



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

EPİLEPSİ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU SIKLIĞI

Dr. İlker ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kezban ASLAN**

ADANA-2014

TEŞEKKÜRLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok önemli katkıları olan tez danışmanlarım Doç. Dr. Kezban Aslan'a ve Prof. Dr. Hacer Bozdemir'e değerli hocalarım Prof. Dr. Yakup Sarıca'ya, Prof. Dr. Şaban Fatin Reel'e, Prof. Dr. Meltem Demirkıran'a, Prof. Dr. Filiz Koç'a, Doç. Dr. Şebnem Bıçakçı'ya, Uzm. Dr. Ahmet Evlice'ye, Uzm. Dr. Turgay Demir'e, değerli dostlarım Uzm. Dr. Şencan Buturak ve Biyolog Eylül Akbal'a, anneme, babama ve her zaman desteği ile yanımda olan sevgili eşim Elif'e ve kızım Duru'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlker Öztürk

Adana, 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım ve tarihçesi	2
2.1.2. Epilepsinin görülme sıklığı	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Fizyopatoloji	5
2.1.5. Genetik	7
2.1.5.1. Mendel tipi kalıtım	7
2.1.5.2. Mendel tipi olmayan kalıtım	8
2.1.6. Sınıflama	9
2.1.7. Tedavi	11
2.2. Huzursuz bacaklar sendromu	18
2.2.1. Tanım ve tarihçe	18
2.2.2. Epidemiyoloji	19
2.2.3. Genetik	20
2.2.4. Fizyopatoloji	21
2.2.4.1. Nörofizyolojik çalışmalar	22
2.2.4.2. Hayvan deneyleri	23
2.2.4.3. Görüntüleme çalışmaları	24
2.2.4.4. HBS ve dopamin	24
2.2.4.5. HBS’de demir metabolizmasının rolü	25
2.2.5. Semptomlar ve klinik özellikler	25
2.2.6. Tanı	28
2.2.7. Tedavi	29
2.3. Farmakolojik tedavi	31
2.3.1. Dopaminerjik tedavi	31
2.3.2. Benzodiyazepinler	32
2.3.3. Antiepileptik ilaçlar	32
2.3.4. Opiodler	34
2.3.5. Diğer tedaviler	34
2.3.5.1. Demir	34
2.3.5.2. Demir dışındaki diğer ilaçlar	34
2.3.5.3. Kombinasyon tedavisi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Olgular ve olgu seçimi	35
3.2. Yöntem	35
3.3. Verilerin değerlendirilmesi	35
4. BULGULAR	37

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	74
EKLER.....	75
Ek 1. Epworth uyku skalası	75
Ek 2. Pittsburg uyku kalitesi indeksi	76
Ek 3. Huzursuz bacak sendromu şiddet skalası	78
Ek 4. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	80
Ek 5. Etik kurul onay formu	81
Ek 6. Akademik kurul kararı.....	82

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması,1981	10
Tablo 2. ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların modifiye sınıflaması, 1989.....	10
Tablo 3. Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar	13
Tablo 4. Antiepileptik ilaçların nöbet tipine göre etkinliği	16
Tablo 5. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri	17
Tablo 6. Antiepileptik ilaçların sistemik yan etkileri.....	18
Tablo 7. Sekonder HBS nedenleri	27
Tablo 8. HBS tanı kriterleri	28
Tablo 9. HBS tedavi seçenekleri	29
Tablo 10. Cinsiyete göre demografik verilerin dağılımı	37
Tablo 11. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı.....	38
Tablo 12. Verilerin demografik dağılımı	38
Tablo 13. Nöbet özellikleri ve klinik bilgilerine göre hastaların dağılımı	39
Tablo 14. Kullanılan antiepileptik ilaçlar	39
Tablo 15. Cinsiyet dağılımına göre antiepileptik ilaç kullanımı	40
Tablo 16. Hastaların nörolojik muayene, elektrofizyolojik (verileri) ve radyolojik görüntüleme bulguları.....	40
Tablo17. Biyokimyasal incelemeler	41
Tablo 18. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı.....	41
Tablo 19. PUKİ değerleri	41
Tablo 20. Hastalarda belirlenen uyku bozuklukları	42
Tablo 21. Nöbet tipine göre değişkenlerin dağılımı	43
Tablo 22. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı.....	43
Tablo 23. HBS varlığına göre değişkenlerin dağılımı	44
Tablo 24. Epworth skoruna göre patolojik düzeyde uykuluğu olan hastaların klinik özellikleri	45
Tablo 25. PUKİ skoruna göre, uyku kalitesi kötü olan hastaların klinik özellikleri	46
Tablo 26. Gece uyku süresine göre hastaların klinik özellikler	48
Tablo 27. Uykuya dalma süresi ve hastaların klinik özellikleri	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AEİ	: Antiepileptik ilaç
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
Cl⁻	: Klor
D-2	: Dopamin-2
DA	: Dopamin
DK	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EUÖ	: Epworth uykululuk ölçeği
GABA	: Gama aminobutirik asit
GAU	: Gündüz aşırı uykuluğu
GAU	: Gündüz aşırı uykululuğu
HBS	: Huzursuz bacaklar sendromu
ILAE	: Uluslararası epilepsi ile savaş derneği
IRLSSG	: Uluslararası huzursuz bacaklar sendromu çalışma grubu
K⁺	: Potasyum
L-Dopa	: Levo dopa
M.Ö.	: Milattan Önce
Na⁺	: Sodyum
PDD	: Paroksizmal depolarizasyon değişimi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
RLS	: Huzursuz bacaklar sendromu
SIT	: Sustained immobilization test
SNRI	: Serotonin-nörepinefrin geri alım inhibitörü
SPECT	: Tek foton emisyon kompüterize tomografisi
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
SVH	: Serebrovasküler hastalıklar

ÖZET

Epilepsi Tanılı Hastalarda Huzursuz Bacaklar Sendromu Sıklığı

Amaç ve kapsam: Huzursuz bacaklar sendromu, özellikle akşam dinlenme saatinde veya uykuya dalış sırasında ekstremitelerde büzülme, hoş olmayan his sonrası özellikle bacakların karşı konulamaz nitelikte hareket ettirilmesi olarak tanımlanır. Huzursuz bacaklar sendromu prevelansı toplumlara ve kronik hastalıklara göre farklılıklar göstermektedir. Farklı toplumlarda % 0,6-29, kronik hastalıklarda ise % 2,2-26,6 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, kronik bir hastalık olan epilepsi hastalarında HBS sıklığını belirlemeyi amaç edindik.

Gereç ve yöntem: Araştırmaya Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilen yaş ortalaması $33,3 \pm 12,3$ (17-77) olan % 61,8 (n: 139)'i kadın, % 38,2 (n: 86)'si erkek olan toplam 225 epilepsi hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, tanı kriterleri doğrultusunda huzursuz bacaklar sendromu (HBS) sorgulandı ve hastalara HBS şiddet değerlendirme ölçeği, Pitsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve Epworth uyku kalite indeksi envanterleri verildi. Ayrıca HBS etyolojisinde rol aldığı düşünülen serum ferritin düzeyi, tiroid fonksiyonları, B12 ve folik asit düzeyleri bakıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 17.0 paket program sürümü kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 225 hastada HBS sıklığı % 5,8 (n= 13) olarak belirlendi. HBS dışında hastaların % 50,2'inde horlama, kabus, uykuda periodik bacak hareket bozukluğu, bruksizm gibi diğer uyku bozukluklarına ait yakınmaları olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 37,3 (n= 84)'ünün politerapi, % 62,7 (n= 141)'sinin monoterapi aldığı saptandı. Hastaların % 74,6 (n= 168)'sında serum ferritin düzeyi 50 ng/mL'nin altında, % 9,8 (n= 22)'inde vitamin B12 düzeyi ise normal değerin altındaydı. PUKİ değeri hastaların % 5,3 (n= 12)'ünde 5,5'in üstünde, Epworth uykululuk skalasının hastaların % 11,1 (n= 25)'inde ≥ 8 olduğu bulundu. Epilepsi hastalarının uyku özellikleri irdelendiğinde; kadın hastaların uykuya daha geç daldıkları, ileri yaştaki hastaların daha az uyudukları belirlendi. Ayrıca uykuya dalma süresi ile nöbet sıklığı arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,053$). Gündüz uykululuğu olan hastaların aynı zamanda uykuya dalma sürelerinin kısa olduğu saptandı. Uykuya dalma süresi uzun olan hastaların uyku kalitesinin de kötü olduğu belirlendi.

Sonuç: Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan hastalarda HBS sıklığını % 5,8 olarak saptadık. HBS saptanan hastaların % 76,9'unun monoterapi, % 23'ünün politerapi kullanmakta olduğu dikkati çekti. HBS saptanan hastalarda cinsiyet ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalarda HBS yanı sıra horlama, parasonmni atakları benzeri uyku bozuklukları da olduğu belirlendi. Politerapi alan hastaların daha uzun süre uyudukları görüldü. Nöbetleri kontrol altında olmayan hastaların uykuya daha geç daldıkları saptandı. Hem HBS hem de diğer uyku bozukluklarının politerapi ve nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik, epilepsi, HBS

ABSTRACT

The Frequency of Restless Legs Syndrome on Epileptic Patients

Background: Restless Legs Syndrome (RLS) is described as the retraction in the extremities and the irresistible movement of especially the legs after an unpleasant feeling particularly during the resting time in the evenings or the period of getting to sleep. The prevalence of RLS differs according to the societies and chronic diseases. It was reported in various societies as ranging from 0.6-29% and in chronic diseases as ranging from 2.2-26.6%. In our study, we aimed to find out the frequency of RLS on patients with a chronic disease, epilepsy.

Material and Method: Totally, 225 patients with epilepsy 61.8% (n=139) of female and 38.2% (n=86) male, the mean age 33.3 ± 12.3 (17-77) were being followed in the epilepsy polyclinic of Neurology Department were included in the study. RLS diagnosis was based on RLS diagnosis criteria on the patients who were included in the study and the patients were given RLS severity rating scale, Pittsburg sleep quality index (PUKI) and Epworth sleep quality inventories. Blood samples were collected from all patients to rule out other etiologies; serum ferritin levels, thyroid functions, B12 and folic acid levels. The statistical analysis of the study was carried out by means of SPSS 17.0 package program.

Findings: The frequency of RLS on 225 patients included in the study was found as 5.8% (n=13). In addition to RLS, it was determined that 50.2% of the patients had some other sleep disorders such as snoring, nightmares, periodic leg movement disorder and bruxism. It was observed that 37.3% of the patients (n=84) were on polytherapy and 62.7% of them (n=141) were on monotherapy. The serum ferritin levels of 74.6% of the patients (n=168) were below 50 ng/mL and 9.8% of the patients had vitamin B12 levels lower than normal values. It was also found that PUKI value was above 5.5 in the 5.3% of the patients (n=12), Epworth sleepiness scale was ≥ 8 in the 11.1% of the patients (n=25). When the sleeping characteristics of the patients with epilepsy were examined, it was revealed that female patients got to sleep later and the patients with advanced age slept less. Furthermore, a statistically significant difference was found between the period of getting to sleep and the frequency of seizure ($p=0.053$). It was determined that the patients who had daytime sleepiness had also short periods of getting to sleep. It was revealed that the patients who had long periods of getting to sleep had also bad sleeping quality.

Result: We found the frequency of RLS as 5.8% in the patients who had been using anti-epileptic drugs for a long time. There was no statistically significant difference between the patients with RLS in terms of gender and the length of the disease. In addition to RLS, some sleeping disorders such as snoring and parasomnia attacks were observed in the patients.

It was seen that the patients who had been taking polytherapy were long sleeper. It was also observed that the patients whose seizures were not taken under control got to sleep later. It was understood that both RLS and the other sleeping disorders could be interrelated with polytherapy and the frequency of seizures.

