

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Levent E. İNAN

KARBAMAZEPİN VE VALPROİK ASİT MONOTERAPİSİ ALAN
EPİLEPSİ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK SENDROMU
PREVELANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehtap KOCATÜRK

Ankara- 2011

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitim sürem boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam ve klinik şefi Doç.Dr.Levent Ertuğrul İNAN'a , tez çalışmaları sırasında değerli görüşleriyle bana destek olan tez danışmanım Doç.Dr. Gülnihal KUTLU'ya , eğitimimde katkıda bulunan şef yardımcılarımız Uzm. Dr. Beyhan GÖNÜLAL ve Uzm. Dr. Halil KARAGÖZ'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başasistan, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline; öğrenim hayatım ve asistanlık eğitimim boyunca, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşime tez çalışması sırasında beni sabır ve desteğiyle hiçbir zaman yalnız bırakmayan eşime ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
ÖNSÖZ.....	ii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	vi
ÖZET.....	vii
GENEL BİLGİLER.....	1
EPİLEPSİ	1
ANTI EPİLEPTİK TEDAVİ.....	5
HUZURSUZ BACAK SENDROMU.....	9
MATERYAL VE METHOD.....	21
SONUÇLAR.....	22
TARTIŞMA.....	25
KAYNAKLAR	29

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
KBZ	: Karbamazepin
VA	: Valproik asit
ILAE:	:Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
GABA	: Gamaaminobutirik asit
HBS	: Huzursuz bacak sendromu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
EFNS	: European Fedaration of Neurological Sciences
MDS	: Movement Disorder Society

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1 İlaç gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	22
Tablo 2 İlaç gruplarının eğitim düzeyleri dağılımı.....	22
Tablo 3 Son bir yılda nöbet varlığının ilaç gruplarına göre dağılımı.....	24

GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Bu nöbetler, epileptik özellikte olmalı ve bilinen bir nedenle tetiklenmemiş (unprovake) olmalıdır. Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalıktır. İnme ve demansı takiben en sık görülen üçüncü nörolojik hastalıktır. Dünya çapında 45 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. İnsanların yaklaşık %3'ü yaşamlarının bir bölümünde epileptik nöbet geçirmektedir.

Epilepsi hastalığının tedavisinin temeli antiepileptik ilaçlardır (AEİ). Antiepileptik ilaçlar epileptik nöbetleri baskılar, ortaya çıkmasını engeller, ancak epilepsiye yol açan nedeni düzeltemez, progresyona etkisi yoktur. Antiepileptik ilaçların 150 yıllık tarihleri boyunca epilepsi dışı endikasyonlar nedeniyle kullanımı siktir. Bu endikasyonlar içinde en sık olanı ağrı ile ilişkili (migren ve nöropatik ağrı) olanlar ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olanlardır.

Bu çalışmada karbamazepin ve valproat monoterapisi alan epilepsi hastalarında huzursuz bacak sendromu sıklığı araştırıldı ve genel populasyon ile kıyaslandı. Karbamazepin ve valproat tedavisi huzursuz bacak sendromunun semptomatik tedavisinde önerilen ilaçlardandır. Ancak konu ile alakalı literetür bilgisi sınırlıdır ve geçmiş tarihe dayanmaktadır. Biz bu çalışmamızda karbamazepinin ve valproatın huzursuz bacak sendromu semptomlarına iyi geldiğini dolaylı olarak göstermek istedik.

ÖZET

Huzursuz bacak sendromu sık görülen sensorimotor bir bozukluktur. HBS özellikle gece ve istirahatte olan bacağın derinlerinde hissedilen rahatsız edici, huzur bozucu bir hisle karakterizedir¹. Bu paresteziye bacaklarda karşı konulamaz hareket ettirme dürtüsü (akatizi) eşlik eder. HBS yaşam kalitesini bozar. Uykusuzluk HBS 'nin en önemli komplikasyonudur. Ayrıca HBS hastalarında yorgunluk, dikkat eksikliği, unutkanlık, depresyon, anksiyete ve kardiyovasküler risk oranı artmıştır^{2,3}. Buna rağmen HBS' nin tanısı çoğu zaman atlanır veya gecikir hatta tanı konulan hastalarda çoğu zaman yanlış tedavi edilir.

HBS'nin prevalansı tartışmalıdır. Huzur bacak sendromunu tanımlayan Karl-Axel Ekbom prevalansı %5,2 olarak bildirmiş⁴. Bu dönemden sonra HBS' nin prevalansı hakkında bir çok çalışma yapılmış ve %2,5 ile %15 arasında olduğu bildirilmiştir⁵. Bu çalışmada karbamazepin ve valproat monoterapisi alan epilepsi hastalarında huzursuz bacak sendromu sıklığı araştırıldı ve genel populasyon ile kıyaslandı. 92 epilepsi hastası üzerinde yapılan çalışmamızda hastaların %2,2 (n:2) sinde HBS tanısı konuldu. Bu durum KBZ ve VA nın HBS semptomlarını tedavi etmede dolaylı bir kanıt olarak yorumlanmıştır

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİ

Epilepsi antik çağlardan beri bilinmektedir, ancak epilepsinin beyindeki bir bozukluktan kaynaklanan bir hastalık olduğu ilk kez Hipokrat tarafından söylenmiştir. Epilepsi kelimesi bilinmeyen güçler tarafından kasılmaların oluşması anlamına gelen yunanca bir kelimedenden türetilmiştir. Epilepsinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan kişi ingiliz nöroloğu J.H.Jackson'dur^{6,7}. Bugünkü tanımına çok yakın bir nöbet tanımı yapmış ve bir nöbetin kliniğini nöbetin başlangıç anından itibaren tanımlamıştır.

Epileptik nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici bulgu ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır⁸. Epileptik nöbet kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur. Genellikle bitişi post-iktal dönem semptomları nedeniyle başlangıcı kadar kesin belirlenemeyebilir. Nöbetin klinik görünümünü anormal epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler belirler⁹.

Epilepsi ise tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Bu nöbetler, epileptik özellikte olmalı ve bilinen bir nedenle tetiklenmemiş (unprovake) olmalıdır. Epilepsi homojen bir hastalık değildir, daha çok ortak özelliği nöbete yatkınlık olan bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır¹⁰. Tanım itibari ile her epilepsi hastasının nöbeti olur ancak her nöbeti olan epilepsi hastasıdır denilemez¹¹. Yukarıda belirtildiği gibi epilepside nöbetler tetiklenmemiş (unprovake) olmalıdır. Tetiklenmiş nöbetlere (provake) semptomatik nöbet de denilir. Bu durum santral sinir sisteminde (SSS) akut bir hasarın varlığını veya sistemik metabolik bozukluk (hipoglisemi gibi) varlığını düşündürür. Semptomatik nöbetle tetikleyici olay arasındaki süre kısa olmalıdır. Semptomatik nöbetler her yaşta olabilir ancak bebeklik çağda ve yaşamın ileri yaşlarında daha sık olur. Yetişkin çağında en sık neden serebrovasküler olay, ilaç ve alkol çekilmesi, SSS tümörü ve enfeksiyonu denilebilir¹².

Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalıktır. İnme ve demansı takiben en sık görülen üçüncü nörolojik hastalıktır¹³. Amerika’da yapılan çalışmalarda tek unprovake nöbetin yıllık insidansı 57-63/100 000 olarak , epilepsinin yıllık insidansı ise 46-48/100 000 olarak bildirilmiştir. Bebeklerde ve 60 yaşın üstündeki kişilerde sıklığı daha çoktur . Prevelansı 5-8/1000 olarak bildirilmiştir^{14,15}. Dünya çapında 45 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir¹⁶. İnsanların yaklaşık %3’ü yaşamlarının bir bölümünde epilepsi hastası olur¹⁰. Erişkin dönemde yeni başlayan nöbetlerin %70’i fokal nöbettir. Vakaların çoğunluğunda (%62) neden bilinmez. Geri kalan kısmı inme (%9), kafa travması (%9), alkol, yaşlı nüfusta en sık neden serebrovasküler hastalıklar olduğu halde, 65 yaşın üzerindeki %25-40 hastanın nedeni bilinemez¹².

Epileptik nöbet geçiren bir hastayı değerlendirirken ilk yapılması gerekenlerden biri nöbetin tipini ve mümkünse hangi epileptik sendroma uyduğunu saptamak olmalıdır. Epileptik nöbetlerin sınıflamasında 1981 ‘de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILEA) tarafından yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır¹⁷. 2001 yılında ILEA yeni bir nöbet sınıflandırma şeması önermiştir¹⁸. Ancak bu sınıflandırma henüz kabul edilmemiştir ve klinik kullanımı pratik değildir. Bu denemle biz çalışmamızda 1981 yılındaki nöbet sınıflandırmasını kullanacağız.

Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE, 1981)

I- Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması

A- Basit parsiyel nöbetler

1. Motor bulgular gözlenen nöbetler

- a) yayılım olmayan motor nöbetler
- b) yayılım gösteren motor nöbetler
- c) Versif
- d) Postural
- e) Fonatuvar

2. Somatosensöriyal veya özel duysal belirtilerle giden nöbetler

- a) Somatosensöriyal
- b) Görsel
- c) İşitsel
- d) Koku
- e) Tat
- f) Vertiginöz

3. Otonomik belirti ve bulgularla olan nöbetler

4. Psişik belirtilerle giden nöbetler

- a) Disfazik
- b) Dismnezik
- c) Bilişsel
- d) Affektif
- e) İllüzyonlar
- f) Yapılanmış halüsinasyonlar

B- Kompleks parsiyel nöbetler

1- Basit parsiyel başlangıçlı nöbetler

- a) Basit parsiyel özellikler görünen
- b) Otomatizmalarla birlikte

2- Başlangıçta bilinç değişikliği olan nöbetler

- a) Sadece bilinç değişikliği varlığı
- b) Otomatizmalarla birlikte

C- Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler

- 1- Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
- 2- Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
- 3- Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi

II- Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması

A-Absans nöbetler

1. Tipik absans

- a) Sadece bilinç kaybı ile
- b) Hafif klonik atımlar ile birlikte
- c) tonus kaybı ile birlikte
- d) Tonik kasılma ile birlikte
- e) Otomatizmalarla birlikte
- f) Otonomik semptom ve bulgular ile birlikte

2. Atipik absans

B- Myoklonik Nöbetler

C- Klonik Nöbetler

D- Tonik Nöbetler

E-Tonik Klonik Nöbetler

F- Atonik Nöbetler

III-Sınıflandırılmayan Nöbetler

ANTIPILEPTİK İLAÇ TEDAVİSİ

Epilepsi hastalığının tedavisinin temeli antiepileptik ilaçlardır (AEİ). Antiepileptik ilaçlar epileptik nöbetleri baskılar, ortaya çıkmasını engeller, ancak epilepsiye yol açan nedeni düzeltemez, progresyona etkisi yoktur¹⁹. İlk kez 1857 yılında Charles Locock potasyum bromürün nöbetleri baskılamada etkin olduğunu belirtmesi ile ilk antiepileptik ilaç ortaya çıkmıştır. Bu tarihten sonra özellikle son 50 yılda olmak üzere yirmiden fazla antiepileptik ortaya çıkmıştır²⁰. Antiepileptik ilaçlar geniş ve dar spektrumlu olmak üzere ikiye ayrılabilir. Geniş spektrumlu olanlar nöbet veya sendrom tipine bakılmaksızın etkili olan ilaçlardır. Bunlar valproat, lamotrijin, topiramet, levetresetam, zonisamid'tir. Dar spektrumlu olanlar karmazepin, fenitoin, gabapentin, tiagabin, okskarbazepin, pregabalindir. Bu dar spekturumlu olanlar lokalizasyon ilişkili epilepsilerde kullanılmalıdır¹⁶. Yeni tanı epilepsi hastaların yarısı ilk antiepileptiğe iyi cevap verir. İkinci veya üçüncü ilacı aldıktan sonra hastaların üçte ikisi nöbetsiz olur²¹.

Karbamazepin ve valproat sık kullanılan antiepileptik ilaçlardandır.

Karbamazepin

Karbamazepinin ilk klinik çalışması 1950'lerde yapılmıştır. Yeni bir antipsikotik ilaç aranırken bulunmuş olup antiepileptik özelliğinin tesadüfen farkına varılmıştır. Trisiklik yapıdadır. Jeneralize olsun olmasın basit ve kompleks parsiyel epilepsilerin tedavisinde kullanılır. Primer jeneralize nöbetlerden absans ve miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkisizdir. Bipolar afektif bozukluk ve bazı ağrı sendromlarında da etkilidir. Suda çözülmeyen bir yapısı olduğu için sadece oral olarak verilebilir. Çok stabil yapısı olmadığı için ilacın saklama koşulları önemlidir. Nemli ve sıcak ortamda tutulan karbamazepinin oral biyoyararlılığı %50 düşer²². Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pre- ve post sinaptik membranı stabilize eder. Bu etkiyi voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke ederek yapar. Epileptik aktivitenin bir özelliği olan uzamış yüksek hızda aksiyon potansiyeli tekrarlamalarını azaltır²³. Bu etki dışında NMDA reseptör ilişkili Na ve Ca'un hücre içine

girişini engellediği düşünülüyor. Ayrıca karbamazepin pürin, monoamin ve asetil kolin reseptörlerine de etki ettiği düşünülmektedir²⁴. Oral alımı takiben ilacın %75-85'i emilir. Emilimi yavaş ve değişken olup kişiler arası ve formülasyonlar arası farklılık gösterebilir. Aç veya tok alınmasının belirgin bir farklılığı yoktur. Alındıktan sonra 4-8 saatte tepe noktasına ulaşır. İlacın %75-85'i plazma proteinlerine bağlanır. Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu plazmadakinin %17-31'i kadardır. Tükürük seviyesi serum serbest seviyesi ile uyumludur ve ilaç konsantrasyonunu ölçmede faydalı bir yöntemdir. Karaciğerde metabolize olur. Önce karbamazepin 10,11-epokside dönüştürülür sonra hidrolize uğrayarak karbamazepin 10,11-trans-dihidrodiolü dönüştürülür. Karbamazepinin %1'inden daha azı idrardan değişmeden atılır. Kendi metabolizmasını arttırdığı için tedavinin ilk birkaç haftasında plazma yarı ömrü yarıya düşer. Genelde bir ay içerisinde bu otoindüksiyon tamamlanır. Otoindüksiyon bittikten sonra ilaç dozu değişimini takiben üç gün içerisinde yeni plazma kararlılık seviyesine ulaşılır. Kararlılık seviyesinde epoksit konsantrasyonu ile karbamazepin konsantrasyonunun yarısı kadardır. Epoksidlerin antiepileptik özelliği vardır ve yan etki profiline katkıda bulunurlar. Bu yüzden epoksid seviyesinin de ölçülmesi faydalıdır. Gastrointestinal hastalıklarda emilim etkileneceği için serum seviyesi takip edilmelidir. Ciddi karaciğer hastalığı varlığında farmakokinetiği bozulur, doz azaltılması gerekir. Orta derecede bir karaciğer hastalığından minimal etkilenir. Renal hastalıklar ve dializin karbamazepin kinetiğine etkisi yoktur. Kalp yetmezliği hem emilimi hem de metabolizasyonunu yavaşlatır. Antidiüretik etkisi kalp yetmezliğini kötüleştirir²².

Karbamazepin güçlü bir hepatik enzim indükleyicisidir ve enzim indüksiyonundan etkilenir. Valproat, lamotrijin, topiramet gibi antiepileptiklerle, oral kontraseptif ve varfarin gibi ilaçların metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeylerinde azalmaya yol açar. Fenitoin ve fenobarbitürat ile kullanıldığında kendi seviyesi düşer.

Karbamazepinin yan etkisi genellikle tedavinin başlangıcında veya dozu çok yüksek olunca ortaya çıkar. Düzenli bir rejim oluştuktan sonra yan etki görünmesi az rastlanılan bir durumdur. Tedavinin başında en sık görülen yan etki sedasyon, baş ağrısı, diplopi, dizziness ve ataksidir. Bu yan etkiler dozu yavaş titre etmekle önlenir. Doz çok yüksek olduğu zaman tipik yan etki ataksi, dizziness ve bulanık görmedir. Bu geri dönüşümlü nörotoksik etkiler kombine ilaç alanlarda ve yaşlılarda daha siktir. Asteriksis ve distoni seyrek görülür. Atipik absans, tonik ve miyoklonik nöbetleri artırabilir, Landau-Kleffner senromunda afaziyi kötüleştirir. Bilişsel fonksiyona ve davranışa hafif etkisi vardır. Klinikte çok karşılaşılan

yavaşlama ve hafıza bozuklukları ile karbamazepin tedavisi arasında neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Rapor edilen yan etki sıklığı %30-50 arasında değişmektedir ancak bunların %5 inde ilaç tedavisini sonlandıracak kadar ciddidir. Şiddetli cilt reaksiyonu çok seyrek. Karbamazepin alanların %5-10'unda karaciğer enzimleri yükselir bu durumun çoğu zaman klinik önemi yoktur. Nadir olarak tedavi sırasında da ciddi kemik iliği baskılanması görülebilir. Geçici hafif lökopeni tedavinin başlangıcında %10 vakada görülür ve tedaviye devam edildiğinde genelde 4 ayda kendiliğinden düzelir. Dolaşımdaki hipofiz ve seks hormonlarına etkisi vardır. Serbest kortizol seviyesini yükseltirken serbest testosteron seviyesini azaltır. T4 seviyesini azaltırken diğer troid hormonlarına etkisi olmaz. Oral kontraseptifte bulunan östrojenin metabolizmasını hızlandırır ve böylece kontraseptif yetmezliğine yol açabilir. Hafif hipokalemi ve vit D seviyesini azaltığı bildirilmiştir ancak belirgin osteomalazi görülmemiştir. Karbamazepin tedavisinin geç komplikasyonlarından bir tanesinde özellikle yaşlı ve kalp yetmezliği olarak bireylerde hiponatremi yapmasıdır. Sıçanlarda kanserojenik olduğu gösterilmiştir ancak insanda böyle bir etkisi bilinmemektedir²². Karbamazepinin yetişkinlerdeki idame dozu 400-1600 mg arasındadır. Bölünmüş dozlar halinde verilir. Değişkenlik olmakla birlikte tedavi edici plazma konsantrasyonu 6-12 microgr/ml olduğu bildirilmiştir. SSS' ne atfedilen yan etkilerine genelde 9 microgr/ml den sonra sık rastlanılır²⁴.

