
32. 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**: 61–65.
33. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988; **11**: 340–48.
34. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988; **11**: 340–48.

35. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; **13**: 324–29.
36. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998; **13**: 324–29.
37. Littner MR, Shepard JW. Recommendations for research into measurement and classification of sleep disordered breathing: gazing into the crystal ball. *Sleep* 1999; **22**: 665–66.
38. Kazenwadel J, Pollmacher T, Trenkwalder C, et al. New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). *Sleep* 1995; **18**: 689–97.
39. Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 52–54.
40. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 324–28.
41. 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**: 353–61.
42. 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**: 353–61.
43. Rijsman RM, De Weerd AW. Secondary periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 1999; **3**: 147–58.
44. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; **63**: 1065–69.
45. Manconi M, Govoni V, De Vito A, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; **63**: 1065–69.
46. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; **55**: 1115–21.

47. Walters AS, Wagner M, Hening WA. Periodic limb movements as the initial manifestation of restless legs syndrome triggered by lumbosacral radiculopathy. *Sleep* 1996; **19**: 825–26.
48. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;
49. Walters AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;
50. Winkelmann J, Wetter TC, Collado –Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000;23:597-602.
51. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; **52**: 297–302.
52. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; **69**: 1266–70.
53. Desautels A, Turecki G, Xiong L, Rochefort D, Montplaisir J, Rouleau GA. Mutational analysis of neurotensin in familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 2004; **19**: 90–94.
54. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005; **62**: 591–96.
55. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; **126**: 1485–92.
56. Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, et al. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004; **55**: 887–91.
57. Desautels A, Turecki G, Xiong L, Rochefort D, Montplaisir J, Rouleau GA. Mutational analysis of neurotensin in familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 2004; **19**: 90–94.

58. Abele M, Burk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001; **248**: 311–14.
59. Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; **51**: 1603–07.
60. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 876–85.
61. 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**: 154–58.
62. Wagner M, Walters A, Fisher B. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adult restless legs syndrome patients. *Sleep* 2004; **27**: 1499–504.
63. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; **14**: 141–45.
64. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 502–04.
66. Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, et al. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord* 2004; **19**: 1158–62.
67. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; **57**: 1307–09.
68. Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C. Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; **5**: 401–06.
69. Rijsman RM, Stam CJ, Weerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 2005; **116**: 204–10.
70. Schattschneider J, Bode A, Wasner G, Binder A, Deuschl G, Baron R. Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004; **251**: 977–82.

71. Schattschneider J, Bode A, Wasner G, Binder A, Deuschl G, Baron R. Idiopathic restless legs syndrome: abnormalities in central somatosensory processing. *J Neurol* 2004; **251**: 977–82.
72. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000; **55**: 1115–21.
73. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain* 2004; **127**: 773–82.
74. Hanna PA, Kumar S, Walters AS. Restless legs symptoms in a patient with above knee amputations: a case of phantom restless legs. *Clin Neuropharmacol* 2004; **27**: 87–89.
75. Von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 2005; **128**: 906–17.
76. Ekbom KA. Restless legs in blood donors. *Sven Lakartidn* 1956; **53**: 3098–103.
77. O’Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; **23**: 200–03.
78. 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.
79. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin, and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005; **14**: 43–47.
80. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med* 2002; **3**: 127–32.
81. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004; **5**: 231–35.
82. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; **62**: 1563–67.

83. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004; **27**: 669–73.
84. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; **14**: 102–10.
85. Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; **22**: 901–12.
86. Wetter TC, Collado-Seidel V, Oertel H, Uhr M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2002; **249**: 146–51.
87. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004; **55**: 372–80.
88. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol*. 1982 Nov;39(11):739.
89. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; **19**: 205–13.
90. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; **19**: 205–13.
91. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; **19**: 205–13.
92. Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004; **5**: 9–14.
93. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; **38**: 1845–48.
94. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; **18**: 681–88.

95. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996; **19**: 214–18.
96. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993; **16**: 717–23.
97. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; **52**: 285–90.
98. Saletu M, Anderer P, Hogl B, et al. Acute double-blind, placebocontrolled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2003; **110**: 611–26.
99. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohnen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999; **22**: 1073–81.
100. Trenkwalder C, Collado Seidel V, Kazenwadel J, et al. One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome? *Mov Disord* 2003; **18**: 1184–89.
101. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; **24**: 455–58.
102. Trenkwalder C, Wetter TC, , Hundermer HP et al Efficacy of Pergolidee in treatment of restless leg syndrome:the PEARLS Study *Neurology* 2004 Apr 27;62(8);1391-7
103. Stiasny k, Wetter TC, Winkelmann J, et al Long term effects of Pergolidee in the treatment of restless legs syndrome *Neurology* 2001 May 22;56(10):1399-402
104. St. Luke's Philippine Movement Disorders Center, St. Luke's Medical Center Mov Disord. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study 2001 May;16(3):579-81
105. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Hogl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohnen R. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: Results from a multi-center, randomized, active controlled trial *Mov Disord*. 2007 Feb 1;22(5):696-703

106. McCormack PL, Siddiqui MA Pramipexole: in restless legs syndrome CNS Drugs 2007;21(5):429-37
107. Saletu B, Gruber G, Saletu M, Brandstatter N, Hauer C, Prause W, Ritter , Saletu-Zyhlarz G. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 2000;41(4):181-9
108. Montagna P The treatment of restless legs syndrome *Neurol Sci.* 2007 Ocak;28, 1:61-6
109. Giorgi L, Ritchie SY, Kirsch JM Efficacy and tolerability of ropinirole in patients with restless legs syndrome and a baseline IRLS total score > or = 24 points--data from the ropinirole clinical trial programme. *Curr Med Res Opin*, 2006 Oct;22(10):1867-77
110. Willis T. *The London Practice of Physick.* London: Bassett and Croke, 1685.
59: 1573–79.
111. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized doubleblind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; **16:** 327–32.
112. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993; **16:** 717–23.
113. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001; **16:** 1105–09.
114. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Lave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;
- 115 Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; **48:** 82–86.

116. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 104–08.
117. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs: a controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; **25**: 323–24.
118. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;
119. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004; **251**: 579–83.
120. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984; **69**: 428–30.
121. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; **11**: 153–61.
- 385–92.
122. Peled R, Lavie P. Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; **50**: 1679–81.
123. 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**: 727–32.
124. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; **11**: 153–61.
125. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986; **9**:
126. 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**: 92–95.

127. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; **52**: 297–302.
128. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A doubleblind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 663–70.
129. Earley CJ, Heckler D, Allen RP Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome *sleep med.* 2005 Jul;6(4):301-5. Epub 2005 Apr 1
130. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiatti 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.
131. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, et al. 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**: 961–68.
132. Michael H. Silber, MBChB; Bruce L. Ehrenberg, MD, Richard P. Allen An Algorithm for the Management of restless legs Syndrome *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):919-922
133. Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movement disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:858-862.
134. Hening W, Allen R, Early C, Kushida C, Picchietyi D, Silber M. The treatment of restless legs sendrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep.* 1999;22:970-999.
135. Hening W, Allen R, Early C, Picchietyi D, Silber M. Restless legs syndrome Task Force of the Standarts of Practice Commitee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic teratment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep.* 2004;27:560-583.
136. Earley CJ. Allen RP, Pergolide and Carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep.* 1996;19:801-810

137. Hening W, Allen R, Early 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;22:970-999.
138. Hening W, Allen R, Early C, Picchietti D, Silber M. Restless legs syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2004;27:560-583.
139. Trenkwalder C, Garcia –Borreguero D, Montagna P, et al, TREAT RLS 1 (Therapy with Ropinirole; Efficacy And tolerability in RLS 1) Study group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:92-97.
140. Stiasny K, Moller JC, Oertel WH. Safety of Pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55:1589-1590.
141. Garcia- Borreguero D, Larrosa O, de la Lave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentine: a double blind, cross-over study. *Neurology*. 2002;59:1573-1579.
142. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep*. 2003;26:819-821.
143. Hening W, Allen R, Early 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;22:970-999.
144. Zucconi M, Oldani A, Castronova C, Ferini-Strambi L. Cabergoline is an effective single-drug treatment for restless legs syndrome: clinical and actigraphic evaluation. *Sleep*. 2003;26:815-818.
145. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 63: 2272–79.
146. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, Geisler P, Cassel W, Leroux M, Kohnen R, Stiasny-Kolster K. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1040-6. Epub 2006 Aug 23.
147. Benes H, Heinrich CR, Ueberall MA, Kohnen R. Long-term safety and efficacy of cabergoline for the treatment of idiopathic restless legs syndrome:

results from an open-label 6-month clinical trial *Sleep*. 2004 Jun 15;27(4):674-82

148. Silber MH, Shepard JW, Wisbey JA. Pergolide in the management of restless legs syndrome: an extended study *Sleep*. 1997 Oct;20(10):878-82.

149. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al. Efficacy of Pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004; **62**: 1391–97

150. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with Pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; **363**: 1179–83.

151. Shade R, Andersohn F, Suissa S, et al Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation NEJM.ORG 2007 Jan 4;356(1):29-38

152. Zanettini R, Antonini A, Gotto G Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease NEJM.ORG 2007 Jan 4;356(1):39-46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HBS	Huzursuz Bacaklar Sendromu
PBHB	Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu
UPBHB	Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu
UHBSÇG	Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu
UHBSÇGADS	Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Ağırlık Derecesi Skalası
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
MÜTF	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
EMG	Elektromiyografi
EKO	Ekokardiyografi
PNP	Polinöropati
PET	Positron Emission Tomography
SPECT	Single Photon Emission Tomography

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1	Hasta gruplarının demografik özellikleri
Tablo-2	Gruplarda ilaç kullanımı ve dağılımı
Tablo-3	Gruplara göre başarı oranı
Tablo-4	IV. vizitte I. vizite göre görülen UHBSÇGADS puanlarının yüzde değişiminin gruplara göre ortalamaları
Tablo-5	Gruplara göre yan etki görülme oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik-1: Tedavi gruplarında vizitlere göre UHBSÇGADS ortalama toplam puanlarındaki değişim

EKLER

Ek-1 : HBS Ağrılık Derecesi Skalasının Türkçe versiyonu ¹⁹

Son iki haftalık periyottaki deneyimlerinizi esas alarak soruları cevaplamanız gerekmektedir.

(1) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz için 4 üzerinden kaç puan verirsiniz?

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) İlimli

(0) Yok

(2) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü bacaklarınızı ve/veya kollarınızı hareket ettirme isteğiniz ne derecededir?

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) İlimli

(0) Yok

(3) Bacaklarınızı ve/veya kollarınızı hareket ettirdikten sonra ne kadar rahatlarsınız?

(4) Rahatlama yok

(3) Hafif rahatlama

(2) Orta derecede rahatlama

(1) Tam ya da tama yakın rahatlama

(0) HBS semptomu yok

(4) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü uykunuz ne derecede bozuluyor?

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) İlimli

(0) Yok

(5) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizden ötürü ortaya çıkan yorgunluk ve uykusuzluğunuz ne derecededir?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(6) Tüm yönleriyle düşündüğünüzde bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetlerinizin ağırlık derecesi nedir?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli
- (0) Yok

(7) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz haftada kaç gün olur?

- (4) Çok şiddetli (haftada 6-7 gün)
- (3) Şiddetli (haftada 4-5 gün)
- (2) Orta (haftada 2-3 gün)
- (1) İlimli (haftada 1 gün ya da daha az)
- (0) Yok

(8) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz ortalama olarak günün kaç saatinde vardır?

- (4) Çok şiddetli (günde 8 saat ya da daha fazla)
- (3) Şiddetli (günde 3-8 saat)
- (2) Orta (günde 1-3 saat)
- (1) İlimli (günde 1 saatten az)
- (0) Yok

(9) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz aile, ev, iş veya sosyal yaşamınızı ne derecede etkiliyor?

- (4) Çok şiddetli
- (3) Şiddetli
- (2) Orta
- (1) İlimli

(0) Yok

(10) Bacaklarındaki ve/veya kollarındaki şikayetleriniz ruhsal durumunuzu ne derecede etkiliyor? (örneğin bu yüzden ne derecede sinirli, üzgün, huzursuz veya saldırgan oluyorsunuz?)

(4) Çok şiddetli

(3) Şiddetli

(2) Orta

(1) İlimli

(0) Yok

Uluslararası HBS Çalışma Grubu Değerlendirme Skalası Huzursuz Bacaklar Sendromunun şiddetini belirlemek için geçerli ve güvenilir bir ölçektir.