Key Words: Antiepileptic, epilepsy, RLS.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sözcük olarak eski Yunanca'da 'yakalamak', 'kavramak' anlamlarına gelen 'epilambanein' eyleminden türetilmiş olan epilepsi, santral sinir sistemindeki bazı nöronların artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan bir klinik durumdur. Epilepsi nöbetinde klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir.^{1,2}

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), özellikle akşam dinlenme saatinde veya uykuya dalış sırasında ekstremitelerde hoş olmayan his sonrası bacakların karşı konulamaz nitelikte hareket ettirilmesi olarak tanımlanır. Bu duygu nedeni ile hastalar uykuya dalış sırasında ayaklarını hareket ettirirler, sonuçta hastalarda uykuya dalma güçlüğü veya uyku bölünmeleri gözlenir. Uluslararası tanı kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda prevalansı % 0,25 ile % 15,3 arasında değişmekte, kadınlarda daha sık görülmekte ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır.^{3,4} Ülkemizde de prevalansı % 3,19 olarak saptanmıştır.⁵

Biz bu çalışmada, daha önce yapılmamış olan kronik bir hastalık olan epilepsi hastalarında HBS sıklığını belirlemeyi amaç edindik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım ve tarihçesi

Epilepsi iki Yunanca kelimededen oluşmaktadır. Epi; üstünde üstünden, lepsi; tutmak, tutup sarsmak. Epilepsinin kelime anlamı yakalamak, birden tutulmaktır. Sözcük olarak eski Yunanca'da 'yakalamak', 'kavramak' anlamlarına gelen 'epilambanein' eyleminden türetilmiştir. Epilepsinin hikayesi insanlığın tarihi kadar eskidir ve halen dünyanın bir çok yerinde bir takım sihirler, dinsel ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmektedir. Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye M.Ö 2080 yılında yayınlandığı bildirilen Hamurabi Kanunlarında rastlamaktayız. Bu kanunda ateş ile konvulsiyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Daha sonra Alkmelin ve Krolon M.Ö 500 yıllarında epilepsi ile beyin arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹

M.Ö. 460 yılında doğan Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye "mal caduque" adını vermiştir.¹ Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874'de Jackson yapmıştır. Epilepsiyi "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tanımlamıştır.¹

Epileptolojide, XX. yüzyıl başlarında H. Berger 'in elektroensefalografiyi (EEG) bulup, 1929 yılında klinik uygulamaya koymasıyla büyük bir atılım yapılmıştır. Meritt ve Putnam tarafından 1937 yılında fenitoinin bulunması ve yine aynı yıllarda W.Penfield ile H. Jasper'in invazif nörofizyoloji çalışmalarıyla hızlı bir gelişme çizgisi yakalanmıştır.¹ Bir Alman psikiyatristi olan Hans Berger ilk defa insanlarda elektroensefalografi (EEG) kayıtlaması yapmıştır. Daha sonra Adrian ve Matthews EEG çalışmaları yapmışlar, Gibbses spesifik EEG bulgularını ortaya koymuş ve epilepsi tanı ve tedavisinde önemli bir adım atılmıştır.¹

Epilepsi santral sinir sistemindeki bazı nöronların artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan bir klinik durumdur. Epilepsi nöbeti gri cevherdeki artmış hızlı ve lokal boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir.²

2.1.2. Epilepsinin görülme sıklığı

Epilepsinin toplum içinde görülme sıklığı prevelans, insidans ve kümülatif insidans çalışmaları ile ölçülür. Epilepsi prevelansı dünya üzerinde ABD, Avrupa, Nijerya, Hindistan ve Çin gibi birçok toplumda çalışılmış ve % 0,05-8 olarak bildirilmiştir.³ Çok farklı sonuçlar olmasına karşın gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansının % 0,06 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama % 1,85 olduğu hesap edilmektedir.⁴ Çalışmalarda standart değerler kullanılmamasına rağmen dünya üzerinde epilepsi prevelansının tüm toplumlarda benzer olduğu kabul edilir. Bununla beraber çoğu tropik ülkelerden olmak üzere, örneğin Panama yerlilerinde % 5,7 gibi yüksek prevelans değerleri de bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde epilepsi prevelansında, bölgesel, iklimsel ve etnik varyasyonlar olabileceğini bildiren çalışmalar güvenilir değildir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'ndeki zencilerde epilepsi prevelansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bir dereceye kadar tatminkârdır.⁵

Yaşlara göre epilepsinin prevelansı incelendiğinde, Rochester Minnesota ve diğer birçok çalışmada ergenlik çağında prevelans % 0,6-8'lere ulaşmaktadır. Prevelans yaş ile yeni olgular eklendiği için kısmi artış gösterir. Ergenlik döneminden sonra epilepsi prevelansındaki artış azalır. Bunun sebebi bazı olguların remisyona girmesi ve epileptik popülasyondaki ölüm oranlarının artmasıdır. İlk on yıldaki epilepsi oranlarının artması, idiyopatik epilepsinin bu yaşlarda ortaya çıkma eğiliminin yüksek olmasına bağlıdır.⁵ Epilepsi insidansı değerlendirildiğinde; Minnesota ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda her yıl için % 0,03-5 olarak bulunmuştur. Bu oran ilk 1 yaş için % 0,1 olup, çocukluk ve adolesan çağa doğru düşerek, 25 yaş civarında % 0,025 ile sabit bir rakama ulaşmıştır. Daha ileri yaşlarda Minnesota grubunda yaş ile epilepsi oranı artarken Danimarka grubunda bu oran sabit kalmıştır.⁵ Birçok çalışmada epileptik nöbetlerin erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bu durumun erkeklerde bazı risk faktörlerinin daha sık görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. İsveç'ten bildirilen bir çalışmada E/K oranı 0,7 olarak bildirilmiştir.⁶ Çalışma sonuçları arasındaki farklılıkların tanımlamada ve toplumlar arasında olan epilepsi insidansı farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülkemizde epilepsi prevelansı % 1,02 olarak bildirilmiştir.⁷

Hayatında tek nöbet geçirenlerin sayısı ise % 5-8 arasında değişmektedir. Febril konvülsiyon prevalansı ise yaklaşık % 0,5'dir. Epilepsi olgularında ilk nöbetin görülme yaşı % 90 vakada ilk yirmi yaşta ve en sık ilk iki yaşta görülmektedir.⁵ Aktif epilepsi prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antikonvülzan ilaç alan kişiler için kullanılmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde 4-10/10000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 57/10 000'e ulaşır. Çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların % 1,5 ile % 5'inin herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini ön görmektedir.⁸

Epilepsiler; fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan olmak üzere üç ana kategoride incelendiğinde fokal epilepsilerin daha sık olduğu ve yaşın nöbetlerin dağılımında önemli bir değişken olduğu görülmüştür. Rochester Minnesota'da yapılan çalışmada, hayatın ilk yıllarında yaşa özel epilepsi insidansı yüksek iken çocukluk çağında bu oranın azaldığı tespit edilmiştir. Yetişkinlik döneminde ise insidans düşük ve sabit düzeylerde kalırken, 55 yaş sonrası epilepsi insidansında ciddi bir artış tespit edilmiştir. İlk dekada jeneralize epilepsiler daha sık iken insidans yaşla birlikte azalmaktadır. Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar sabit bir insidansa sahipken 65 yaşından sonra dramatik bir artış sergilemektedir.⁹

2.1.3. Etiyoloji

Epilepsiler etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflandırılır. İdiyopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir beyin lezyonu yoktur ve kompleks genetik bozukluk, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise altta yatan bir beyin lezyonu mevcuttur. Kriptojenik tipte ise nöbetin semptomatik olduğu bilinmekte fakat mevcut tanısal yöntemler ile altta yatan bozukluk gösterilememektedir.¹⁰

Epilepsilerin % 17-57'sinde etyolojik bir etken bulunabilmektedir. Gelişimsel anomaliler, perinatal sorunlar, metabolik bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar, febril konvülsiyonlar, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar (SVH), beyin tümörleri, toksinler, alkol ve madde alımı epilepsi gelişimi için risk faktörleridir.^{11,12}

Ciddi kafa travmalarından sonra beş yılda epilepsi gelişme riski % 2 dir. Santral Sinir Sistemi (SSS) enfeksiyonlarından bakteriyel menenjit sonrası epilepsi gelişme riski beş kat artmış olup, viral ensefalitte 1,5 kat artış bildirilmiştir.^{13,14} Febril

konvülsiyonlu çocuklar uzun süreli takip edildiklerinde basit febril konvülsiyonlardan sonra epilepsi gelişme riski % 2,5 olup, komplike febril konvülsiyonlardan sonra risk % 6-50 oranında tespit edilmiştir.¹⁵

Gelişmiş ülkelerdeki çalışmaların çoğunda spesifik etyoloji olguların % 60-70'inde tanımlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde risk faktörleri daha yüksek oranlarda olmasına karşın, semptomatik epilepsi oranları % 40 veya daha az olarak bildirilmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre etyolojik farklılıklar, özellikle SSS enfeksiyonları ve serebrovasküler olaylarda gözlenmektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin serebrovasküler olaylar, travma ve neoplazilerde yoğunlaştığı görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise doğum hasarı, kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak görülebilir.¹⁶

Etiyolojide yaş önemlidir, örneğin idiyopatik ve genetik nedenlere bağlı nöbetler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, yaşlılık döneminde en sık serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak nöbet gelişmektedir.¹⁷ Vakaların çoğu sporadik olup ailesel özellik nadiren gözlenmektedir. Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olurken, aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklar fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler neticesinde oluşabilmektedir.¹⁸

2.1.4. Fizyopatoloji

Epilepsiye yol açan temel bozukluk nöron ağının anormal senkronize deşarjıdır.¹⁹ Nöronal eksitasyon ve inhibisyonadaki dengesizlikle birlikte nöronal popülasyonların hipersenkronizasyonuna neden olan nöronal iletişim değişiklikleri epilepsi gelişiminde anahtar rol oynar.²⁰ Fokal ve jeneralize nöbetlerin kaynağı serebral kortekstir. Serebral kortekste bulunan nöronların lokal bir grubunun anormal uyarılabilirliği parsiyel nöbetlerin oluşmasında en önemli nedendir. Tüm serebral korteksteki nöronların aşırı duyarlılığı ise jeneralize nöbetlerin temel mekanizmasıdır.

Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik bölgeden salgılanırlar ve postsinaptik bölgede inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik alanın sodyuma (Na^+) geçirgenliğini arttırırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun

diğer nörona iletimini sağlarlar. Nöronlarda eksitasyon, membranın Na^+ ve Ca^{++} 'a, inhibisyon ise klor (Cl^-) ve potasyuma (K^+) geçirgenliğin artmasına bağlıdır.²¹ Glutamat, aspartat ve asetilkolin eksitator nörotransmitterlerdir. Glutamat glutaminden ve glukozdan sentezlenmektedir. Bazı nörotransmitterler ise Cl^- iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gama-aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir.²¹

Deneyssel epilepsi modellerinde epileptik nöronun en belirleyici özelliği membran depolarizasyonudur. İnteriktal deşarj sırasında somaya yakın olan hücre membranında yüksek voltajlı ve uzun süreli depolarizasyon olur, bu da kendini diken aktivitesi patlamaları şeklinde gösterir. Uzun süreli depolarizasyon somadan uzağa doğru nöronun aksonu boyunca iletilen bir seri aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Bu büyük depolarizasyon, paroksizmal depolarizasyon değişimi (PDD) olarak adlandırılır. Epileptik bir alan, anormal bir şekilde senkronize deşarj yapan çok sayıda anormal nörondan oluşur. PDD bir grup nörondaki intrinsek membran anormallikleri veya bir grup nörona gelen aşırı miktarda eksitator uyarı sonucu oluşur. Epileptik odakta PDD'den sonra hiperpolarizasyon giderek azalır. Nöbet sırasında epileptik nöronlarda uzun süreli depolarizasyon oluşur. İnteriktal dönemden iktal döneme kadar olan dönemde meydana gelen olaylar yeterince anlaşılamamakla birlikte birçok olası mekanizma mevcuttur. Bunlar nöronal membranlarda veya eksitator ya da inhibitör nörotransmitterde bozuklukları içerir. Sinaptik inhibisyonunda azalma, sinaptik eksitasyonda artış, K^+ veya Ca^{++} ya da ekstrasellüler iyon konsantrasyonundaki değişiklikler uzun süreli depolarizasyonu tetikler. Bu akım değişiklikleri nöbetlerin oluşmasından sorumludur.¹⁹

Nöbeti durduran mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Nöbetlerin sona ermesi nöron veya nöronal ağda inhibitör döngülerin aktivasyonu ile hücre dışı K^+ 'daki azalma gibi ekstrasellüler ortam değişiklikleri ile veya hücre içi Ca^{++} 'un eliminasyonu ile olabilir. Deneyssel hayvan modellerinde antikonvülzan etki gösteren norepinefrin ve adenosin gibi endojen ajanların da eksitasyonu azalttıkları ve nöbetlerin sonlanmasında etkili oldukları kanıtlanmıştır.¹⁹

2.1.5. Genetik

Epilepsili hastaların yaklaşık % 40'ının etyolojisinde genetik katkıdan söz edilir.^{19,20} 6 büyük seride monozigot ikizler için %60, dizigot ikizler için % 13 konkordans gösterilmiştir.²²

Etkilenen aile bireylerinin araştırıldığı Rochester Minnesota çalışmasında epilepsili olguların ikizlerinde epilepsi riski 2-5 kat ve erişkin başlangıçlı nöbetleri olanların yakınlarında 1,5 kat artmış olarak bulunmuştur.²³⁻²⁵ Ailesel dağılım çocukluk yaş grubunda erişkilere daha yüksek bulunmuştur. Febril konvülsiyonlarda ailesel geçişin daha güçlü olduğu, riskin 4 kat fazla ve etkilenmiş bireyin birinci derece akrabalarında tekrarlama riskinin % 10 olduğu bildirilmiştir.²⁶ Primer jeneralize epilepsilerde ailesel yatkınlık % 30 olarak bulunmuştur. Buna karşın parsiyel epilepsilerde kalıtımın rolü fazla olmamakla birlikte, rolandik epilepsilerde genetik eğilimin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Rolandik epilepsili hastaların kardeşlerinde % 36, akrabalarında % 19 pozitif EEG bulgusu saptanmıştır.²⁶

Kalıtım mekanizmaları göz önüne alınarak gerçekleştirilen sınıflamada üç ana grup bulunmaktadır. Bunlar mendelyen hastalıklar, mendelyen olmayan kompleks hastalıklar ve kromozomal hastalıklardır.

2.1.5.1. Mendel tipi kalıtım

Bu kalıtım tipinde tek gen hastalıklarındaki kalıtımın karakteristik özellikleri vardır. Bunlar basit genetik özelliklerdir. Pek çok epilepsinin nedeni mendel tipi kalıtım olmamasına rağmen nadirde olsa bazı epilepsiler tek gen bozukluğunun olduğu mendel tipi kalıtım içerir. Tek gen kalıtım türleri; otozomal dominant, otozomal resesif, X geçişli dominant, X geçişli resesif ve mitokondriyel geçişli türlerdir.²⁷

Epilepsinin fenotipin bir parçası olduğu mendelyen hastalıklar ve genetik özellikleri: Epilepsi fenotipinin yalnızca bir kısmını oluşturduğu 160'dan fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalıklar tüm epilepsilerin ancak % 1'ini oluştururlar. Bu tek gen hastalıkları arasında nörokutanöz hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kalıtsal kortikal gelişim malformasyonları, kalıtsal metabolik hastalıklar sayılabilir. Bunlarda altta yatan nörolojik tutulumla bağlı semptomatik nöbetler, mental retardasyon ve gelişme geriliği görülmektedir.²⁸

Bu hastalıklar:

- Tuberoz sklerozis kompleks
- Frajil X sendromu: X geçişlidir.
- Angelman sendromu
- Rett sendromu: X'e bağlı dominant geçtiği kabul edilir.
- Nörofibromatozis: Otozomal dominant geçiş gösterir.
- Huntington hastalığı: Otozomal dominant geçiş gösterir
- Progresif miyoklonik epilepsiler (Unverricht-Lundborg hastalığı ve Lafora cismi hastalığı).
- Unverricht-Lundborg hastalığı
- Lafora cismi hastalığı (EPM2):
- MERRF sendromu
- MELAS
- X geçişli lissensefali
- Ailesel subkortikal band heterotopisi
- Ailesel periventriküler heterotopisi)

Primer mendel tipi epilepsiler: Tek gen hastalıklarının ancak çok küçük bir kısmını pür epilepsi sendromları oluşturmaktadır. Otozomal dominant mendelyen idyopatik epilepsiler hem jeneralize hem parsiyel epilepsileri içerir.