Valproik asit

İlk kez 1882'de sentezlenmiştir ve organik çözücü olarak kullanılmıştır. Antiepileptik özelliği yeni antiepileptik ilaç arayışı için deney yapılırken tesadüfi keşfedilmiştir. Avrupada 1960 ların başında lisans almıştır. Valproik asit karboksilik asitin basit dallı zincirli halidir. Yapı olarak endojen yağ asitlerine benzer²⁵.

Etki mekanizması kesin bilinmemektedir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda valproik asit nöronlarda depolarizasyonla tetiklenen uzamış tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin oluşmasını engellemektedir. Bu özelliği fenitoin ve karbamazepininkine benzer. Bu etkiyi voltaj değişimi ile aktive olan Na kanallarının tekrar aktive olabilecek duruma geçmesi için geçen zamanı uzatarak yapar. Yani Na kanallarının relatif refraktör periyodunu uzatarak ardı ardına aksiyon potansiyeli oluşmasını engeller. Böylelikle membran stabilizasyonu sağlanmış olur. Daha yüksek dozlarda etosüksimide benzer şekilde T akımı (T currents) denilen düşük eşik değerli Ca akımını azaltır. Diğer potansiyen antiepileptik etkisi GABA metabolizması ile

ilişkilidir. GABA yı sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz enzimini stimüle eder ve GABA yı yıkan , GABA transaminaz, suksinit semialdehit dehidrogenezi, inhibe eder²⁶.

Oral alımı takiben hızlı ve tam olarak emilir. Tepe plazma seviyesine, alındıktan 1-4 saat sonra çıkar .Ancak bu durum eğer yemeklerle beraber alınır veya enterik kaplı formülasyon kullanılırsa uzayabilir. Valproik asit %90 plazma proteinlerine bağlanır. BOS'taki seviyesi plazmadaki serbest seviyesi ile orantılıdır. Büyük kısmı (%95) hepatik metabolizmaya uğrar, %5 i idrardan değişmeden atılır. Yarı ömrü 15 saattir ancak diğer antiepileptikler ile kombine kullanıldığında yarı ömrü azalır. Plazma terapatik aralığı 300-700 micromol/litre dir.

Erişkinlerde doz 500-3000 mg, çocuklarda 10-40 mg/kg dır. Fenitoin, fenobarbiturat ve karbamazepin valproatın hepatik metabolizmasını artırır. Beraber kullanıldığında plazma seviyesi % 50 azalır. Antiasitler, adriamisin, cisplatin valproatın emilimini bozar. Naproksen ve salisilatlar valproatın albumine bağlanmasını engelleyerek plazma serbest seviyesini artırır ve toksisitesine neden olurlar. Valproik asit hepatik enzimleri inhibe ettiği için diazepam, lamotrijin, fenitoin, fenobarbiturat, karbamazepin seviyelerini artırır. Özellikle kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin (Nimotop) seviyesini iki katına çıkarır^{20, 22, 23}.

Valproat genelde iyi tolere edilir. Sık görülen doz ilişkili yan etkileri bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal etkiler tedavinin başlangıcında olur ve enterik kaplı formülasyonlar ile giderilir. Hepatik transaminazlarda yükselme %40 hastada olur ve genelde tedavinin ilk birkaç ayında rastlanılır ve çoğunlukla asemptomatiktir. Kilo alımı %30 hastada görülür ve kadınlarda daha belirgindir. Kilo alımının tan nedeni bilinmemektedir ancak yağ asitlerinin beta oksidasyonu azaltarak yaptığı düşünülmektedir. Titreme doz ilişkili olup, nadiren tedaviyi kestirecek kadar belirgin olmasına karşın %10 hastada görülür. Antiepileptik ilaçlarla görülen tipik sedatif etkiler valproat ile de görülür ancak belirgin şekilde %2 hastada bildirilmiştir. Komaya kadar ilerleyen ensefalopati hali nadirdir ve bazen hiperamonemi veya ilaç etkileşimi (fenobarbiturat) ile ilişkili olabilir. Çogu zamanda bilinç bozukluğunun metabolik temeli açık değildir. Karbamil fosfat sentataz-1 eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. EEG de yüksek voltajlı yavaş aktivite görülür ve valproat kesilmesi ile ensafalopati hemen düzelir. Diğer az görülen yan etkisi saç dökülmesi veya saçların kıvrırcıklaşmasıdır. Valproatın bir çok metabolik etkisi vardır. Göreceli olarak sık rastlanılanlar hipokarnitemi, hiperglisinemi, hiperammoniyemidir. Genetik olarak bir enzim eksikliği varsa metabolik etkisi belirginleşir. Amonyak sık olarak hafif yükselir ve genelde asemptomatiktir. Ancak bazen ölüme kadar götüren hiperamonemi gözükebilir. Ornitin

transkarbomilaz eksikliği gibi üre siklus defekleri olan asemptomatik (heterozigot) hastaları semptomatik hale getirebilir. Valproatın endokrin etkileride vardır. İnsülin resistansına ve seks hormon seviyelerinin değişmesine neden olur. Seks hormonlarındaki değişmeler ovulasyonsuz siklulara, amenorhea, polikistik over sendromuna yol açar. Alerjik deri reaksiyonları ve kemik iliği baskılanması nadirdir. En sık görülen hemotolojik yan etkisi pıhtılaşma üzerindir. Trombositopeni, platelet agregasyonun inhibisyonu, Faktör-7 ve fibrinojen seviyelerinin azalmasıdır. Bu durum morarmalar ve hematomla sonuçlanır. Major cerrahi dışında klinik önemi yoktur. Özellikle çocuklarda epilepsi cerrahi gibi intrakraniyal cerrahiler öncesi valproat kesilmesi önerilir. Valproatın neden olduğu pankreatit çok nadirdir ancak potansiyel olarak fatal bir durumdur. Valproat kullanan hastalarda akut karın geliştiği zaman bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi idiosinkratik yan etkilerinden biride akut hepatik yetmezliktir. Özellikle 2 yaşın altında politerapide ve nörolojik kusuru olan hastalarda gözlenir^{22, 25}.

Valproat dünya çapında en sık kullanılan antiepileptiklerdendir. Geniş spektrumludur. İdiopatik jeneralize epilepsilerde ilk seçenektir. Bunun yanı sıra parsiyel epilepsilerde de etkindir. İnfantil spasm da ikinci seçenek, Lennox Gastaut sendromunda ilk seçenektir²².

HUZURSUZ BACAK SENDROMU

TANIM

Huzursuz bacak sendromu (HBS) sensorimotor bir rahatsızlıktır. Tanım olarak HBS bacaklarda güçlü ve karşı konulamaz hareket etme isteği ile karakterizedir denilebilir. Bu his istirahat ve gece artar, hareketle azalır⁵.