Başlıca primer mendel tipi epilepsiler;

- Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonu (SAYK)
- Selim ailesel infantil konvülsiyon (SAIK)
- Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ODNFLE)
- Febril nöbet ve jeneralize epilepsi (FNJE)

2.1.5.2. Mendel tipi olmayan kalıtım

Epilepside genetik faktörlerin katkısı çok çeşitli yollarla olur. Epilepside kalıtımın en sık formu mendel tipi olmayan (kompleks) kalıttır. Buna multifaktöriyel kalıtım da denir. Yani genetik ve çevresel faktörler birlikte epilepsiye neden olurlar. İdyopatik epilepsilerin çoğu multifaktöriyeldir. Genel popülasyona göre akraba olan kişilerde pek çok genin paylaşılması multifaktöriyel kalıtım nedeniyle daha fazladır. Ebeveynleri veya kardeşlerinde epilepsi olan kişilerde genel popülasyona göre daha fazla epilepsi

görülmesi genetik faktörlerin rolünü kanıtlar. Genel populasyonda insanların % 1'inde epilepsi görülürken yakın akrabalarında epilepsi varsa, epilepsinin spesifik tipine göre bu oran % 2-8'e çıkar.

2.1.6. Sınıflama

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epilepsi nöbetleri sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) tarafından 1969 yılında bir sınıflandırma yapılmış ve 1981 yılında hazırlanan sınıflandırma yeniden düzenlenerek kullanılmaya başlanmıştır.²⁹ Bu sınıflandırmaya göre, nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde gruplandırılmıştır (Tablo 1).²⁹

Parsiyel nöbet; korteksin fokal bir bölgesinden köken alan ve bilinç kaybına neden olmayan (basit parsiyel) veya bilinç kaybına neden olan (kompleks parsiyel) nöbetlere denir.²⁹

Jeneralize nöbet; başlangıçtan itibaren iki taraflı kortikal bölgeyi yaygın ve simetrik tutan nöbetlere denir.³⁰

ILAE 1989 yılında epilepsi ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflamasını önermiştir. Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetler dışında nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, başlangıcı, kolaylaştırıcı etkenler, günlük ritmi ve prognozu gibi unsurları da içermektedir (Tablo 1).³¹

İdiyopatik epilepsi; genetik olduğu öngörülen, yapısal bir beyin lezyonu veya nörolojik bulgu ve belirti olmaksızın ortaya çıkan epilepsilere denir.

Semptomatik epilepsi; epileptik nöbetlere bir ya da daha çok yapısal beyin lezyonunun yol açtığı bir sendromdur.

Kriptojenik epilepsi; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir.¹⁰

Tablo 1. ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması,1981⁹

I. PARSIYEL NÖBETLERİN SINIFLAMASI
A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)
1. Motor belirtilerle giden
a) İlerleme olmayan motor nöbetler
b) İlerleyen motor nöbetler (jacksonien)
c) Versif
d) Postural
e) Fonatuar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)
2. Somatosensoryel ya da özel duyuşsal belirtilerle giden (basit halüsinasyonlar; iğnelenme, ışık çakmaları, ses duyma v.b)
a) Somatosensoryel
b) Görsel
c) İşitsel
d) Koku
e) Tat
f) Vertijinöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4. Psikişik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması) bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadir görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler
a) Disfazik
b) Dismnezik (déjà vu, jamais vu)
c) Bilişsel (zaman duyuşunun bozulması, rüya durumu)
d) Affektif (korku, kızgınlık v.b.)
e) İllüzyonlar (makropsi v.b.)
f) Yapılanmış halüsinasyonlar (müzik, görüntü v.b.)
B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte; bazen basit parsiyel bulgularla başlayabilir)
1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması
a) Basit parsiyel özellikleri (A.1-4.) takiben bilinç kaybı
b) Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması
a) Sadece bilinç kaybının varlığı
b) Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik-klonik, tonik/ klonik) dönüşen parsiyel nöbetler
1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi
II. JENERALİZE NÖBETLERİN SINIFLANMASI (KONVÜLZİF veya NON-KONVÜLZİF)
A. Absans nöbetleri
1. Tipik Absans Nöbetleri
a) Sadece bilinç kaybı ile
b) Hafif klonik bileşenle birlikte
c) Atonik bileşenle birlikte
d) Tonik bileşenle birlikte
e) Otomatizmalarla birlikte
f) Otonomik bileşenle birlikte
2. Atipik Absans Nöbetleri (Aşağıdaki tiplerle birlikte olabilir)
a) Tonüs değişiklikleri A.1'den daha belirgindir
b) Başlangıcı ve bitişi ani degildir
B. Myoklonik nöbetler
Myoklonik atımlar (tekli ya da çoklu)
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler
E. Tonik- klonik nöbetler
F. Atonik (astatik) nöbetler (Yukarıdaki nöbet tipleri birlikte de görülebilir)
III. SINIFLANDIRILAMAYAN EPILEPTİK NÖBETLER

Tablo 2. ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların modifiye sınıflaması, 1989¹⁰

I- Lokalizasyon ile ilgili epilepsi ve sendromlar (fokal, lokal, parsiyel)
A. İdiopatik epilepsiler (primer olarak)
1. Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsileri
2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
3. Primer okuma epilepsisi
B. Semptomatik epilepsiler (sekonder olarak)
1. Temporal lob epilepsisi
2. Frontal lob epilepsisi
3. Parietal lob epilepsisi
4. Oksipital lob epilepsisi
5. Çocukluk çağı kronik progresif epilepsia parsiyalis kontünyası (Kojewnikow Sendromu)
6. Spesifik provakasyon yöntemleri ile oluşan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik epilepsiler
II. Jeneralize epilepsi ve sendromları:
A. İdiopatik generalize epilepsiler (primer olarak)
1. Benign neonatal familyal konvülsiyonlar
2. Benign neonatal konvülsiyonlar
3. Familyal infantil epilepsi
4. Bebegin benign miyoklonik epilepsisi
5. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
6. Juvenil absans epilepsi
7. Juvenil miyoklonik epilepsi
8. Uyanma sırasında jeneralize tonik klonik konvülsiyonlarla seyreden epilepsi
9. Daha fazla tanımlanamamış diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
10. Spesifik aktivasyon yöntemlerinin provoke ettiği epilepsiler
B. Kriptojenik ya da semptomatik epilepsiler
1. West Sendromu (infantil spazm)
2. Lennox-Gestaut Sendromu
3. Miyoklonik absans epilepsi
4. Miyoklonik astatik epilepsi
C) Semptomatik epilepsiler (sekonder olarak)
1. Spesifik olmayan nedenler:
- Erken miyoklonik epilepsi
- Supresyon burst ile birlikte erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik generalize epilepsiler
2. Spesifik durumlar: Bir çok hastalık durumları ile birlikte epileptik nöbetler
III. Sınıflandırılmayan epilepsiler
1. Hem jeneralize hem de fokal nöbetler
2. Neonatal nöbetler
3. İnfant döneminin ciddi miyoklonik epilepsisi
4. Yavaş dalga uyku sırasında sürekli diken dalgalarla birlikte görülen epilepsi
5. Kazanılmış epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu)
IV. Özel sendromlar:
Durumla ilişkili nöbetler;
1. Febril konvülsiyonlar
2. İzole nöbetler ya da izole status epileptikus
3. Alkol, eklampsi, ilaçlar gibi faktörlerden dolayı
4. Sadece akut ya da toksik olaylardan dolayı görülen nöbetler

2.1.7. Tedavi

İdeal bir antiepileptik ilaçta olması beklenen başlıca özellikler; emiliminin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması, metabolizmaya uğramaması, ilaç etkileşimlerinin olmaması,

olabildiğince az yan etkiye sahip olması ve belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olmasıdır.^{32,33} İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir.

Antiepileptik ilaç tedavisine geçirilen kaçınıcı konvulziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da, genel kanı ilk konvulziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. Genel popülasyonun % 10'a yakını tek bir nöbet geçirebilir, bunların sadece % 0,5-1'i tekrarlayabilir. Bu nedenle antiepileptik tedaviye nöbetin tekrarlama riski olduğu durumlarda başlanmalıdır. Buna karşın beyin hasarı öyküsü, beyin görüntüleme incelemelerinde lezyon görülmesi, anormal EEG özellikleri, anormal nörolojik muayene gibi nöbetlerin tekrar etme riskinin çok yüksek olduğu durumlarda antiepileptik tedavi ilk nöbetten sonra ikinci nöbet beklenmeden de başlatılabilir.³⁴ Birinci konvulziyondan sonraki konvulziyonun % 75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde oluştuğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvulziyon için risk faktörleri olarak saptanmıştır.³⁵ İlaç seçiminde; nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar ve ilacın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. İdeal bir antikonvulzan; birçok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilirmeli, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmamalı, anne sütüne geçmemeli ve fiyatı ucuz olmalıdır.³⁶

Etkinlik açısından yeni antiepileptiklerin, standart antiepileptiklere üstünlüğü gösterilmemiştir, Ancak daha az olasılıkla yan etkiye yol açmaları, daha az ilaç etkileşmelerinin görülmesi ve daha az enzim indüksiyonuna yol açmaları nedeniyle daha avantajlı görünmektedir.³² Epilepsi alanında özellikle son dönemde epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, nörositumülasyon, fokal ilaç enjeksiyonları, hücre transplantasyonları ve genetik alanında önemli ilerlemelere rağmen AEI ların profilaktik amaçlı olarak kullanımı halen tedavinin temel taşı gibi görünmektedir.³⁷ Son yıllarda çok sayıda yeni AEI'in devreye girmesi günlük pratikte hem hastalar için hem de ilaç seçme alternatifleri açısından kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 3. Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar³⁸

1. Jenerasyon AEİ	2. Jenerasyon AEİ	3. Jenerasyon AEİ
- Fenobarbital - Fenitoin - Primidon - Etosüksimid - Karbamazepin - Valproik asit	- Okskarbamazepin - Vigabatrin - Lamotrijin - Gabapentin - Felbamat - Zonisamid - Topiramat - Tiagabin - Levetirasetam - Pregabalin	Eslicarbazepin asetat Locasamid

Antiepileptik ilaçların başlıca etki mekanizmaları: Antiepileptik ilaçlar hücreseel seviyede 3 farklı mekanizma ile etki gösterirler:³⁶

- Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++}).
- Gama aminobutirik asid (GABA) aracılı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak.
- Eksitator (özellikle glutamat) uyarıları azaltarak

Antiepileptik İlaçlar

Benzodiazepinler: Heterosiklik bileşiklerdir. GABA aracılı klor iletimini artırır, nöronu hiperpolarize ederek inhibisyonu sağlar. Tüm benzodiazepinler karaciğerde metabolize olur. Diazepam ve midazolam son derece lipofiliktir, bu beyne çok kolay geçmelerini sağlar, ancak hızlı redistribüsyon nedeniyle etki süreleri çok kısadır, lorazepam'ın etki süresi kısmen uzundur. En önemli kullanım endikasyonları status epileptikustur. Bu durumda sürekli iv infüzyon şeklinde kullanılabilir ancak solunum depresyonu yapabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. İlaç düzeyleri ve terapotik etkileri arasında bağlantı olmadığı için ilaç kan düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Uykululuk ataksi, diplopi, bulanık görme, kişilik değişikliği, irritabilite, hafıza kusuru, hipersekresyon, bağımlılık gibi yan etkileri vardır.³⁹

Karbamazepin: Yapısal olarak trisiklik antidepresanlarla ilişkilidir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Proteinlere % 75 oranında bağlanır. Karaciğerden metabolize olur ve kendi hepatik metabolizmasını indükler. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde tercih edilir. Absans ve myoklonik nöbetleri agreve edebilir. Yan etki olarak diplopi, ataksi, nistagmus, baş ağrısı, uyku hali, hiponatremi, aplastik anemi ve agranulositoz, Steven Johnson sendromu yapabilmektedir.³⁹

Okskarbazepin: Karbamazepinin ketoanaloğudur. Etki mekanizması ve antiepileptik etki spektrumu karbamazepine benzer. Karaciğerden metabolize olur. Ancak karbamazepin gibi oto indüksiyon yapmaz. Yarılanma ömrü; 8-10 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 900-3600 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde endikedir. Yan etkileri karbamazepinle benzerdir.

Etosüksimid: Talamik nöronlarda düşük eşikli, geçici, voltaja bağımlı kalsiyum kondüktansını azaltarak etki eder. Karaciğerden metabolize olur. Absans nöbetlerin tedavisinde endikedir. Bulantı kusma karın ağrısı, letarji, baş dönmesi ataksi, psikoz gibi yan etkileri vardır.^{39,40}

Valproik asit: Voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ve ek olarak GABA inhibisyonunu artırarak etki eder. Karaciğerde metabolize edilir. Jeneralize tonik-klonik, absans, myoklonik nöbetlerde etkinliği gösterilmiştir, parsiyel nöbetlerin tedavisinde 2. basamak ajandır. Tremor, kilo artışı, alopesi, sedasyon, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, pankreatit gibi yan etkiler yapabilir.³⁹

Lamotrigin: Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek etki eder, geniş spektrumlu bir ilaçtır. Karaciğerden metabolize olur. Yarılanma ömrü 6-30 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-300 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. Parsiel ve jeneralize nöbetlerin yanı sıra lennox-gastaut sendromunda tercih edilir. Gebelerde kullanımı diğer antiepileptiklere göre daha güvenlidir. Somnolans, ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, tremor, bulantı, Steven Johnson sendromu gibi yan etkileri görülebilir.³⁹

Levetirasetam: Geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Antiepileptik etki mekanizması net anlaşılamamıştır. Proteine minimal düzeyde bağlanır. Sitokrom p450 sistemini etkilemez. İlaç etkileşimi pek yoktur. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 6-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 1000-3000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. Yan etkileri minimaldir; somnolans baş dönmesi gibi yan etkileri görülebilir.³⁹

Topiramet: Geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının bloke edilmesi, GABA etkisinin artırılması, glutamat reseptörlerinden kainat subtipinin antagonize edilmesi ve zayıf karbonik anhidraz inhibisyonu gibi 4 farklı şekilde etkisini gösterir. Plazma proteinlerine çok az oranda (% 10-15) bağlanır.

Az oranda karaciğerde metabolize olur, büyük oranda (% 70) böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü; 12-24 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Parsiel ve jeneralize nöbetlerin yanı sıra lennox-gastaut sendromunda da tercih edilir. Ataksi, tremor, baş dönmesi, yorgunluk, nefrolitiazis, glokom ve kognitif etkilenme gibi yan etkileri görülebilir.³⁹

Vigabatrin: GABA transaminazı irreversibl biçimde inhibe ederek etki gösterir. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler ile infantil spazm tedavisinde etkilidir. Ağırlıklı olarak böbreklerden atılır. Somnolans, baş dönmesi, kilo alımı, görme alanı defektleri ve renal toksisite, ajitasyon, konfüzyon ve psikoz gibi yan etkileri görülebilir.³⁹

Fenitoin: Voltaj bağımlı Na⁺ kanallarını bloke ederek etki eder.⁴⁵ Karaciğerde metabolize olur. Plazma proteinlerine % 75-95 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü; 8-40 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 10-20 Zg/ml'dir. İlaç etkileşimleri yaygındır. Status epileptikusta fenitoinin intravenöz formu tercih edilebilir.⁴⁵ Baş dönmesi, dengesiz yürüyüş, nistagmus, jinjival hiperplazi, yüz hatlarında kabalaşma, hipersensitif cilt reaksiyonları gibi yan etkileri görülmektedir.³⁹

Gabapentin: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerinden etki eder. GABA'nın yapısal analogudur. Plazma proteinlerine çok az oranda (% 5-10) bağlanır. Karaciğerde metabolize olmaz, değişmeden böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 5-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 2000-4000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin tedavisinde ek ajan olarak kullanılmaktadır. Yorgunluk, somnolans, dengesiz yürüme gibi yan etkileri görülebilmektedir.

Pregabalin: Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak etki eder. Böbreklerden atılır. Diğer ilaçlarla bilinen bir etkileşimi yoktur. Parsiyel nöbetlerde etkilidir. Baş dönmesi, uykululuk, kilo alımı, ataksi gibi yan etkileri vardır.³⁹

Primidon: Etkisini hızlı nöronal inhibisyon, presinaptik GABA reseptör aktivasyonu, inhibitör postsinaptik GABA reseptörleri üzerinden gösterir. Plazma proteinlerine % 20 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 10-25 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 750-1000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 3-8 Zg/ml'dir. Oral kontraseptif ve oral antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır. En sık

yan etkileri; konsantrasyon eksikliği, cilt döküntüsü, cinsel disfonksiyon ve teratojenitedir. Doza bağımlı olarak; somnolans, ataksi, görme bulanıklığı ve bas dönmesi görülebilir.³⁹

Fenobarbital: Klor kanalının ortalama açık kalma süresini arttırarak inhibitör postsinaptik potansiyelleri ve GABA aracılı nöronal aktivitenin süresini uzatarak etki gösterir.⁴⁰ Karaciğerde metabolize olur. Status epileptikusta intravenöz olarak kullanılabilir. Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde etkinliği kanıtlanmıştır. Sedasyon, yorgunluk hissi ve dupuytren kontraktürüne neden olabilmektedir.³⁹

Zonisamid: Etkisini voltaj duyarlı sodyum kanalları, voltaj duyarlı T tipi kalsiyum kanalları ve karbonik anhidraz enzim inhibisyonu üzerinden göstermektedir. Geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Parsiyel, sekonder jeneralize, primer jeneralize, absans ve myoklonik nöbetlerde etkilidir. Somnolans, ataksi, baş dönmesi, konfüzyon gibi yan etkileri görülebilmektedir.

Tablo 4. Antiepileptik ilaçların nöbet tipine göre etkinliği⁴¹

İlaç	Etkinlik			
	Tonik-klonik	Parsiyel	Absans	Myoklonik
1. Jenerasyon AEİ				
Karbamazepin	+	+	Kötüleşebilir	Kötüleşebilir
Klonozepam	+	+	+	+
Etosüksimid	-	-	+	Bazen
Fenobarbital	+	Bazen	-	Bazen
Fenitoin	+	+	Kötüleşebilir	Kötüleşebilir
Primidon	+	+	-	Bazen
Vaproat	+	+	+	+
2. Jenerasyon AEİ				
Felbamat	+	+	+	+
Gabapentin	Muhtemelen hayır	+	Kötüleşebilir	Kötüleşebilir
Lamotrijin	+	+	+	Bazen
Topiramet	+	+	+	+
Levetirasetam	+	+	Kötüleşebilir	+
Okskarbazepin	+	+	-	Kötüleşebilir
Zonisamid	+	+	+	+
Pregabalin	Belirsiz	+	Belirsiz	Belirsiz

Tablo 5. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri⁴²

	Etki mekanizması	Yaygın ve önemli yan etkileri	
		Doza bağlı	İdeosenkratik veya kronik
Karbamazepin	Na ⁺ blokajı	Ataksi, sersemlik, diplopi, hiponatremi, bulantı, baş ağrısı	Deri döküntüsü, anoreksi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, hepatik yetmezlik, Stevens-Johnson sendromu, hiponatremi
Valproat	Na ⁺ , Ca ⁺⁺ kanal blokajı	Bulantı, kusma, tremor, ataksi, somnolans, letarji, diare, karaciğer enzimlerinde yükselme	Deri döküntüsü, trombositopeni, pankreatit, hepatotoksiste, Stevens-Johnson sendromu, bulantı, kilo artışı
Fenitoin	Na ⁺ kanal blokajı	Ataksi, nistagmus, sedasyon, letarji, konfüzyon, diplopi, bulanık görme	Deri döküntüsü, hepatotoksiste, Stevens-Johnson sendromu, aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, pansitopeni, nefropati, lenfadenopati, pankreatit
Okskarbazepin	Na ⁺ kanal blokajı	Sedasyon, letarji, sersemlik, ataksi, diplopi, bulantı, kusma, hiponatremi, tremor	Deri döküntüsü, hiponatremi
Topiramat	Na ⁺ kanal blokajı GABA agonisti Glutamat akt. Azaltma	Konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, konfüzyon sersemlik, ataksi, sinirlilik, tremor, yorgunluk, depresyon, anoreksi, kilo kaybı, dispepsi, diplopi, sedasyon, letarji	Nefrolitiyazis, parestezi, dar açılı glomom
Levetirasetam	Kesin değil	Asteni, somnolans, sersemlik, dengesizlik, anksiyete, ajitasyon, depresyon, psikoz, anoreksi, kilo kaybı	
Gabapentin	Na ⁺ kanal blokajı GABA agonisti Glutamat akt. Azaltma	Yorgunluk, sersemlik, somnolans, ataksi, nistagmus, tremor, diplopi, ödem, kilo alımı, bulantı	Nötropeni
Lamotrijin	Na ⁺ kanal blokajı Glutamat akt. Azaltma	Sersemlik, ataksi, somnolans, diplopi, bulanık görme, bulantı, kusma, tremor, dengesizlik, başağrısı, uykusuzluk	Deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, kilo kaybı, trombositopeni, nötropeni, aplastik anemi, pansitopeni
Zonisamid	Kesin değil; Muhtemelen Na ⁺ veya Ca ⁺⁺ kanal blokajı, karbonik anhidraz inhibisyonu	Somnolans, ataksi, başağrısı, sersemlik, irritabilite, ajitasyon, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, depresyon, uykusuzluk, karın ağrısı, psikoz, konuşma bozukluğu	Deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermoid nekroz, aplastik anemi, agranülositoz, nefrolitiyazis
Tiagabin	GABA agonisti	Sersemlik, sedasyon, letarji, tremor, sinirlilik, emosyonel değişiklikler, konfüzyon	Deri döküntüsü, parestezi, nonkonvulziv status epileptikus

Tablo 6. Antiepileptik ilaçların sistemik yan etkileri⁴²

Anoreksi, kilo kaybı	Topiramat, Karbamazepin, Zonisamid
Kardiak ileti anomalileri Ventriküler aritmi	Karbamazepin, Lamotrijin, Fenitoin, Okskarbazepin
Kognitif bozukluk	Benzodiazepin, Topiramat, Tiagabin, Zonisamid
Yürüme bozukluğu Sersemlik	Barbitüratlar, Karbamazepin, Gabapentin, Lamotrijin, Levetirasetam, Fenitoin, Tiagabin, Topiramat, Valproat, Zonisamid, Okskarbazepin
Karaciğer hastalığı	Karbamazepin, Tiagabin, Valproat, Zonisamid
Dar açılı glokom	Topiramat
Osteomalazi Osteoporoz	Karbamazepin, Okskarbazepin, Fenobarbital, Fenitoin, Valproat, Primidon
Obstrüktif Akciğer Hastalığı Dispne	Benzodiazepin, Fenitoin
Tremor	Valproat, Gabapentin, Lamotrijin, Topiramat
Böbrek bozukluğu	Gabapentin, Levetirasetam, Fenobarbital, Topiramat, Zonisamid
Sedasyon	Barbitüratlar, Benzodiazepin, Karbamazepin, Topiramat, Okskarbazepin, Valproat, Gabapentin, Lamotrijin, Levetirasetam, Fenitoin, Zonisamid, Tiagabin
İdrar inkontinansı	Klonezepam, Karbamazepin, Okskarbazepin, Topiramat, Valproat, Fenobarbital, Gabapentin, Lamotrijin, Fenitoin, Tiagabin
Nefrolitiyazis	Topiramat, Zonisamid,
Hiponatremi	Karbamazepin, Okskarbazepin

2.2. Huzursuz bacaklar sendromu

2.2.1. Tanım ve tarihçe

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bacaklarda parestezi veya dizestezilerle ilişkili, istirahatte ortaya çıkan veya kötüleşen, aktiviteyle kısmen ya da geçici olarak kaybolan, gece ve akşam saatlerinde şiddetlenen ani hareket ettirme isteği ile karakterize nörolojik bir durumdur.⁴³

HBS ilk kez 1685’de tanımlanmış olup, ilk vaka bildirimi 1945 yılında yapılmıştır.^{44,45} HBS’nin ilk tanımı Thomas Willis tarafından 1683’de “Bazen yatariken ve uykuda olan, kolları ve bacaklarda görülen sıçramalar ve tendonlarda kontraksiyon, bu yüzden oluşan büyük bir huzursuzluk ve uyku bozukluğu yapan, büyük bir ızdıraba neden olan durum” şeklinde yapılmış ve bu tanımlamada anormal duyu konseptinden çok motor aktiviteye odaklanılmıştır.⁴⁶ 1861’de Wittmack HBS semptomlarını “Anxietas tibiarum” başlığı altında yayınlamıştır. Thomas Willis’in bu tanımlamasından sonra HBS üzerine yoğunlaşarak çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlar yapılmıştır. 1945 yılında HBS’nin isim babası olan Carl Ekbohm HBS’nin klasik semptomlarını ve özelliklerini tanımlamıştır. 1960 yılında ise yirmi yıllık bir dönemde topladığı 237 HBS vakasını yayınlamıştır.⁴⁷

Günümüzde kullanılan primer veya idiyopatik HBS tanımı 1995’de Walter tarafından: akşamları ve çoğunlukla geceleri kötüleşen, hareketle azalan, dinlenmekle artan, bacaklarda şiddetli olmak üzere ekstremitelerde şiddetli, hoşla gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensorimotor bir bozukluk olarak yapılmıştır.⁴⁸

2.2.2. Epidemiyoloji

HBS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalara göre; HBS’nin toplumlar arasında farklı oranlara sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmalara göre, HBS sıklığının batı toplumları için % 2,5-29 (ortalama % 10-15), asya toplumları için % 1 olduğu ortaya konmuştur.⁴⁹⁻⁵² Ancak prevalans oranları arasındaki bu farkın farklı toplumlarda farklı kriterler esas alınarak yapılması nedeniyle çıkmış olabileceği de düşünülmektedir.

HBS prevalansına ait ilk çalışma 1960 yılında Ekbom tarafından yapılmıştır. Yirmi yıl boyunca takip ettiği hastaları baz alarak yaptığı bu çalışma da İsveç toplumunda HBS’nin görülme sıklığını % 5 olarak açıklamıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da metodoloji veya seçilen popülasyonun yaş ve cinsiyet farkı olmasına karşın prevalans değerlerinin % 5 ile % 15 arasında değiştiği ve Ekbom’un yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar olduğu görülmüştür.⁵³⁻⁵⁶

Yapılan prevalans çalışmalarında toplumlara göre HBS sıklığı; Güney Amerika’da HBS prevalansı % 2,⁵⁷ Hindistan’da % 2,1,⁵⁸ Kore’de % 3,9,⁵⁹ Japonya’da % 1,8⁶⁰ ve Singapur’da % 0,6⁶¹ olarak bildirilmiştir.