TARİHÇE

İlk defa 1683 yılında Thomas Willis tarafından tarif edilmiştir²⁷. İsveçli nörolog K. A. Ekbom tarafından hastalık daha ayrıntılı tanımlanmıştır. Ekbom sendrom olarakta anılır. Huzursuz bacak sendromunda dopaminin yerini Şevket Akpınar 1982 yılında bildirmiştir²⁸. L-Dopa tedavisi ile semptomların ortadan kalktığına gösterilmesi hem patofizyoloji hem de nörofarmakoloji açısından yeni bir ufuk açmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Huzursuz bacak sendromu ile ilgili yapılan prevelans çalışmaları değişkenlik göstermektedir. Bu oran %2,5-15 arasında değişmektedir²⁹. Bunu durumun nedeni çalışmaların farklı toplumlar üzerinde yapılması, bazı çalışmaların tanı kriterlerinin tam netleşmeden yapılmış olması ve kullanılan metodolojiye bağlı olabileceği söylenebilir. Asya toplumlarında avrupa toplumlarına oranla daha seyrek görülür. Asya toplumlarında yapılan sınırlı çalışmalarda prevelans %1-5 arasında değişmektedir³⁰. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat sık görüldüğü gösterilmiştir. İleri yaş hastalık sıklığı etkileyen diğer bir faktördür. İleri yaşta hastalığın artmasının sebebi sekonder huzursuz bacak sendromu yapan nedenlerin artması olduğu düşünülmektedir. Hastalığın prevelansı 60-69 yaşlarında 20-29 yaşları arasındakinden 2-3 daha fazla olduğu bildirilmiştir². Ancak gençlerde de seyrek değildir. Türkiye’de ergenler üzerine yapılan bir çalışmada hastalığın prevelansı %3,6 olarak rapor edilmiştir³¹. Huzursuz bacak sendromu tanısı öznel tanımlamalara dayandığı için çocukluk çağına ait prevelans çalışmaları yapmak daha zordur. Ancak ailesel formlarda semptomların çocukluk çağından itibaren görülmeye başladığı düşünülmektedir. Sekonder nedenler arasında böbrek yetmezliği gebelik, demir eksikliği sayılabilir. Bu üç durumun da ortak özelliği demir eksikliği olmasıdır. Böbrek yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalarda prevelans oranları %6,6 ile %83 arasında değişmektedir³². Huzursuz bacak sendromu ile gebelik arasındaki ilişki Ekbom tarafından da dikkat çekilmiştir. İtalya da 2004 yılında 642 gebeyi kapsayan çalışmada prevelans oranı %26 olarak bildirilmiştir³³. Bu çalışmada HBS hastalarının %17 semptomlarını ilk kez gebelik döneminde yaşamıştır. Doğumu takiben altı ay içinde belirgin düzelme gözlenir. Demir eksikliği HBS nin bilinen en eski risk faktörlerindedir. Demir eksikliğinin düzeltilmesi ile HBS nin düzeldiği gösterilmiştir. Ekbom’a göre hastaların üçte biri ailesel hastalık formuna sahiptir. O dönemde beri yapılan çalışmalarda pozitif aile öyküsü %50 ye kadar bildirilmiştir¹. Sekonder formlara kıyasla idiopatik formlarda aile hikayesi daha yüksek bildirilmiştir. Geçiş modunun otozomal dominant olduğu bildirilmiştir. Periferik nöropati ve radikülopati ile birliktelik bildirilmiştir³⁴.

KLİNİK

Huzursuz bacak sendromunun klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, dizestezinin eşlik ettiği özellikle bacaklarda karşı konulması mümkün olmayan hareket etme dürtüsü ve motor huzursuzluktur. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. Semptomların akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması, istirahat halinde ortaya çıkması ve artması RLS için karakteristiktir. İleri vaklarda hareket etme isteği kollar gövde ve baş gibi diğer vücut bölgelerine de yayılabilir. Semptomları şiddetli olan hasta özellikle uzun süre hareketsizlik gerektiren (uzun yolculuk, sinema...) faaliyetlerden kaçınırlar. HBS semptomları sıklaşırsa uyku bozukluğu yorgunluk gün içinde kendini kötü hissetme gibi ek semptomlar gözlenebilir. Hastaların yaklaşık %90'nına rahatsız edici bir duyuşsal semptom eşlik eder. Hastalar çoğunlukla bu semptomları tarif etmekte zorlanırlar. Semptomları ifade etme yerel kültüre göre değişmekle birlikte kımıldışma, kıpraşma gibi ifadeler kullanılır. HBS de hareket etme isteği, karşılanmadığında çok daha rahatsız edici bir hisse yol açar. Bunlar hastanın kısa bir süre için de olsa baskılayabileceği istemli kol ya da bacak hareketleridir. Hareket etme isteği giderek artar ve baskılanamaz hale gelir. Bazı hekimlere göre hareket etmezlerse bacaklarında istemsiz hareket şeklinde sıçramalar ortaya çıkabilir³⁴.

TEŞHİS

Huzursuz bacak sendromu tanısı hastanın ifadesine dayanır ve temel olarak klinik bir tanıdır. 1995 te Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu çalışma Grubu (IRLSSG-International Restless Legs Syndrome Study Group) tarafından huzursuz bacak sendromu tanı kriterleri belirlenmiştir. 2003 yılında kriterler netleştirilerek tekrar düzenlemiştir³⁵.

Esansiyel kriterler

- 1) Bacakları hareket ettirme isteği. Buna genellikle bacaklarda rahatsız edici ya da nahoş duyular eşlik eder ya da neden olur
- 2) Uzanma ya da oturma gibi istirahat ya da inaktivite dönemlerinde başlar ya da kötüleşir
- 3) Yürüme ya da gerinme gibi hareketlerle, en azından hareket sırasında kısmen ya da tümüyle düzelir.

4)Akşam vakti gün içine kıyasla kötüleşir veya sadece akşam ortaya çıkar.

Destekleyici kriterler

a)Ailede HBS hikayesi

b)Dopaminerjik ilaçlara olumlu yanıt

c)Uyanırken ya da uyku sırasında periyodik ekstremite hareketleri

İlişkili özellikler

Hastalığın doğal klinik gidişi: Herhangi bir yaşta başlayabilir, fakat klinik pratikte görülen hastaların çoğu orta yaş veya üzerindedir. Klinikte görülen hastaların çoğunda progresif bir klinik gidiş vardır, fakat bazen statik bir klinik gidiş de görülebilir. Bazen bir ay veya daha uzun süren remisyonlar bildirilmiştir.

Uyku bozukluğu: Bacak rahatsızlığı ve hareket etme ihtiyacı uykusuzlukla sonuçlanır.

Tıbbi değerlendirme / fizik muayene: Sendromun idiyopatik ve familiyal formlarında nörolojik muayene normaldir. Sendromda serum ferritini düşük olabilir (<50 mcg/L)

Tanı konulabilmesi için esansiyel kriterlerin 4'ünün de karşılanması gerekmektedir. Destekleyici kriterler ise her hastada bulunmak zorunda değildir, ancak tanısı zor olan vakalarda yardımcı olabilir. Destekleyici kriterlerden bir ya da birkaç tanesinin olması tanıyı destekler. Hastaların yaklaşık yarısının ailesinde HBS öyküsü pozitifdir. Dopaminerjik ilaçlara olumlu yanıt olarak tanımlanan destekleyici kriter için L-Dopa testi rutinde kullanılmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda hastaların %80 'inde uykuda periyodik bacak hareketi (UPBH) gözlenmiş. Bu hareketler her 20-30 sn'de bir tekrarlar. Ayak baş parmağının ekstensiyonu, ayak bileği dorsofleksiyonu, genellikle dizin ve kalçanın fleksiyonu şeklindedir. Her hareket 2-5 sn sürer. Kabaca 4 hareketten biri uyanmaya neden olur ve uyku kalitesi ciddi şekilde bozulur. Uykunun genellikle ilk yarısında olur. Kümeler halinde olur, her bir küme birkaç dakika ile bir saat arasında sürer. Uykuda periyodik bacak hareketi narkolepsi, uyku apne sendromu, REM uyku davranış bozukluğunda da gözlenebilir. Başka türlü açıklanamayan uykusuzluk ya da gündüz aşırı uyuklamanın altında yatabilir. Normal bireylerde özellikle

yaşlılarda görülebilir. HBS'nin şiddeti ile korelasyon gösterir ve tedavinin etkisini yansıtabilir.

Semptom şiddeti ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler UPBH ,uyku kalitesi ve uykuya geçiş latansıdır.

Huzursuz bacak sendromu primer ve sekonder olarak ayrılabilir. İdiyopatik ya da primer formda genetik yatkınlık dışında herhangi bir neden yoktur. Sekonder HBS nedenleri düzeltilirse HBS düzelebilir ancak primer HBS genel olarak kronik bir durumdur. Primer HBS genellikle erken başlangıçlıdır. Aile öyküsü pozitifliği yüksektir ve nörolojik muayene normaldir.

Sekonder HBS nedenleri

Nörolojik bozukluklar:

- Polinöropatiler
- Lumbosakral radikülopatiler
- ALS
- Myelopatiler
- MS
- Poliomyelit

Medikal bozukluklar:

- Anemi (demir ve folat eksikliği)
- DM
- Amiloidoz
- Üremi
- Gastrektomi
- Kanserler
- KOAH
- Periferik vasküler hastalıklar

- RA
- Hipertiroidizm
- Gebelik

İlaç ve kimyasallar:

- Kafein
- SSRI
- Nöroleptikler
- Sedatif ve narkoleptiklerin yoksunluğu
- Lityum
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Fenitoin
- Trisiklik antidepresanlar
- Sigara
- Alkol

Patofizyoloji

Huzursuz bacak sendromunun patofizyolojisi tam aydınlatılamamış olmasına rağmen genetik nedenler, demir durumu ve dopaminin rol aldığı düşünülmektedir. HBS ni patofizyolojisine yönelik yapılan elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve farmakolojik çalışmalar hastalığın subkortikal beyin yapılarındaki bir patolojiden kaynaklandığı ve semptomların bu subkortikal inhibisyon kaybıyla ortaya çıktığını göstermiştir. Sekonder nedenler arasında sayılan böbrek yetmezliği, gebelik, demir eksikliği anemisinin ortak özelliği demir eksikliğidir³⁴. İntravenöz demir tedavisi ve oral demir preparatlarıyla hastalık semptomlarının gerilediğini ve tedavide bunlardan faydalanılması gerektiğini bildirmişlerdir³⁶.