Ayrı ayrı yapılan prevalans çalışmalarının aksine Hening ve ark.’larının 2004 yılında çok uluslu olarak yaptıkları çalışmada HBS prevalans % 11,1 olarak bulunmuştur, bu çalışmada toplumların ayrı ayrı prevalansları incelendiğinde Almanya’da % 11,4, Fransa’da % 7,4, İspanya’da % 5,5, ABD’de % 13,2 ve İngiltere’de % 14,2 olarak saptanmıştır.⁶²

Ülkemizde de HBS ile ilgili çeşitli prevalans çalışmaları yapılmıştır; bu çalışmalardan biri Ankara bölgesinde yaş ortalaması 48,14 olan 677 hastada yapılan çalışmada HBS prevalansı % 6,09 olarak bulunmuştur.⁶³ Mersin bölgesinde ise yaş ortalaması 43,28 olan 3234 kişi ile yapılan çalışmada ise prevalans % 3,18 olarak bulunmuştur.⁶⁴

Prevalans çalışmaları sadece toplumlara göre değil, aynı zamanda yaşa ve cinsiyete bağlı prevalans çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda HBS’nin

kadınlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlar olsa da cinsiyetin HBS prevalansını etkilemediği yönünde de çalışmalar bulunmaktadır.^{63,65-67} Ancak 2000 yılında Rothdach ve arkadaşları, yaş ile HBS prevalansı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve orta yaş grubunda etkilenen kadın ve erkeklerin oranı eşitken, yaşlı gruplarda kadınları daha çok etkilediklerini belirlemişlerdir.⁶⁸ Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakla birlikte genellikle yaşlı hastalarda ve hastalığın orta - şiddetli formlarında tedaviye gereksinim duyulmaktadır.

2.2.3. Genetik

HBS sendromunun genetik alt yapısının olabileceği görüşünü ilk defa ortaya atan araştırmacı Carl Ekbom'dur. Genetik olarak ortaya çıkmış olduğu düşünülen HBS formları ile idiopatik olan formlar arasında klinik öykü ve hastalığın seyri açısından bir fark olmadığı bilinmektedir. Ancak genetik olarak ortaya çıkan HBS sendromlu hastalarda semptomların görülme yaşının çevresel faktörlerin etkisine bağlı olarak değiştiğini gösteren çalışmalar vardır.

HBS tanısı alan hastaların yaklaşık % 50'si ailevi özellik taşımaktadır.⁶⁹ Tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordansı sahip olduğu bilinmektedir (> % 80).⁷⁰ Ailesel formların 12, 14 ve 9. kromozomlar üzerinde en az üç gen lokusunun ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hastalık çocukluktan 80 yaşa kadar geniş bir aralıkta başlayabilmektedir.^{71,72} Çocuklarda görülmesi sendromun genetik temelinin olabileceği görüşünü güçlendirmektedir.⁷³

Allen ve arkadaşları HBS'nin semptomatik olduğu yaş ile bu hastalığın ailelerinde görülme sıklığı arasındaki ilişki olduğunu belirlediler. Bu çalışmaya istinaden hastalığın genetik alt yapısının olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmaya göre; HBS semptomları 45 yaşından önce başlayan hastaların birinci derece akrabalarının % 23,6'sında HBS görülmüş ve kontrol grubunda bu oran % 3,5 olarak saptanmıştır. 45 yaşından sonra HBS semptomu başlayan hastaların birinci dereceden akrabalarında ise bu oran % 10 olarak belirtilmiştir. Birinci derece akrabalarda HBS görülme oranları erken başlayanlarda, geç başlayanlara ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁴

Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalarla birlikte HBS'nin genetik alt yapısı konusunda ciddi bilgiler elde edilmiştir. 2001 yılında yapılan bir çalışma ile

HBS'nun kromozom 12q üzerinde bulunan bir lokus ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu lokusta bulunan bir mikrosatellit bölgenin otozomal resesif kalıtım modeliyle HBS'na neden olabileceği düşünülmüştür. 1 yıl sonra Avrupalı üç ailede yapılan genetik çalışmalarda da aynı bulgular elde edilmiştir. Otozomal dominant kalıtım şekli olduğu varsayılan model tabanlı bir bağlantı analizi, ABD'de yaşayan iki büyük ailede huzursuz bacak sendromu için bir 9p24-22 bağlantısının bulunduğunu göstermiştir.⁷⁵

Yapılan çalışmalar incelendiğinde HBS'nin ortaya çıkmasına neden olacak doğrudan bir gen veya mutasyon bulunamamıştır. Ancak otozomal dominant kalıtım modeline uygun olabilecek bazı kromozomlara ait bazı lokusların HBS ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Bununla birlikte çevresel faktörlerin HBS semptomlarının görülme yaşını etkilediğini gösteren çalışmalar HBS nin mendeliyen kalıtım modelinden daha çok multifaktöriyel kalıtım modeline uygun olabileceğini de düşündürmektedir.

2.2.4. Fیزیopatoloji

HBS fیزیopatolojisi tanımlandığı yıldan bu yana hala netlik kazanmamıştır. Son yıllarda yapılan hayvan deneyleri, elektrofیزیolojik görüntüleme çalışmaları, nörofیزیolojik deneyler çeşitli görüşlerin ortaya çıkmasını sağlamış olsa da hastalığın fیزیopatolojisini tam olarak açıklamaya yetmemiştir.

Hastalığın klinik özelliklerinin tanımlanmasıyla birlikte patogenezi konusunda 1960 yılında Karl Ekbom tarafından bir görüş ileri sürülmüştür. Ekbom, hastalığın anemi veya lokal iskemi sonucu dokularda ortaya çıkan ve biriken metabolitlere bağlı olabileceği fikrini ortaya atmıştır.⁴⁷ Ancak bu görüş hastalığın fیزیopatolojisini açıklama konusunda yeterli olmadığı için fazla ilgi görmemiştir.

Norlander 1953-1954 yıllarında intravenöz demir tedavisi uyguladığı 22 HBS'lu hastadan 21'nin semptomlarında belirgin düzelme olduğunu göstermiştir.^{76,77} 1994'de O'Kafe, Gavin ve Levon oral demir preparatlarıyla hastalık semptomlarının gerilediğini ve tedavide bunlardan faydalanılması gerektiğini bildirmişlerdir.⁷⁸ Bu çalışmalar temel alınarak demirin hastalığın fیزیopatolojisinde rolü olduğu fikri ortaya çıkmıştır.

Uzun yıllar boyunca periferik sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanan HBS'nin son yıllarda yapılan çalışmalar ile hastalığa subkortikal yapılarda meydana gelen

patolojilerin neden olduğu ve subkortikal inhibisyon devrelerindeki bozulma ile semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{79,80}

2.2.4.1. Nörofizyolojik çalışmalar

Hastalarda soleustan elde edilen H-refleksi eğrileri (eşli tibial yanıt stimülasyonundan sonra stimuluslar arasındaki aralık süresince H-yanıtı/M-yanıtı) geç fasilitasyon yanıtında artış ve geç inhibisyon yanıtında azalmayı göstermiştir. Bunların her ikisi de, postsinaptik santral aktiviteye ve inen spinal yolların fonksiyonlarındaki değişime, periferik etkilenmeler ya da spinal seviyede internöral devrelerdeki değişikliklere ya da bu üç olasılığın birlikte bulunmasına bağlı olarak, inhibisyonun azaldığının düşündürmektedir.⁸¹

Bir başka nörofizyolojik çalışmada, özellikle uyku sırasında, fleksör reflekslerde eşiğin düştüğü ve uzaysal yayılımının arttığı belirlenmiş bu durum hastalarda spinal kord eksitabilitesinde büyük ölçüde artış olduğunu düşündürmüştür. Tüm hastalarda ve eşiği artmış olan bazı kontrollerde, uyku sırasında süresi uzun olan ve gecikme aralığı 250-800 ms arasında değişen çoklu geç yanıtlar kaydedilmiştir.⁷⁵

HBS'li hastalarda yapılan diğer bir çalışmada semptomatik hastaların % 72'sinde ve idiopatik hastaların % 55'inde elektrofizyolojik testlerde hastalarda sıcaklık algısında bozulma tespit edilmiştir.⁸² Araştırmacılar ayrıca semptomatik hastalarda bu durumun periferik C liflerinin fonksiyonlarında etkilenme olduğunu spesifik testlerle göstermişlerdir.

Polydefkis ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada 22 hastanın sekizinde nöropati (üçünde saf kalın lif, ikisinde mikst tipte ve üçünde izole ince lif nöropatileri) tespit etmişlerdir.⁸³ HBS hastalarında ayrıca önemli statik hiperaljezi bulunmuştur.⁸⁴ Statik hiperaljezi bulgusunun klasik HBS tedavisi ile gerilediği düşünülmektedir.

HBS santral jeneratör kaynaklı olabileceği ve semptomatik olması için periferik somatosensöriyel uyarının ön koşul olmadığı, 2004 yılında Hanna ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmaya göre bilateral diz altı amputasyonu sonrasında alt ekstremitelerde distalinde (ampute olan kısma ait alanda) HBS'na ait semptomları olan bir hastada semptomlar dopamin agonisti tedavisine iyi yanıt vermiştir.⁸⁵

HBS fizyopatolojisiinde santral ağrı algısının rolü olduğu da düşünölmektedir. Bunu açıklamak için 12 HBS'lu hasta ile kontrol grubu arasında selektif olmayan opioid reseptör ligandı olan diprenorfin (11 C) nin opioid reseptörlerine bağlanma dereceleri ölçölmüş, HBS lu hastalarda bağlanmanın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görölmüştür ve hastalığın şiddeti ile bağlanma arasında güçlü bir korelasyonun varlığı ortaya konmuştur.⁸⁶

2.2.4.2. Hayvan deneyleri

HBS fizyopatolojisini anlamak için yapılan hayvan deneylerinin temeli bu sendromun santral sinir sisteminin hangi bölgesinin etkilenmesi sonucu ortaya çıktığını belirlemek amaçlı yapılmıştır.

Deneysel HBS lu hayvan modelleri oluşturmak amacıyla fare ve sıçanlara ait hipotalamus A11 bölgesi hasara uğrattılmaktadır.⁸⁷ Ancak deneysel HBS'lu hayvan modelleri ile insanlara ait HBS arasında örtüşmeyen noktalar vardır. Öncelikle deney hayvanlarının hipotalamuslarına ait A11 bölgesi dopaminerjik nöron sayısı bakımından oldukça fakirdir. Oysa insanlarda görölen HBS nun fizyopatolojisiinde dopaminin önemli rol aldığı göz önünde tutulursa, deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar konusunda güvenilirlik açısından soru işareti oluşturabilmektedir. Yine de HBS ve beyin dokusunda etkilenen bölgelerin incelenmesi açısından bu deneylerin katkıları göz ardı edilemez.

Spinal kordda intrensek dopaminerjik hücre bulunmadığı düşünölmektedir. Bununla birlikte A11 hücreleri spinal korda dopaminerjik akson veren tek hücre tipi olduğu yapılan deneyler ile gösterilmiştir. Bu hücrelerde atrofi ve/veya fonksiyon kaybının olması, dopaminerjik ilaçlara verilen yanıtın ve sendromdaki sirkadiyen ritmin nasıl oluştuğunu açıklayabilmektedir. Bu hücrelerin hipotalamik sirkadiyen pacemakera çok yakın olması bu görüşün önemli desteklerinden biridir. Ancak selektif olarak A11 nöronlarında yanında bulunan yapılara zarar gelmeden lezyon oluşmasının neredeyse imkansız olması nedeniyle bu bulgular hala bilimsel şüpheler barındırmaktadır. Yine de A11 hücreleri stratejik yerleşimleri nedeniyle gelecekte patofizyolojik araştırmaların odağı olmaya devam edecektir.⁷⁵

2.2.4.3. Görüntüleme çalışmaları

Fizyopatolojik olarak subkortikal yapıların rolü görüntüleme çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu amaçla SPECT, PET, FMRI çalışmaları yapılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, hareketler sırasında pons ve kırmızı çekirdeğin aktivasyonu ile birlikte kortikal aktivasyonun olmaması subkortikal orijini işaret etmiştir.⁸⁸ Başka bir fonksiyonel manyetik görüntüleme çalışmasında, bacaklarda huzursuzluk hissedilmesi sırasında serebellumda bilateral aktivasyon ile birlikte, kontralateral talamusun aktivasyonu gösterilmiştir.⁸⁹

Serebellum ile bazal ve kırmızı çekirdeklerin pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek-foton emisyon kompüterize tomografisi (SPECT) ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiş ancak etiyolojik neden konusunda bilgi elde edilememiştir.⁹⁰ Yapılan çalışmalar sonucunda, HBS'nin fizyopatolojisinde spinal kord ile bazal ganglionlar arasında kalan bölgenin rol aldığı fikri önem kazanmıştır,⁸⁸ ancak patolojik neden ile ilişkisi konusunda henüz yeterli açıklama yapılamamıştır.⁹¹

HBS fizyopatolojisinde dopamin hipofonksiyonunun ortaya çıkmasıyla birlikte görüntüleme çalışmaları beyinin dopaminerjik aktivitesine sahip bölgeleri üzerinde yoğunlaşmıştır. SPECT çalışmalarında HBS'unda post-sinaptik D-2 reseptör sayısı ve afinitesinde azalmanın varlığı ortaya konmuştur.⁹² PET çalışmalarında ise kaudat çekirdek ve putamende DA alımının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.⁹³

2.2.4.4. HBS ve dopamin

Dopaminerjik hipofonksiyon ilk kez 1982 yılında, Dr. Şevket Akpınar tarafından, L-Dopa tedavisi ile HBS semptomlarının ortadan kalktığının gösterilmesi ile gündeme gelmiş ve bu buluşla birlikte HBS tanı ve tedavisi konusunda önemli gelişmelere zemin hazırlamıştır.⁹⁴

Dopamin agonistlerinin HBS tedavisindeki etkinliği herkes tarafından kabul görmektedir. Birçok çalışmada levodopa ve dopamin agonistlerinin (pergolid, pramipeksol, bromokriptin, ropinirol, kabergolin) etkinliği gösterilmiştir. Aynı zamanda kan beyin bariyerini geçen dopamin antagonistlerinin HBS semptomlarını arttırdığı görülmüştür.⁹⁵

HBS bulgularının yüksek ateş sırasında kaybolması vücuttaki DA depolarının aktive olmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür aynı zamanda bu bulguların hareket

halindeyken kaybolmasının altında da benzeri bir mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir.⁹⁶

2.2.4.5. HBS’de demir metabolizmasının rolü

Dopaminerjik hipofonksiyonun keşfiyle birlikte HBS fizyopatolojisinde dopaminin fonksiyon kaybına neden olabilecek fizyolojik mekanizmalar üzerine odaklanılmıştır. Dopaminin sentezi ve metabolizması üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, dopaminerjik hipofonksiyonda özellikle demirin önemli rol aldığı görüşü önem kazanmıştır. Dopamin sentesinde hız kısıtlayıcı enzim olarak rol alan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan ferritin eksikliğinde dopamin biyosentezi etkilenebilir. Özel görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan bir çalışmada HBS’u şiddeti ile substansiya nigra ve putamende demir konsantrasyonlarının düşük olması arasında doğru orantılı bir ilişki belirlenmiştir.⁹⁷ Başka bir çalışmada HBS olan hastaların beyin omurilik sıvılarında ferritin ve transferrin değerlerinin düşük olduğu görülmüş ve bunun beyinde de demir miktarının düşük olabileceğinin indirekt bulgusu olduğu öne sürülmüştür.⁹⁸

O’Kaeffe ve arkadaşları, Sun ve arkadaşları serum demir depoları ile HBS şiddeti arasındaki korelasyonun doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.^{99,100} O’Kaeffe ve arkadaşları, serum ferritin seviyeleri 45 µ/L’in altında olan HBS’li hastaların oral demir tedavisi sonrasında semptomlarında azalma gözlemlemiş fakat 45 µ/L’in üzerinde olanlarda değişiklik gözlemlememiştir.⁹⁹ Tedavi protokolü ferritin seviyesi düşüklüğüne göre düzenlenmemiş olan bir çalışmada, oral demir tedavisi verilen HBS hastalarının semptomlarında herhangi bir azalma gözlenmemiştir.¹⁰¹ Bu konuda yapılan ilk çift kör plasebo kontrollü çalışma 2009 yılında yayınlanmış, düşük normal ferritin düzeyine (15-75 ng/ml) sahip hastalarda oral demir tedavisi sonrası HBS semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.¹⁰²

2.2.5. Semptomlar ve klinik özellikler

HBS’nin tipik klinik özelliği dizestezinin eşlik ettiği, uykuya dalmayı engelleyen, 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 da etkiler. Semptomların akşam saatleri ve geceleri

daha belirgin olması ve istirahat halinde ortaya çıkması HBS nin sirkadiyen ritime sahip olduğunu gösteren karakteristik bulgulardandır.¹⁰³

Sendrom özellikle bacaklarda görülmesine rağmen progresif hastalıkta hastaların % 48'inde kollarda da tutulum tarif edilmektedir.¹⁰⁴

Semptomların televizyon izlerken, araba kullanırken, uzun uçak yolculuklarında, fazla egzersiz yaptıktan ya da yorucu bir günden sonra ve uyku-uyanıklık bozukluklarında şiddetlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte bazı HBS'li hastalar dikkatlerinin başka bir yöne yoğunlaştığı durumlarda semptomlarında azalma olduğunu belirtmişlerdir.⁴³

HBS sendromunun tanı koydurucu en önemli klinik özelliği hareket etme ihtiyacı ile bacaklarda huzursuzluk hissinin aktivite ile azalmasıdır. Bazı hastalar aktivite süresince semptomlarda azalmanın devam ettiğini fakat ciddi HBS olan hastalar ise tam olarak azalmadığını belirtirler. Hastalığın şiddetine bağlı olarak, hareketin sonlandırılmasıyla semptomların başlama süresi arasında önemli bir ilişki vardır. Şiddetli HBS olgularında hareketin sona ermesinin hemen ardından şikayetler başlarken daha hafif vakalarda hareket sonlandırıldıktan 30-60 dakika süren bir dinlenme periyodunun ardından semptomlar başlamaktadır.⁴³

Klinik özellikler

HBS idiopatik ve sekonder olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır:

İdiopatik HBS: İdiopatik HBS erken yaşta ortaya çıkan ve aile öyküsü dışında altta yatan herhangi bir neden bulunmayan olgulardır. İdiopatik formda, erken yaşta görülmesi ve hastaların birinci derece akrabalarında % 50 oranında ortaya çıkıyor olması, otozomal dominant bir geçişin varlığını desteklemektedir.¹⁰⁵ İdiopatik HBS olgularında semptomların başlangıç yaşı 20'nin altındadır.¹⁰³

Sekonder HBS: Sekonder HBS daha geç yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte sendromun ortaya çıkmasına neden olabilecek fizyopatolojik neden iyi araştırılmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7. Sekonder HBS nedenleri

1. Nörolojik Hastalıklar
- Polinöropati
- Radikülopati
- Multiple Skleroz
- Parkinson Hastalığı
- Amyotrofik lateral skleroz
- Polimiyelit
- Fibromyalji
2. Tıbbi Durumlar
- Anemi
- Üremi
- Gebelik
- Romatoid Artrit
- Periferik Vasküler Hastalıklar
- Diyabet
- Hipotroidizm
- Gastrektomi
3. Kimyasal Ajanlar
- Kafein
- Nöroleptikler
- Kalsiyum kanal blokörleri
- Lityum
- SSRI, SNRI

HBS'nin sekonder nedenleri içerisinde demir eksikliği anemisi ilk sırada yer almaktadır.^{47,78,100} Serum ferritin seviyeleri 45µ/L'in altında olan HBS'li hastaların oral demir tedavisi sonrası semptomlarda düzelme olduğu gözlenmiştir.¹⁰²

Hemodializ hastalarında yapılan bir çalışma da HBS prevalansının üremide % 25,9 olarak bulunduğu belirtilmektedir.¹⁰⁶ Japonya'da üremik HBS ile idiopatik HBS hastalarını karşılaştıran bir çalışmada, üremik HBS hastalarında uyku bozukluğunun daha kısa sürede oluştuğunu rapor etmişlerdir. Tedavi için kullanılan dopamin agonisti dozunun da üremik olmayan hastalara göre daha yüksek olması gerektiği bildirilmiştir. Yapılan değerlendirmede, sendromun şiddetinin üremik HBS'de daha hızlı ve ciddi olduğu, ayrıca dopamin agonistlerine yanıtın azaldığı sonucuna varılmıştır.¹⁰⁷ Böbrek yetmezliği ile birlikte görülen HBS'li hastalarda morbitide ve mortaliteyi artırmaktadır.¹⁰⁸ Transplantasyonun HBS semptomlarını belirgin bir ölçüde azalttığı gözlenmiştir.^{109,110} Ek olarak sendrom romatoid artrit, fibromiyalji ya da gebelikle de birlikte görülebilir.^{111,112} Bazı hastalarda gebelikle birlikte sendromun bulguları ilk defa ortaya çıkar veya daha önceden var olan semptomları gebelik döneminde artabilir.¹¹² Gebelikte semptomların görüldüğü hastalarda sıklıkla aile hikayesi mevcuttur. HBS periferik nöropati ya da radikülopati ile birlikte de görülebilir.^{83,113}

2.2.6. Tanı

HBS tanısı, uluslararası çalışma grubunca konulan kriterler ile yapılır.⁴³ Tanı kriterleri içinde kesin bulunması gereken özellikler (Tablo 8).

Tablo 8. HBS tanı kriterleri⁴³

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

Tanı için yukarıdaki kriterlerin gerekliliğine karşın şüpheli durumlarda NIH (National Institutes of Health) konsensus kararlarına göre oluşturulan destekleyici kriterler göz önünde bulundurulur.⁴³ Bunlar;

1. Pozitif aile hikayesi,

Otozomal dominant kalıtımla uyumlu aile hikayesi olguların üçte ikisinde vardır.

2. Dopaminerjik tedaviye yanıt,

Hastaların hemen hepsi dopaminerjik tedaviye yanıtı olduğundan destekleyici kriter olarak görülmektedir.

HBS tanısı için gerekli olmamakla birlikte tanıyı desteklemek amacıyla HBS’li hastalarda polisomnografi tetkikinden hemen önce uyanırken SIT (sustained immobilization test) yapılabilir. Bu testte hastalar bacaklarını hareket ettirmeksizin yatar veya oturur pozisyonda kalarak HBS’nin semptomlarını provake ederler. Test boyunca her beş dakikada bir hasta bacak rahatsızlığını 100 üzerinden değerlendirir ve ortalama bacak huzursuzluğu skalasının ortalaması alınarak sonuçlar puanlanır.¹¹⁴ Hastaların HBS sırasında motor huzursuzluğunu ölçmek için bir diğer yöntem aktigrafidir. Aktigrafik çalışmalar, periodik bacak hareket bozukluğunun polisomnografik çalışmaları gibi gece yapılabilir veya gündüz huzursuzluğunu da ölçebilirler.⁴³

Huzursuz bacak sendromunun şiddetini belirlemede, ayrıca tedaviye başlama ve izlemede referans olması için şiddet skalası kullanılması önerilmektedir. John Hopkins HBS şiddet skalasında semptomlar 0-3 skalasında değerlendirilir.⁴³

0: semptomsuz,

1: sadece gece semptomlarının varlığı

2: sadece akşam saatlerinde (18:00'dan sonra) semptomlarının varlığı,

3: saat 18:00 öncesinde de semptomlarının varlığı şeklindedir.

HBS tanısı koymanın önemi kadar uygulanacak tedavide doz ve süre tayini için şiddetin belirlenmesi de önemlidir. Bu sebeple bu skalanın dikkate alınması önemlidir.

2.2.7. Tedavi

Tedavi endikasyonu uyku ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmadır. HBS'de tedavi şekli hastalığın ciddiyeti ve semptomların çeşitliliğine göre değişir. Çok hafif vakalarda uykuyu düzenlemek yeterli olabilir (sedatif-hipnotik, davranış tedavisi).

Tablo 9. HBS tedavi seçenekleri

1.Yaşam tarzında değişiklik	
2.Antidepresan, nöroleptiklerden kaçınmak	Paroksetin, Sertralin, Mirtazapin, Mianserin, Venlafaksin, Olanzapin, Risperidon
3. Diğer sistemik hastalıklar için kullanılan medikal ilaçlardan kaçınmak	Beta-blokerler, Fenitoin, Zonizamid, Metosuksimid, Lityum
4. Farmakolojik tedavi	a:Dopamin agonistleri: i: Nonergotamin dopamin agonistleri: Pramipeksol:0.125-1 mg/gün Ropinerol: 0.25 mg- 4 mg/gün ii: Ergotamin dopamin agonistleri: Pergolid: 0.05 mg- 0.25 mg/gün Bromokriptin: 1.25 mg- 7.5 mg/gün Kabergolin: 1 mg-4 mg/gün iii: Levodopa: Karbidopa/levodopa Benzerasid/levodopa b: Benzodiazepinler: Triazolam: 0.25 mg-0.5 mg/gün Diğer BDZ: Klonazepam, temazepam, Alprozalam c: Antiepileptik ilaçlar: Gabapentin 300 mg - 1200 mg/gün d: Opiadlar: Oksikodon: ortalama 15.9 mg /gün verilebilir.
5. Diğer tedaviler	Klonidin, Oral demir preparatları, Bupropion, Tramadol

1. Yaşam tarzında değişiklik: HBS bazı vakalarda yaş, kilo, hipertansiyon, günde en az üç bardak alkollü içecek içme, günde yirmiden fazla sigara içme, uyku düzeninde bozukluk gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bu faktörler arasında kilo, hipertansiyon, uyku düzeni kontrolü gibi değiştirilebilir ya da kontrol altına alınabilecek faktörleri kontrol altında tutmak, alkol ve sigaradan uzak durmak HBS tedavisinde ilk basamak tedaviler arasında yer alır.¹¹⁵

2. Antidepresan, nöroleptiklerden kaçınmak: Antidepresan veya nöroleptik ilaçların HBS'na neden olup olmadığı halen tartışma konusudur. Ancak literatürde gerek vaka düzeyinde gerek prevelans çalışmalarında özellikle yeni jenerasyon antidepresan ilaçların HBS'u tetiklediği ya da var olan sendromda eksazarbasyona neden olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Rottach ve arkadaşlarının çalışmasında fluoksetin, paroksetin, sitalopram, sertraline, essitalopram, venlafaxine, duloxetine, reboxetine, ve mirtazapinin HBS'na neden olduğu gösterilmiştir.¹¹⁷ Serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) kullanan hastaların % 9'da yan etki olarak HBS ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu ilaçlar arasında mirtazapin en çok suçlanan olmuş ve hastaların % 28'de HBS yakınması olduğu dikkati çekmiştir.¹¹⁷

Jagota ve ark. nöroleptik kullanan hastalarda HBS prevelansını % 1 olarak belirlemişlerdir.¹¹⁶ Bu nedenle HBS tedavisinde mümkün olduğu kadar paroksetin, sertralin, mirtazapin, mianserin, venlafaksin, olanzapin, risperidon gibi antidepresan ve nöroleptiklerden kaçınmak tedavinin bir parçası olabilmektedir. Ancak depresyonu ya da psikoza olan hastalarda belirlenebilecek olan HBS tedavisinde dopamin vb ilaçlardan kaçınmak gerekmektedir. Dopamin altta yatan psikiyatrik hastalıkları tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Bu grup hastalarda tedaviye okskarbazepin ya da gabapentin önerilebileceği vaka örnekleri ile desteklenmiştir.¹¹⁵

3. Diğer sistemik hastalıklar için kullanılan medikal ilaçlardan kaçınmak: Diğer sistemik hastalıklar için kullanılan ilaçlarında HBS'na neden olabileceği vurgulanmıştır. Bununla birlikte yine literatürde bu konuda farklı sonuçların olduğunu görmekteyiz. Morgan, beta-blokerlerin HBS'nu indüklediğini bildirirken, Ginsberg'te özellikle propranololun akatizide olduğu gibi HBS tedavisinde kullanabileceğini vurgulamıştır.^{120,121} Yine anti epileptik ilaçlarda da benzer tezat fikirleri görüyoruz. Ancak literatürde özellikle fenitoin ve zonisamidin HBS'na neden olabileceği

vurgulanmıştır.¹²²⁻¹²⁴ Psikiyatride sık kullanılan ilaçlar içinde bulunan lityumunda HBS’nu tetikleyebileceği unutulmamalıdır.¹²⁵

2.3. Farmakolojik tedavi

2.3.1. Dopaminerjik tedavi

Dopaminerjik tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanmalıdır. Hafif veya aralıklı huzursuz bacak sendromunda levodopa yeterli olabilir. Orta ya da şiddetli hastalıkta veya gündüz semptomlarında ya da her ikisi birden olduğunda, ilk tedavi olarak bir dopamin agonisti kullanılmalıdır.⁷⁵ Olası yan etkilere karşı tedavide ajanın titrasyonu dikkatle düzenlenmelidir ve hasta yan etkiler konusunda uyarılmalıdır.