Beyin demir durumunun değerlendirildiği bir çalışmada subtansia nigra da demir düzeyleri anlamlı derecede az bulunmuş³⁷. BOS çalışmalarında HBS hastalarının

BOS ferritin düzeyi kontrol grubuna göre belirgin az bulunmuştur³⁸. Bu bulgular demir eksikliği ile HBS ilişkisini ortaya koymaktadır. Dopaminin patofizyolojideki yeri tartışmalıdır³⁹. Daha önceden yapılan çalışmalarda dopamin azlığını rapor edilmiştir. Dopamin yetmezliğinin HBS de rol aldığını düşündüren en güçlü kanıt HBS semptomlarının dopaminerjik tedavi ile düzelmesi ve antidopaminerjik ilaçlarla kötüleşmesidir. Şevket Akpınar'ın 1982 yılında levodopanın HBS'da düzelmeye sağladığını bildirmiştir ve günümüzde dopamin agonistleri HBS tedavisinde ilk seçenek olmuştur⁴⁰. Santral olarak etki eden dopamin antagonistleri (metpamid) HBS semptomlarını kötüleştirirken, periferik olarak etkili olanlar (domperidon), HBS'ünü kötüleştirmemişlerdir³⁴. Öte yandan dopamin sentezinde görev alan proteinler ile ilgili defekt olan bireylerde HBS'nin olmaması, BOS dopamin ve metabolitleri ile alakalı çalışmaların dopamin eksikliğini göstermemesi dahası beyin dopaminerjik görüntüleme yöntemlerinde nigrastrial yolda dopamin azlığının gösterilmemesi dopamin hipotezini sorgulanır hale getirmektedir. Dopamin yetmezliği ile ilgili bir diğer hipotez de dopaminin spinal kord düzeyinde modülasyon etkisi ile alakalıdır. Beyinde dopamin sitriyanigral, mesolimbik, meşokortikal ve tubuloinfundubular yollarda görev yaptığı bilinmektedir. Bu yolların dışında diensefalospinal yolda vardır. Bu diensefalospinal yol Spinal kordda modülasyon yapar ve A11 bölgesi denilen dorsal-posterior hipotalamus bölgesinden köken almaktadır. Bu nöronlar spinal kordda dorsal horna projekte olmaktadır. Bu yoldaki bozukluk duyu girdisinin disinhibasyonuna neden olarak HBS de görülen huzursuzluğa yol açtığı söylenmektedir⁴¹.

Dopamin ve demir eksikliğini birbiri ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir. Demir, dopamin sentezinde hız belirleyici enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktürüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir. Dolayısıyla demir eksikliği santral dopaminerjik tonusu azaltır. Beynin dopaminerjik aktivitesi gün içinde değişkenlik gösterir ve gece en az seviyeye düşer. Tüm bu bulgular HBS semptomlarının santral dopaminerjik uyarımın azalması ile ilişkilendirilmesine yol açmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda .

Samılanın aksine hücre kültürlerinde ve hayvanlarda demir eksikliği durumu oluşturulduğunda tirozin hidroksilaz aktivitesi artmaktadır. Bununla beraber striatumdaki D2 reseptörleri, sinaptik aralıktaki dopamini geri alan dopamin aktif transportör (DAT) fonksiyonu azalmış, hücre dışı dopamin miktarı ve dopamin seviyelerinin gece-gündüz farkı (sirkadian ritmi) artmıştır. Benzer bulgular HBS hastalarında da görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir otopsi çalışmasında subtansa nigrada tirozin hidroksilaz seviyesi artarken putamende D2 reseptör yoğunluğu azalmıştır. Dopamin seviyesinin artığını gösteren bir çalışmada BOS da 3-o metildopa miktarının artığı gösterilmiştir.

HBS hastalığı Parkinson hastalığının aksine dopamin fazlalığı ile giden bir durumdur. Daha önce belirtildiği gibi azalmış reseptör yoğunluğunu yenmek için daha fazla dopamin üretiliyor, ancak bu dopaminin gece –gündüz farkı fazladır. Yani gündüz üretilen dopamin reseptör azlığını kompanse ederken geceki dopamin kompanse edememektedir. Tedavide gece verilen dopamin ile birlikte kompensasyon sağlanmakta ve hastalar tedavi olmaktadır. Son teori dopaminin niye ogmentasyon yaptığı açıklar niteliktedir. Daha fazla dopamin D2 yoğunluğunun daha fazla azalmasına yol açarak hastalığın ilerlemesine yol açıyor denilmektedir³⁹.

Ayırıcı tanı

HBS'nun tanı kriterleri oldukça nettir ancak hastalar dikkatli sorgulanmazsa kriterleri karşılamayan hastalar karşılıyor gibi görünebilir. Yapılan çalışmalarda HBS hastalarının çoğunlukla tanısız kaldığı veya yanlış tanı konulduğu bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda bacak ağrısı ya da huzursuzluğuna neden olan hastalıklar ile uyku bozukluğu yapan durumlar düşünülmelidir^{34, 42}

- ▶ Myelopati
- ▶ Radikülopati
- ▶ Nokturnal bacak krampları
- ▶ Ağrılı periferik nöropati

- ▶ Nöroleptiklere bağlı akatizi
- ▶ Ağrılı bacaklar ve hareketli parmaklar
- ▶ Konjestif kalp yetmezliği
- ▶ Vasküler/nörojenik klaudikasyon

Radikülopati; bacaklarda dizestezi ve ağrı olur. Genelde tek taraflıdır. Radiküler dağılım gösterir. Muayenede atrofik kas değişiklikleri, DTR kaybı ve EMG’de pozitif bulgular gözlenebilir. Dopaminerjik tedaviye yanıt yok.

Nokturnal bacak krampları ; gece olan ani başlangıçlı, düzensiz, palpe edilebilir, uzamış kasılmalardır. Bacak germe ve yürüme ile düzelir. Hareket ettirme isteği yok. Çocuklukla baldır kaslarını etkiler ve ağrılıdır. Duyusal semptom yoktur.

Nöroleptiklere bağlı akatezi; tüm vücutta karşı konulamaz bir hareket etme isteği ve iç huzursuzluğu vardır. Sirkadian patern göstermez. Duyusal semptomlar yoktur. Ayakta dururken yerinde sayma hareketi tipiktir.

Ağrılı bacak hareketli parmaklar; bir ya da iki ayakta şiddetli ağrı olur, bazen yanma hissi eşlik eder. İstemsiz ve düzensiz ayak parmağı hareketleridir. Yürümekle düzelmez. Uyku-uyamıklık döngüsü ile ilişkisi yok.

Kongestif kalp yetmezliği; lomber bölgedeki venlerin şişmesi sonucu oluşan lomber stenoza bağlı olur. Gece yarısı ortaya çıkan, lumbosakral bölgeye yansıyan bacak ağrısıdır. Uykuyu bozar. Hareket etme isteği yoktur.

Tedavi

Hastaya tanı konulduktan sonra öncelikli olarak altta yatan nedenler araştırılmalı eğer mümkünse sekonder nedenler tedavi edilmelidir. HBS yi kötüleştiren ilaçlar (klasik nöroleptik ajanlar, metoklopramid, lityum , antihistaminikler, SSRI, trisiklik antideprasanlar) sorgulanmalıdır. Böbrek yetmezliği hastalarında böbrek transplantasyonu sonrası HBS semptomları haftalar ya da günler içinde düzelir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği varsa düzeltilmelidir. Doğumdan sonra gebelikte görülen HBS genelde tam düzelir. Uyku hijyeni hakkında tavsiyelerde bulunulmalı. Yatağa gitmeden önce kafein, alkol ya da ağır öğünden kaçınılmalıdır. Yatağa gitme vakitleri düzenli olmalı, akşamları aktivite yavaş yavaş.

azaltılmalıdır. Hastalar yatağa yalnızca uyamak için gitmelidir. Gündüz uykusundan kaçınılmalıdır³⁴.

Semptomların sıklığı ve şiddeti, uyku bozukluğunun türü ve şiddeti, gündüz uykululuğunun varlığı, yaşam kalitesinin etkilenme düzeyi tedavi stratejisini etkileyen faktörler arasında sayılabilir.