Levodopa: Levodopa HBS’nun gece semptomlarının tedavisinde etkilidir ve kontrollü çalışmalarda idiyopatik formda ve üremik hastalarda uykunun kalitesini subjektif ve objektif olarak artırdığı gösterilmiştir.^{126,127} 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.^{128,129} Levodopa etkisinin hızlı başladığı ve bittiği bilinmektedir.¹³⁰

L-dopa tedavisinin iki önemli yan etkisi, “rebound” ve “augmentation”dır. “Augmentation”, semptomların daha erken saatlerde başlaması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması, “rebound” ise daha geç saatlere kayması ve daha şiddetli olarak ortaya çıkması olarak tanımlanır. L-Dopa’nın uzun süreli kullanımda “augmentation”a yol açması % 82, rebound yol açması ise % 25 olarak bildirilmektedir.¹³¹

Dopamin agonistleri: Levodopa tedavisinin uzun dönem yan etkileri nedeniyle HBS tedavisinde ilk seçenek olarak dopamin agonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanlarla “augmentasyon” daha seyrek ortaya çıkmaktadır. Özellikle D₂ ve D₃ reseptör agonistleri tedavide etkilidir. Bu özelliklere sahip tüm dopamin reseptör agonistlerinin tedavide etkili olmasına karşın, pramipeksol ve ropinirolün kullanımı Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri’nde onaylanmıştır. Her ikisinin de etkili dozları Parkinson hastalığında kullanılan dozlardan çok daha düşüktür. Her iki ilaçla da hem kısa süreli hem de uzun süreli tedaviye yanıt alınmaktadır.¹³²

2.3.2. Benzodiyazepinler

Benzodiyazepinlerin HBS tedavisindeki etkinliği tartişmalı olmasına rağmen bazı çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiştir. Klonozepam ve Tenazepamın etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6 HBS’lu hastada benzer etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir.¹³³ Ancak Triazolamın periyodik bacak hareketlerinde değişiklik oluşturmadığı halde uyku süresini uzatarak etki gösterdiği bildirilmiştir.⁷⁵

2.3.3. Antiepileptik ilaçlar

HBS tedavisinde kullanılabilen diğer bir ilaç grubu da antiepileptiklerdir. Ancak literatürde antiepileptik ilaçların HBS neden olması ve tedavisi konusunda oldukça farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Bununla birlikte son yıllarda özellikle gabapentin HBS tedavisinde tercih edilmektedir. Gabapentinin daha iyi tolere edilmesi bunun temel nedenlerinden biridir. Gabapentin dozu 1855 mg/gün olarak önerilen hastalarda HBS bulgularında gerileme olduğu grlmştr. Gabapentinin etkinliğinin gösterilmesi ile bu ilaç ile yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Gabapentin ile Ropirinoln etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 800 mg/gün Gabapentin ile 0,78 mg/gün Ropirinol verilen hastalarda tolerans ve etkinlik konusunda benzer oldukları grlmştr.¹³⁴ Başka bir çalışma da hemodiyaliz alan HBS hastalarında yapılmış. Bu çalışmaya göre; her diyaliz uygulamasından sonra 220-300 mg Gabapentin uygulanmış ve HBS semptomlarında gerileme olduğu bildirilmiştir.¹³⁵ Japonyada yapılan bu çalışmaya 20-80 yaşlar arasında 52 haftalık period boyunca 1200mg/gün dozundan gabapentin alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 266 hasta dahil edilmiş ancak 84’ uygun olmayan kriterler, 49’u da yan etkiler nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Bu şekli ile çalışmayı 133 hasta tamamlamıştır. Hastaların 181’inde Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu alışma Grubu (IRLSSG) skoru 24,4’den 6,3’e düşmüştür. IRLSSG skorunda düşme oranı % 80,3, ICGI ve PCGI skorlarında % 87,1’dir. Dizness, somnalanse gibi ciddi yan etkiler % 1,6’sında genelde ilk 4 haftalık takipte ortaya çıkmıştır. Augmentasyon epizodları saptanmamıştır. Sonuç olarak HBS hastalarında gabapentin kabul edilebilir, güvenilir bir tedavi profili çizmiştir.¹³⁶

Gabapentin dışında karbamazepin ile de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Telstod ve arkadaşları 174 hasta üzerinde yaptıkları çift kör çalışmada ve karbamazepinin plaseboya

göre HBS semptomlarında anlamlı olarak gerileme sağladığı bildirmişlerdir.¹³⁷ Yine okskarbamazepin de 300-600mg/gün dozunda karbamazepin gibi benzer etkiye sahiptir ve daha düşük yan etkileri mevcuttur.¹³⁸

Bununlar birlikte antiepileptik ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında HBS üzerindeki rolü tartışmalı görünmektedir. Gerek fenitoin, gerek zonisamid kullanımına bağlı HBS gelişen olgular literatürde sunulmuştur.¹²²⁻¹²⁴

HBS'da antiepileptik rolünü farklı yönleri ile tartışmayı gerektirmektedir. Bu konudaki örneklerden biri karbamazepin kullanımına bağlı gelişen osteomalazili hasta olgusudur. Bu olgu Prakash ve arkadaşları tarafından sunulmuş olup, olguda karbamazepin sağaltımı sonrası osteomalazi gelişen HBS hastasının tedavisinde daha az yan etkisi olan okskarbazepinin yeri olduğunu vurgulamışlardır.¹³⁹ Bu olguda da tartışıldığı üzere; vitamin D reseptörleri ve 1 alfa-hidroksilaz beyinde sustansia nigra ve hipokampusta bulunmaktadır. Smith ve arkadaşları dopaminerjik nöronlarda, 1-25 dihidroksi vitamin D₃'ün nöroprotektif etkisini göstermişlerdir. Sekonder HBS nedenleri arasında demir eksikliği anemisi, üremi ve gebelikte vitamin D düzeylerinde düşüklük bilinmektedir. Bu açıdan bakılacak olursa vitamin D₃, ferritin düşüklüğüne yada anemiye neden olabilecek antiepileptik ilaçların kronik kullanımında HBS gelişebileceği ön görülebilir. Ancak yinede düşük serum vit D seviyesi ve HBS arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görünmektedir.¹³⁹

Uzun yıllardan beri antiepileptik ilaçlar (AEİ) ağrılı periferik nöropatide kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar da antiepileptiklerinde nöropatik değişikliklere neden olabileceği vurgulanmıştır. Bu konuda en çok suçlanan ilaç fetioindir.^{122,140,141} Ayrıca vaka bazında levetirasetam, gabapentinin de polinöropatiye neden olabileceği vurgulanmıştır.^{142,143} Baldini ve arkadaşlarının epilepsi hastalarında yaptıkları çalışmada; karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastalarda sıcak ve soğuk algılama eşik değerlerinin yükseldiği bunun nedenininde elektrofizyolojik incelemeler ile belirlenemeyen ince lif nöropatisinin gelişmiş olmasını vurgulamışlardır.¹⁵² Freeman ve arkadaşları da topiramatinde elektrofizyolojik değişikliğe neden olmadan parestezilere neden olabileceğini vurgulamışlardır.¹⁴⁴

2.3.4. Opioidler

Opioidlerle yapılan bir çalışmada, oksikodine göre daha düşük potensli olan düşük doz dekstropoksifen kullanılmış ve levodopaya göre daha az etkin olmasına karşın HBS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁵ Opioidlerin bağımlılık riski mevcuttur ve kronik kullanımda obstrüktif uyku apne sendromunu kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.

2.3.5. Diğer tedaviler

2.3.5.1. Demir

HBS'ye neden olan faktörlerden biri de demir eksikliğidir. Buradan yola çıkarak bu eksikliğin yerine konmasını esas alan demir replasman tedavileri yapılmıştır ve bu tedavilerle ilgili yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Düşük serum ferritin konsantrasyonları (<50 µg/mL) HBS riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.^{72,73} Terminal dönem böbrek yetmezliği olan HBS hastalarında yapılan bir çalışmada bu hastalara yüksek doz demir dekstran infüzyonu verilmiş ve semptomlarda geçici olmasına rağmen önemli bir gerileme olduğu görülmüştür.¹⁴⁶ Farklı bir çalışmada ise, HBS olan 10 hastaya 2 hafta boyunca 1000 mg IV demir uygulanmış ve yaklaşık 2 hafta sonra tüm bulgulara gerileme olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁷

2.3.5.2. Demir dışındaki diğer ilaçlar

Klonidin, buprapion, baklofen, tramadol ve Mg un HBS tedavisinde etkinlik gösterdikleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴⁸ Başka bir çalışmada baklofenin periyodik ekstremitte hareketlerinin süresini değiştirmeksizin gücünü ve amplitüdünü azalttığı bildirilmiştir. Dopamin agonistlerini tolere edemeyen HBS hastalarına Bupropion verilen bir çalışmada etkinliğin gösterilmiş olması nedeniyle tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği önerilmektedir.¹⁴⁹

2.3.5.3. Kombinasyon tedavisi

En sık kullanılan kombinasyon tedavisi dopamin agonistleriyle opioidlerin birlikte verilmesidir. Unutulmamalıdır ki, kombinasyon tedavisi ancak çok ciddi HBS olgularına önerilmektedir. Bunun dışında kombinasyon tedavilerinde antikonvülzanlardan Gabapentin ve Benzodiazepinler de kullanılabilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgular ve olgu seçimi

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takipli ve mental olarak normal olan 225 Epilepsi tanılı hasta alındı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Hazırlanan onam formları okutularak, kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Öncelikli olarak genel tıbbi anamnez ve fizik muayeneden sonra yine ayrıntılı nörolojik öykü ve muayene işlemleri tamamlandı. Hastalara huzursuz bacaklar sendromu tanısı öykü ile konuldu. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastalara huzursuz bacaklar sendromu şiddet değerlendirme ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ve Epworth uyku kalite indeksi kullanılarak uyku kaliteleri ve uykululuk düzeyi belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda serum hemogram, demir, ferritin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 ve folik asit düzeyleri bakıldı.

3.2. Yöntem

Olgulara uygulanacak testlerle ilgili bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Epilepsi tanılı tüm olgularda demografik ve klinik bilgileri irdelendi, nöbetlerin ILEA-1981 (Tablo 1) sınıflandırmasına göre grupları belirlendi. Hastalar HBS açısından tanı kriterleri sorgulandı (Tablo 8). Daha sonra hastalara huzursuz bacaklar sendromu şiddet değerlendirme ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ve Epworth uyku kalite indeksi kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara serum hemogram, ferritin, demir, demir bağlama düzeyleri, tiroid fonksiyon düzeyleri, B12 ve folik asit düzeyleri bakıldı.

3.3. Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişkenler

parametrik varsayımı sağlamadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Epilepsi polikliniğinde takip edilen yaşları 17-77 arasında olan toplam 225 epilepsi tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 225 hastanın % 61,8 (n= 139)'i kadın, % 38,2 (n= 86)'sinin erkek olduğu görüldü. Eğitim düzeylerine göre değerlendirildiğinde; olguların % 3,6 (n= 8)'sının eğitimi yoktu, % 39,6 (n= 89)'sı ilkokul, % 34,2 (n= 77)'si lise ve % 22,7 (n= 51)'sinin ise yüksekokul mezunu olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete göre demografik verilerin dağılımı

		CİNSİYET				Toplam		p
		Erkek		Kadın				
		n	%	n	%	n	%	
n (%)		86	38,2	139	61,8	225	100,0	
Eğitim	Yok	0	0,0	8	5,8	8	3,6	0,113
	İlkokul	34	39,5	55	39,6	89	39,6	
	Lise	29	33,7	48	34,5	77	34,2	
	Üniversite	23	26,7	28	20,1	51	22,7	
Medeni Hali	Bekar	40	46,5	72	51,8	112	49,8	0,036
	Dul	0	0,0	8	5,8	8	3,6	
	Evli	46	53,5	59	42,4	105	46,7	
Çocuk Sahibi	Hayır	48	55,8	88	63,3	136	60,4	0,326
	Evet	38	44,2	51	36,7	89	39,6	

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 49,8 (n= 112)'inin bekar, % 46,7 (n= 105)'sinin evli ve % 3,6 (n= 8)'sının ise dul olduğu öğrenildi. Hastaların sadece % 39,6 (n= 89)'sının çocuğunun olduğu belirlendi.