Demir Tedavisi

Demir eksikliği olan HBS hastalarında yarar sağlarken demir seviyeleri normal olan hastalarda yarar sağlamaz. Demir depoları, ferritin ile değerlendirilir. 50 mikrogram/L 'nin altındaki değerlerde HBS şiddetinin arttığı ortaya konmuştur. C vitamini ile alınmalıdır. 325 mg ferrosülfat ve 200 mg C vitamini şeklinde olmalıdır. Boş mideye alınmalı, GIS yan etkileri gelişirse yemeklerle birlikte alınmalıdır. 3-6 ayda bir ferritin seviyeleri kontrol edilmeli ve demir tedavisinin süresine buna göre karar verilmelidir.

Dopaminerjik ajanlar

Uzun yarılanma ömürleri ve ogmentasyona daha az neden olmaları nedeniyle tercih edilir. Ergot derivesi Kabergolin ve pergolid ile non ergot agonistler olan pramipeksol, ropirinol ile yapılmış çalışmalar vardır. Sıklıkla yatmadan 2 saat önce alınan tek doz yeterlidir¹.

Pramipexole ---0.125 - 1 mg, Ropinirole ---0.25 - 1.5 mg

L-Dopa

HBS 'de kullanım lisansı almış olan ilk ilaçtır. Ogmentasyona sık neden olması nedeniyle daima diğer tedavilerin etkisiz olma durumlarında destek tedavisi olarak düşünülmelidir. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte verilmeli. 100-200 mg dozu semptomlarda düzelme sağlar. Etkisi 1 saat sonra başlar. Yan etki olarak bulantı, baş ağrısı,yorgunluk yapabilir. HBS 'ye özel en önemli yan etkisi ogmentasyondur. Gece tek doz alınmalıdır. Protein içerikli yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır. Ogmentasyon gelişirse ilaç kesilmeli ve alternatif tedaviler uygulanmalıdır. Ogmentasyon doz ilişkili olduğundan 300-400 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır⁴⁰.

Ogmentasyon

Ogmentasyon semptomların daha erken başlaması, istirahat ile semptom başlaması için geçen sürenin kısalması, semptomların üst ekstremitelere veya gövdeye yayılımı, semptomların şiddetinin artması, sirkadian ritmin kaybolması ve hareketle rahatlamanın görülmemeye başlaması şeklinde olabilir. Dopaminerjik tedavi alan hastaların %73 ünde görülür, hastaların yarısında tedavi değişimi gerektirir. İlk amaç ortaya çıkmasını önlemeye çalışmaktır. Bunun için dopaminerjik ajan mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Hafif formları tedavi gerektirmez. Feritine bakılır, düşükse replase edilmelidir. Hastanın ilacı erken saatte alması önerilir. L-dopa kullanıyorsa agoniste geçilir. Dopamin agonisti kullanıyorsa dozu azaltılır, bölünür, ya da alternatif tedaviye (opioidler, antikonvulsan) geçilir³⁴.

Opiat

HBS 'de etkili oldukları gösterilmiştir. Kırmızı reçete kullanılma gücü oluşturur. Özellikle ilerlemiş ve şiddetli vakalarda etkili olabilirler. Yan etki olarak kabızlık ve gündüz uykululuğu görülür. Önerilen opiatlar oksikodon(5mg), kodein (15-120 mg), propoksifen (65-520 mg), hidrokodon (2-20 mg), tramadol (50-400 mg), metadon (5-40 mg) dur. İlk tercih ajanlardan fayda görmeyen ya da bu ajanları tolere edemeyen hastalarda gabapentin diğer bir tedavi alternatifi olabilir. Özellikle semptomları ağrı olarak tanımlayan hastalarda tercih edilebilir. Gabapentin günde bir yada iki kez uygulanmalıdır. 300 mg ya da altındaki dozlarda başlanmalı, 1800 mg'a kadar çıkılabilir. Pregabalin ile valproat ve karbamazepin gibi diğer antiepileptikler de alternatif tedavi olarak denenebilir. Tedaviye rağmen özellikle rezidüel uyku bozukluğunda kısa etkili benzodiazepinler kısa bir süre için kullanılabilir. Zolpidem (5-10 mg) Zopiklon (3,25-7,5mg) Klonazepam (0,5-1 mg) önerilen benzodiazepam türevi ilaçlardır. Bazı hastalarda kombine tedavi uygulanabilir.

HBS'nun klinik gidişatını değiştiren tedavi henüz yoktur. Bugün için tedavide amaç semptom kontrolünün sağlanmasıdır. HBS'nun tedavisi ile alakalı 2006 yılında European Federation of Neurological Sciences (EFNS) ve 2008 yılında Movement Disorder Society (MDS) tedavi

kılavuzu yayınlamıştır^{43, 44}.

EFNS'nin klavuzunda karbamazepin ve valproat için etki etmesi muhtemel (level B) ilaç katagorisinde değerlendirilirken⁴³, MDS' nin klavuzunda etkili olarak belirtilmiştir. Yakın dönemde bu iki ilacın etkinliğinin değerlendirildiği çalışma yoktur.

Biz de valproat ve karbamezapin monoterapisi alan epilepsi hastalarında huzursuz bacak sendromu sıklığını araştırdık

MATERYAL VE METHOD

Hastalar:

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği epilepsi polikliniği kasım 2010-ocak 2011 tarihleri arasında başvuran en az altı ay takipli olan karbamazepin veya valproat monoterapisinde olan yaşları 65'in altında olan kadın ve erkek hastalar alındı. Tüm hastaların demografik verileri, medikal öz geçmişleri, epilepsi süresi, nöbet tipi, antiepileptik ilaç kan düzeyi, nöbet sıklığı sorgulandı. Tüm hastalara kraniyal görüntüleme ve EEG çekildi. Hastalarla karşılıklı görüşme yapılarak huzursuz bacak sendromu açısından değerlendirildi. Huzursuz bacak sendromu tanısı Uluslar arası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubunun kriterleri kullanılarak konuldu. Tüm esansiyel kriterler karşılandığında HBS tanısı konuldu. HBS tanısı konulan hastalar sekonder HBS nedenleri açısından değerlendirildi. Periferik polinöropati açısından EMG yapıldı. Hastaların demir durumları, hemoglobin ve serum ferritin düzeyine bakılarak değerlendirildi. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için Na, K, Üre, Kreatin düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastalardan Vit-B12, folik asit, Tiroid fonksiyon testlerine bakıldı.

İSTATİSTİK YÖNTEMİ:

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız değişkenli T testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı p değerine bakılarak yorumlandı. Buna göre p değeri 0.05'ten küçük olan karşılaştırmalar "anlamlı", p değeri 0.001'den küçük olan karşılaştırmalar "çok anlamlı" p değeri 0.05'ten büyük olanlar istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza toplam 92 hasta alınmıştır. Hastalarımızın %44,6'sı (n:41) erkek, %55,4'ü (n:51) kadındır. Hastaların %61,95'i (n:57) VA kullanmakta, %38,05'i (n:35) KBZ kullanmaktaydı. İlaç grupları arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. ($p>0,05$) Grupların özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1 ilaç gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

	Erkek n / (%)	Kadın n / (%)	Toplam n / (%)
KBZ	14 / (40)	21 / (60)	35 / (100)
VA	27 / (47,4)	30 / (52,6)	57 / (100)
Toplam	41 / (57,1)	51 / (42,9)	92 / (100)

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir

Tüm hastaların ortalama yaşı $31,8\pm 10,70$, KBZ kullanan hastaların ortalama yaşı $33,42\pm 10,58$, VA kullanan hastaların ortalama yaşı $30,91\pm 10,75$ olup, ilaç gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p>0,05$)

Tablo 2. İlaç gruplarının epilepsi nöbet tipine göre dağılımı.

Epilepsi Nöbet Tipi	KBZ n / (%)	VA n / (%)
Primer	3 / (8,6)	29 / (50,9)
Parsiyel	28 / (80)	21 / (36,8)
Sınıflandırılmamış	4 / (11,4)	7 / (12,3)
Toplam	35 / (100)	57 / (100)

*Yüzdeler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

Tüm hastaların %34,8'i (n:32) primer jeneralize epilepsi, %51,3'ü (n:49) parsiyel başlangıçlı, %12'si (n:11) sınıflandırılmayan grubundadır. KBZ kullanan hastaların %80'i (n=28) parsiyel başlangıçlı epilepsi, %8,6'u (n=3) primer jeneralize epilepsi ve %11,4'ü (n= 4)

sınıflandırılmamış tanısı almıştır. VA kullanan hastaların ise %50,9'si (n= 29) primer jeneralize epilepsi, %36,8'i (n= 21) parsiyel başlangıçlı epilepsi ve %12,3'si (n= 7) sınıflandırılmamış grubundadır.(Tablo 2)

Tüm hastaların EEG'leri incelendiğinde %58,7'sinin (n:45) EEG'lerinin normal özellikte olduğu, %22,8'inin (n:21) fokal özellikte, %14,1'inin (n:13) jeneralize özellikte, %4,3'ü (n:4) hafif disfonksiyonla uyumlu şeklinde rapor edildi. KBZ kullanan hastaların EEG 'leri incelendiğinde %51,4' ünün (n:18) EEG'sinin normal özellikte olduğu, %40'nun (n:14) fokal özellikte, %2,9'unun (n:1) jeneralize özellikte, %5,7'si (n:2) ise hafif disfonksiyonla uyumlu şeklinde rapor edildi. VA kullanan hastaların EEG'leri incelendiğinde %60,2 sinin (n:36) EEG' sinin normal özellikte olduğu, %12,3'ünün (n:7) fokal özellikte, %21,1'inin (n:12) jeneralize özellikte, %3,5'inin (n:2) hafif disfonksiyonla uyumlu şeklinde rapor edildi. İlaç grupları arasında EEG özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (p>0,05)

Hastalarımızın 89 tanesine kraniyal MRG çekildi, %66,3'ü (n:61) normal , %12,si (n:11) küçük damar hastalığı ile uyumlu olarak, %3,3'ünde (n:3) intrakraniyal kitle ile uyumlu, %4,4'ünde (n:4) hipokampal skleroz ile uyumlu, %1,1'inde (n:1) giral kanama ile uyumlu, %5,4'ünde (n:5) fokal ensefalomalazi, %2,2'sinde (n:2) araknoid kist, %2,2' sinde (n:2) lokalize hiperintensite ile uyumlu görünüm rapor edilmiştir. KBZ kullanan hastaların kraniyal MRG'leri %57,1 (n:20) i normal , %14,3,si (n:5) küçük damar hastalığı ile uyumlu olarak, %5,7 (n:2) de hipokampal sikleroz ile uyumlu, %5,7(n:2) de fokal ensefalomalazi, %2,9 (n:1) de araknoid kist, %5,7 (n: 2) sinde lokalize hiperintensite ile uyumlu görünüm rapor edilmiştir. VA kullanan hastaların %71,9 (n:41) i normal , %10,5,si (n:6) küçük damar hastalığı ile uyumlu olarak, %5,3 ünde (n:3) intrakraniyal kitle ile uyumlu, %3,6 (n:2) de hipokampal sikleroz ile uyumlu, %1,8 i(n:1) de giral kanama ile uyumlu, %5,3(n:3) de fokal ensefalomalazi, %1,8 (n:1) de araknoid kist ile uyumlu görünüm rapor edilmiştir. Gruplar arasında kraniyal MRG açısından anlamlı fark vardır. Normal rapor edilen beyin MRGler VA grubunda anlamlı fazladır (p:0,041).

Tüm hastaların ortalama epilepsi süresi 10,31±8,74 yıl, KBZ kullanan hastalarda 12,80±9,11 yıl, VA kullanan hastalarda 8,78±8,21 yıl olup ilaç grupları arasında epilepsi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. KBZ kullanan hastaların epilepsi süresi uzundur (p<0,05).

Tablo 3. Son bir yılda nöbet varlığının ilaç gruplarına göre dağılımı.

Son bir yılda nöbet varlığı	KBZ n / (%)	VA n / (%)	Toplam
Var	13 / (37,14)	22 / (38,59)	35 / (38,05)
Yok	22 / (62,85)	35 / (61,40)	57 / (61,95)
Toplam	35 / (100)	57 / (100)	92 / (100)

*Yüzdeler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

İlaç gruplarına göre son bir yılda nöbet varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 3).

VA kullanan hastaların ilaç kan düzeyleri ortalama $376,06 \pm 189,24$ KBZ kullanan hastaların ortalama ilaç kan düzeyleri $6,37 \pm 2,05$ olarak ölçülmüştür.

Hastamızın %2,2'sine (n:2) huzursuz bacak sendromu teşhisi konulmuştur. Bu hastaların biri KBZ kullanırken diğeri VA kullanan grupta yer almaktadır.

HBS teşhisi konulan sekonder HBS nedenleri açısından değerlendirildi. Yapılan EMG her iki hastadada periferik polinöropati düşündürülecek bulgu yoktu, bakılan serum ferritin düzeyi, transferin, demir seviyeleri, vitB12 düzeyleri, folik asit düzeyleri, tiroid fonsiyon testleri, kan biyokimyası (Na, K, Üre, Kreatin, Ca, AST, ALT, GGT, Albumin, Bilirubin,) ve tam kan sayımı (Hgb, Wbc, Platelet, Htc, Rbc) normal sınırlardaydı.

TARTIŞMA

Huzursuz bacak sendromu sık görülen sensorimotor bir bozukluktur. HBS özellikle gece ve istirahatte olan bacağın derinlerinde hissedilen rahatsız edici, huzur bozucu bir hisle karakterizedir¹. Bu paresteziye bacaklarda karşı konulamaz hareket ettirme dürtüsü (akatizi) eşlik eder. HBS yaşam kalitesini bozar. Uykusuzluk HBS 'nin en önemli komplikasyonudur. Ayrıca HBS hastalarında yorgunluk, dikkat eksikliği, unutkanlık, depresyon, anksiyete ve kardiyovasküler risk oranı artmıştır^{2,3}. HBS'nin yaşam kalitesine etkisi diğer ciddi kronik tıbbi (diabetus mellit, depresyon) durumlarla kıyaslanabilecek ölçüdedir⁴⁵. Buna rağmen HBS' nin tanısı çoğu zaman atlanır veya gecikir hatta tanı konulan hastalarda çoğu zaman yanlış tedavi edilir.

HBS'nin prevalansı tartışmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu HBS nin esansiyel dört kriterini içeren anket yöntemi ile yapılmaktadır. Bu çalışmalarda HBS'nin ayırıcı tanısı yapılmamaktadır ve HBS'yi taklit eden durumlar irdelenmemektedir ve dahası bu çalışmalarda HBS'nin şiddeti hesaba katılmamaktadır³⁹. Huzur bacak sendromunu tanımlayan Karl-Axel Ekbom prevalansı %5,2 olarak bildirmiş⁴. Bu dönemden sonra HBS' nin prevalansı hakkında bir çok çalışma yapılmış ve %2,5 ile %15 arasında olduğu bildirilmiştir⁵. 2005 yılında 15 391 kişi üzerinde yapılan genel popülasyonda HBS'nin prevalansı çalışmasında (REST çalışması) hastalığın prevalansı %7,2 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada kadınlarda genel olarak sıklık erkeklere göre iki kat daha fazladır. Prevelans 79 yaşına kadar yaşla artış gösteriyor. Bu yaştan sonra azalıyor. Ancak HBS tüm yaş gruplarında bulunuyor. Hastaların %36,1'i 49 yaşında küçüktür².

HBS' nin semptomlarını azaltmak için bir çok tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de anti-epileptik ilaçlardır⁴⁶. Bu ilaçlar gabapentin, karbamazepin ve valproattır. Son yıllarda pregabalın kullanımı ile alakalı çalışmalarda yapılmaktadır ancak pregabalinin şu an için uluslararası tedavi kılavuzlarında adı geçmemektedir^{43,44}. Önerilen

anti-epileptik ilaçlar arasında gabapentinin etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma olmasına rağmen valproat ve karbamazepin hakkındaki çalışmalar sınırlıdır ve geçmiş tarihe dayanmaktadır. Şu ana kadar karbamazepin hakkında 1983 ve 1984 yıllarında toplam 187 hasta üzerinde yapılmış 2 çalışma vardır^{47, 48}.

1983 yılında yapılan çalışmada toplam 6 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Randomize plasebo kontrollü, çapraz çalışma olarak tasarlanmış, karbamazepin dozu 200-600 mg olarak belirlenmiş. Hastaların yarısı subjektif olarak belirgin iyileşme belirtmiş. 1984 yılında yapılan çalışmada toplam 181 hasta alınmıştır. Çalışma randomize plasebo kontrollü paralel kollu olarak tasarlanmıştır. Karbamazepin dozu 100-300 mg arasındadır. Bu çalışma da pleseboya göre etkili bulunmuştur. Valproat ile 2004 yılında 20 hasta üzerinde randomize plasebo kontrollü, çapraz çalışma yapılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre valproat pleseboya göre etkili bulunmuştur⁴⁹. Antiepileptiklerin huzursuz bacak hastalığının tedavisi hakkında 2008 yılında yapılan sistematik gözden geçirme çalışmasında bu iki karbamazepin çalışması metodolojik olarak belirsiz (unclear), valproat çalışması yeterli olarak (adequate) bulunmuştur⁴⁶. Bu gözden geçirmenin sonucunda bu iki ilacın HBS'nin farmakolojik tedavisinde etkin ve güvenilir olduğunu gösteren kanıt yoktur denilmektedir.

Bizim çalışmamızda karbamazepin ve valproat monoterapisindeki epilepsi hastalarında HBS sıklığını %2,2 olarak bulduk. Bu rakam HBS'nin genel popülasyondaki sıklığı (%7,2) ile kıyaslandığında düşük olarak değerlendirilmiştir². Bu düşüklük karbamazepinin ve valproatın HBS'nin semptomlarını gidermede etkili olduğunu dolaylı olarak gösteren bir kanıt olabilir. Normal popülasyonda görülen sıklık bizim hasta sayımıza uygulandığında en az 6 HBS semptomu belirten hastamız olmalıydı. Ancak bizim çalışmamızda sadece 2 hastada HBS semptomlarına rastlanıldı. Bu durum epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar aynı zamanda HBS'yi de tedavi etmiştir şeklinde değerlendirilebilir. Ancak bu yorumu yaparken kullanılan referansın batı toplumlarında bulunan sıklık olduğu hatırdâ tutulmalıdır. Çünkü HBS genel

olarak batı toplumlarında doğu toplumlarına göre daha siktir. Türkiyede HBS nin sıklığını ölçen çalışma maalesef çok yoktur. Mersin de 2003 yılında 3234 kişide yapılan bir çalışmada prevelan %3,2 olarak bildirilmiştir. Bu durum çalışmayı yapanlar tarafında genetik farklılığa baęlanmıřtır⁵⁰.

Bu iki antiepileptik ilacın hangi mekanizma ile HBS semptomlarını kontrol altına aldığı bilinmemektedir. HBS'nin patofizyolojisini gözde geçirdiğimizde düşük beyin demir seviyesinin HBS'ye yol açtığı iyi bilinen bir konudur. Dopaminin patofizyolojideki yeri tartışmalıdır. Eski yıllarda yapılan çalışmalarda dopaminin bizzat kendisinin azlığının HBS'ye yol açtığı düşünülürken son çalışmalar kusurun dopamin reseptörlerindeki azalmadan ileri geldiğini ve ekstraselüler alanda dopamin miktarının arttığını düşündürmektedir. Dopamindeki bu bozukluğun sebebinin demir eksikliğinden kaynaklandığı rapor edilmektedir³⁹.

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmasını düşündüğümüzde , genel olarak bir antiepileptik ilacın  mekanizma ile nöbet oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Birinci mekanizma voltaj ile aktive olan ve aksiyon potansiyeli oluşurmaktan sorumlu olan Na kanallarının refraktr periyodunu uzatarak nöronun uzun süren tekrarlayıcı şekilde aksiyon potansiyeli oluşurma kapasitesini sınırlar. Bu duruma membran stabilizasyonu da denir. İkinci mekanizma çeşitli yollarla GABA'nın sinaptik aralıktaki etkinliğini arttırmak ve son olarak da özellikle absans nöbetlerinin önlenmesinde etkili yöntem olan voltaj ile aktive olan Ca kanallarının aktivasyonu sınırlamak. Valproatın bu üç mekanizma ile etki ettiği bilinmektedir .

Karbamazepinin ise sadece membran stabilizasyon etkisi vardır²⁵. Bu mekanizmalar ile HBS'yi tedavi etmesini ilişkilendirmek zordur. Ancak bu mekanizmalar nöbeti engellemede etkili olan mekanizmalardır. Bu iki ilacın başkaca etki mekanizmaları da olabilir. Zaten antiepileptik ilaçların 150 yıllık tarihleri boyunca epilepsi dışı endikasyonlar nedeniyle kullanımı siktir. Bu endikasyonlar içinde en sık olanı ağrı ile ilişkili (migren ve nöropatik ağrı) olanlar ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olanlardır⁵¹. Antiepileptik ilaçların bir çok

farklı hastalığın tedavisinde kullanım yaklaşımı mekanizmaya dayalı bir yaklaşım değildir⁵². Öncelikli olarak klinik çalışmalar ile tedavide etkili olduğu gösterilir daha sonra temel araştırmalar ile uyumlu mekanizma tanımlanabilir⁵³. Bu yöntem ile ilgili hastalığın patofizyolojisinin de anlaşılmasına katkı sağlanabilir. Bu gün için HBS'nin patofizyolojisinde en çok durulan konunun dopamin olmasının sebebi dopaminin HBS semptomlarına çok iyi gelmesidir. Öte yandan antiepileptik ilaçları diğer ilaçlar gibi mekanizmalarına göre sınıflandırmak oldukça güçtür. Bunu sebepleri arasında; birçok antiepileptik ilacın moleküler düzeyde tam nasıl etki ettiğinin bilinmemesi, diğeri ise bir antiepileptik ilacın birden çok etki mekanizmasına sahip olması ve hastalıkların patofizyolojisinin tam aydınlatılamaması denilebilir⁵².

Bir diğer konuda valproatın parkinsonizme yol açmasıdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki valproat kullanan hastalarda parkinsonizm gelişme riski on kat artmıştır⁵⁴. Dopaminin HBS'nin patofizyolojisindeki rolü düşünüldüğünde bu durum anlamlı olabilir. Ancak yapılan çalışmalarda Parkinsonizm ve HBS ilişkisi kesin değildir ve valproatın dopamin dışı yollarla parkinsonizme yol açtığı düşünülmektedir⁵⁵⁻⁵⁷. Valproatın HBS semptomlarını düzeltme ile parkinsonizm yapma mekanizması birbirinden farklı olabilir.

Sonuç olarak yapılan sınırlı sayıda klinik çalışmalar ve bizim çalışmamız sonucunda denilebilir ki karbamazepin ve valproat HBS'nin semptomlarına etkilidir, ancak tam olarak nasıl etki ettiği bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009;266:419-431.
2. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.
3. Schulte EC, Spieler D, Winkelmann J. [Restless legs syndrome and cardiovascular risk.]. *Nervenarzt* 2010.
4. KA E. Restless legs. *Acta Med Scand* 1945;158:1-123.
5. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-2109.
6. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Pract Neurol* 2011;11:37-41.
7. Browne TR, Holmes GL. Epilepsi: Tanımlar ve Arka plan. In: *Epilepsi El Kitabı*, 3 ed: Güneş Tıp Kitabevi, 2004: 1-20.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
9. ALEHAN F. Epilepsiye Giriş, Epilepsi Nöbet Ve Sendromlarının Sınıflandırılması. In: GÖKÇAY E, ed. *Çocuk Nörolojisi*. Ankara, 2010: 271-277.
10. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-1266.
11. Miller AE. Editor's letter. *Continuum* 2010:13-14.
12. Noe KH. Seizures: diagnosis and management in the outpatient setting. *Semin Neurol* 2011;31:54-64.
13. Buchhalter JR. Epilepsy: Epidemiyoloji, Genetics, And Prognosis. *Continuum* 2004:42-60.
14. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
15. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
16. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008;359:166-176.
17. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
18. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
19. Schachter SC. Current evidence indicates that antiepileptic drugs are anti-ictal, not antiepileptic. *Epilepsy Res* 2002;50:67-70.
20. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, eds. *Epilepsi: Nobel Tıp Kitabevi*, 2008: 595-608.
21. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
22. Shorvon S. Antiepileptic Drugs. In: *Handbook of Epilepsy Treatment*: Blackwell Science, 2000: 85-92.
23. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. In: *Lippincot Farmakoloji: NOBEL TIP KİTABEVİ*, 1998: 143-150.
24. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90:21-34.
25. McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11 ed: McGRAW-HILL Goodman&Gilman's NewYork, 2005: 501-525.

26. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669-694.
27. Akpınar S. In restless legs syndrome, the neural substrates of the sensorimotor symptoms are also normally involved in upright standing posture and biped walking. *Med Hypotheses* 2009;73:169-176.
28. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
29. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-147.
30. Tachibana N. [Restless legs syndrome]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2003:83-86.
31. Yılmaz K, Kilincaslan A, Aydın N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:40-47.
32. Tuncel D, Orhan FO, Sayarlioglu H, Isik IO, Utku U, Dinc A. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with depression and quality of life. *Sleep Breath* 2010.
33. De Castro CH, Martinez FG, Angulo AM, Alejo MA. [Restless legs syndrome in pregnancy]. *Aten Primaria* 2007;39:625-626.
34. Şahin G, Akbostancı MC. *Huzursuz Bacak Sendromu: Veri medical yayıncılık*, 2008.
35. Allen RP, Picchiatti 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;4:101-119.
36. Earley CJ. Hemochromatosis and iron therapy of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med* 2001;2:181-183.
37. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;58:630-634.
38. Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med* 2006;147:67-73.
39. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:401-406.
40. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009;4:305-313.
41. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125-130.
42. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:294-301.
43. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006;13:1049-1065.
44. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-2302.
45. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26:925-935.
46. Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado LB, Carvalho LB, Prado GF. Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:431-435.
47. 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;288:444-446.
48. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:323-324.
49. 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;251:579-583.

50. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-1569.
51. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10:685-692.
52. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 4:31-37.
53. Stefan H, Lopes da Silva FH, Loscher W, et al. Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand* 2006;113:139-155.
54. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *Bmj* 2000;321:21-22.
55. Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004;62:1435-1437.
56. Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2142-2147.
57. Moller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci* 2010;289:135-137.