Tablo 10'da görüldüğü üzere hastaların cinsiyete göre eğitim düzeyleri, medeni halleri ve çocuk sahibi olup olmamaları açısından anlamlı bulunmadı.

Tablo 11. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı

Cinsiyeti	E (n=86)		K (n=139)		Toplam (n=225)		p
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Yaş	34,9±13,6	31(18-73)	32,3±11,3	30(17-77)	33,3±12,3	30(17-77)	0,276
Nöbet Başlama Yaşı	19,5±13,6	18(1-56)	17,2±11,2	15(0-54)	18,1±12,2	16(0-56)	0,208
Hastalık süresi (Yıl)	14,9±10,4	13(1-49)	15,0±11,4	13(0-75)	15,0±11,0	13(0-75)	0,771

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 33,3±12,3(17-77) olup, kadın hastaların yaş ortalaması 32,3±11,3 (17-77), erkek hastaların yaş ortalaması 34,9±13,6 (18-73) olarak bulundu (Tablo 11). Hastaların nöbetlerinin ortalama 18,1±12,2 (0-56) yaşında başladığı ve yaklaşık 15,0±11,0 (0-75) yıldır epilepsi hastalığı tanısı ile izlendiği belirlendi. Yine hastaların cinsiyete göre yaş, nöbet başlama yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Çalışmaya dahil edilen 225 hastanın % 17,8 (n= 40)'sinde sistemik hastalık (Hipertansiyon, astım, hipotiroide, hipertiroide, osteoporoz, hepatit B taşıyıcılığı) varlığı, % 12,4 (n= 28)'ünde sigara ve % 4 (n= 9)'unda alkol kullanma öyküsü vardı. Hastalarda verdikleri öykü baz alındığında madde kullanımının olmadığı öğrenildi (idrarda tarama testi yapılmadı).

Tablo 12. Verilerin demografik dağılımı

Değişkenler		n	%
Sistemik Hastalık	Yok	185	82,2
	Var	40	17,8
Sigara	Yok	197	87,6
	Var	28	12,4
Alkol	Yok	9	4,0
	Var	216	96,0
Madde	Yok	225	100,0

Nöbet tiplerine göre irdelenmek istendiğinde; hastaların % 65,3 (n= 147)'ünün parsiyel epilepsisi, % 34,7 (n= 78)'sinin jeneralize epilepsisi olduğu saptandı. Hastalık süresi açısından bakıldığında, hastaların % 90,7 (n= 204)'sinin 3 yıldan fazla, % 8,9 (n= 20)'ünün 1-3 yıl arası ve % 0,4 (n= 1)'ünün 1 yıldan az süredir epilepsi tanısıyla izlendiği öğrenildi (Tablo 13).

Tablo 13. Nöbet özellikleri ve klinik bilgilerine göre hastaların dağılımı

Değişkenler		CİNSİYET (n (%))				Toplam		p
		E (n:86)		K (n:139)				
		n	%	n	%	n	%	
Nöbet tipi	Primer Jeneralize Epilepsi	28	32,6	50	36,0	78	34,7	0,666
	Parsiyel Epilepsi	58	67,4	89	64,0	147	65,3	
Nöbet sıklığı	Nöbetleri kontrol altında alınan	48	67,4	81	58,3	129	57,3	0,372
	Yılda 1	5	5,8	3	2,2	8	3,6	
	Yılda 2'den fazla	10	11,6	14	10,1	24	10,7	
	Ayda 1	5	5,8	16	11,5	21	9,3	
	Ayda 1den fazla	18	20,9	25	18,0	43	19,1	
Hastalık süresi	<1 Yıl	0	0,0	1	0,7	1	0,4	0,724
	1-3 Yıl	8	9,3	12	8,6	20	8,9	
	>3 Yıl	78	90,7	126	90,6	204	90,7	

Nöbet tipleri cinsiyete göre dağılımı açısından değerlendirildiğinde; 86 erkek hastanın % 67,4 (n= 58)'inde parsiyel özellikte nöbetler ve % 32,6'sında primer jeneralize özellikte nöbetlerin olduğu; kadın hastaların ise % 64 (n= 89)'ünde parsiyel özellikte ve % 36 (n= 50)'sında ise primer jeneralize özellikte nöbetlerin gözlemlendiği saptandı. Nöbet sıklığı açısından irdelendiğinde; hastaların % 57,3 (n= 129)'ünde nöbetlerin kontrol altında olduğu, % 3,6 (n= 8)'sında yılda en fazla bir kez, % 10,7 (n= 24)'sında yılda 2'den fazla, % 9,3 (n= 21)'ünde ayda 1 ve % 19,1 (n= 43)'unda ise ayda birden fazla nöbet geçirdiği belirlendi. Cinsiyet açısından nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı arasında istatistiksel farklılık olmadığı saptandı (Tablo 13).

Hastaların % 37,3 (n= 84)'ü politerapi alırken, % 62,7 (n= 141)'si monoterapi almaktaydı (56'sı karbamazepin, 54'ü valproik asit, 15'i okskarbazepin, 13'ü levetirasetam, 2'si lamotrijin, 1'i fenitoin) (Tablo 14). 2 hastanın antiepileptik haricinde diğer sistemik hastalıkları için medikal tedavi (Amlodipin, Baklofen) aldığı öğrenildi.

Tablo 14. Kullanılan antiepileptik ilaçlar

	n	%
Monoterapi	141	62,7
Karbamazepin	56	24,9
Valproik asit	54	24,0
Levetirasetam	13	5,8
Fenitoin	1	0,4
Lamotrijin	2	0,9
Okskarbazepin	15	6,7
Politerapi	84	37,3

Tablo 15. Cinsiyet dağılımına göre antiepileptik ilaç kullanımı

Değişkenler		CİNSİYET (n (%))				Toplam		p
		E		K				
		n	%	n	%	n	%	
İlaç tedavisi	Monoterapi	53	61,6	88	63,3	141	62,7	0,887
	Politerapi	33	38,4	51	36,7	84	37,3	

Politerapi ve monoterapi kullanımı açısından her iki cinsiyette anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların nörolojik muayeneleri değerlendirildiğinde; % 93,3 (n= 210)'ünün normal, % 2,7 (n= 6)'sinin lateralizan bulgusu olduğu, % 4 (n= 9)'ünde lateralizasyon belirtmeyen nörolojik bulgular olduğu belirlendi. Elektroensefalografik (EEG) incelemesinde; 65 hastanın çekilen EEG'sinde normal EEG bulguları 60 hastada subkortikal epileptik, 49'u lateralize epileptik, 51'inde ise nonspesifik bulgular mevcuttu.

Hastaların 65'inin görüntüleme sonuçları vardı ve bunların % 13,3 (n= 30)'ünde patolojik bulgu olduğu saptandı.

Tablo 16. Hastaların nörolojik muayene, elektrofizyolojik (verileri) ve radyolojik görüntüleme bulguları

Değişkenler		n	%
Nörolojik muayene	Normal	210	93,3
	Hemihipoestezi / Hemiparazi	6	2,7
	Diğer	9	4,0
EEG	0: Normal	65	28,9
	1: Lateralize epileptik aktivite	49	21,8
	2: Pr. Jeneralize epileptik aktivite	60	26,7
	3: Paroksizmal aktivite ve nonspesifik bulgular	51	22,7
Serebral görüntüleme	Yok	160	71,1
	Normal	35	15,6
	Patolojik	30	13,3

Biyokimyasal incelemelerde; serum ferritin düzeyi 168 hastada 50 ng/mL'nin altında, 57 hastada ise 50 ng/mL ve üzeri değerlerde olduğu saptandı. Serum B12 düzeyi ise 22 hastada normal değerlerin altında olup, 203 hastada ise normal değerlerde bulundu.

Tablo17. Biyokimyasal incelemeler

Değişkenler		N	%
Serum Ferritin düzeyi	<50 ng/mL	168	74,7
	≥50 ng/mL	57	25,3
Serum vit B12 düzeyi	<126 pg/mL	22	9,8
	>126 pg/mL	203	90,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların uyku özellikleri, Epworth skorları, Pittsburgh skoru (PUKİ) irdelendi. Epworth ortalaması 3,0±3,1 (0-15) idi. Epworth hastaların % 11.1 (n= 25)'inde 8'in üstünde bulundu. Yine PUKİ skoru ortalaması 1,6±1,9 (0-12) saptandı. Hastaların ortalama 18,2±25,1 (2-300) dk'da uykuya daldıkları ve gece boyunca ortalama 8,3±1,5 (1,5-14) saat uyudukları saptandı.

Tablo 18. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı

Cinsiyeti	E (n=86)		K (n=139)		Toplam (n=225)		p
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Epworth toplam	3,5±3,6	2(0-15)	2,73±2,7	2(0-12)	3,0±3,1	2(0-15)	0,278
Uykuya dalma süresi (Dk)	13,2±10,9	10(2-60)	21,2±30,4	15(2-300)	18,2±25,1	15(2-300)	0,072
Gece uyku süresi (Saat)	7,9±1,5	8(1,5-12)	8,5±1,5	8,5(4,5-14)	8,3±1,5	8,25(1,5-14)	0,062
PUKİ	1,3±1,6	1(0-7)	1,8±2,1	1(0-12)	1,6±1,9	1(0-12)	0,98
Serum ferritin düzeyi	59,7±51,6	51(4-362)	24,6±36,7	16(2-294)	38,0±46,3	24(2-362)	0,0001
Serum vit B12 düzeyi	243,7±130,7	207(40-792)	274,4±190,8	223(72-1500)	262,6±170,7	219(40-1500)	0,479

Cinsiyete göre epworth skoru, PUKİ skoru, uykuya dalma süresi ve gece uyku süresi ile biyokimyasal incelemelerden serum B12 düzeyi arasında fark yokken, serum ferritin düzeyinin kadın hastalarda erkeklere göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı (p< 0,0001) (Tablo 18).

Tablo 19. PUKİ değerleri

Değişkenler		n	%
PUKİ	<5,5	213	94,7
	≥ 5,5	12	5,3

PUKİ değeri hastaların % 94,7 (n= 213)'sinde 5,5'in altında ve % 5,3 (n= 12)'sinde 5,5'in üstünde bulundu (Tablo 19).

Çalışmaya dahil edilen 225 epilepsi tanılı hastanın % 5,8 (n= 13)'ünde HBS saptandı. Pittsburgh testinde hastalar diğer uyku bozuklukları açısından irdelendi ve hastaların % 15,1 (n= 34)'ünde horlama, % 19,5 (n= 44)'inde kabus ya da anormal davranışlar şeklinde parasomni atakları, % 1,3 (n= 3)'ünde uykuda bacak hareketleri ve % 14,2 (n= 32)'sinde bu bulgulardan bir kaçı birlikte tarif edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalarda belirlenen uyku bozuklukları

Değişkenler		n	%
Huzursuz bacaklar sendromu	Yok	212	94,2
	Var	13	5,8
Diğer uyku bozuklukları	Yok	112	49,8
	Horlama tarif edenler	34	15,1
	Kabus/ anormal davranışlar tarif edenler	44	19,5
	Uyku sırasında bacak hareketleri tarif edenler	3	1,3
	Birden fazla belirtisi ya da yakınması olan	32	14,2

Primer jeneralize epilepsi tanısı ile izlenen hastaların yaş ortalaması 28 (17-73), parsiyel epilepsili hastaların yaş ortalaması 32 (18-77) olarak saptandı. PUKİ skoru ortalaması; jeneralize epilepsi hastalarında 1,5 (0-12), parsiyel epilepsi hastalarında 1 (0-8) olarak bulundu. Uykuya dalma süresi primer jeneralize epilepsi grubunda 15 (2-300) dakika, parsiyel epilepsi grubunda ise 10 (2-90) dakika olarak saptandı. Primer jeneralize epilepsi grubunda PUKİ değeri hastaların % 31,1 (n= 70)'inde 5,5'un altında, % 3,6 (n= 8) hastada ise 5,5 ve üzeri değerdeydi. Parsiyel epilepsili hastaların % 63,55 (n= 143)'inde PUKİ değeri 5,5'un altında, % 1,77 (n= 4)'sinde 5,5 ve üzerinde bulundu. Epileptik nöbet türüne göre gruplar arasında yaş ortalaması, uykuya dalma süresi ortalaması, PUKİ skorları açısından istatistiksel açıdan fark vardı (sırası ile p değerleri = 0,001; 0,002; 0,042). Ancak Epworth skoru, serum ferritin ve B12 düzeyleri ve ortalama gece uyku süresi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 21. Nöbet tipine göre değişkenlerin dağılımı

		Primer jeneralize epilepsi (n= 78)		Parsiyel epilepsi (n= 147)		p
		Med (Min-Max)		Med (Min-Max)		
Yaş		28 (17-73)		32 (18-77)		0,001
Epworth toplam		2 (0-12)		2 (0-15)		0,467
PUKİ		1,5 (0-12)		1 (0-8)		0,042
Uykuya dalma süresi (dk)		15 (2-300)		10 (2-90)		0,002
Gece uyku süresi (saat)		8,2 (1,5-14)		8,2(4,5-12)		0,625
Serum ferritin düzeyi ng/mL		24 (3-169)		25 (2-362)		0,921
Serum vit. B12 düzeyi pg/mL		206 (40-1500)		223 (47-923)		0,873
		n (%)		n (%)		
Antiepileptik tedavi	Monoterapi	60	76,9	81	55,1	0,001
	Politerapi	18	23,1	66	44,9	
PUKİ skoru	<5,5	70	89,7	143	97,3	0,026
	>5,5	8	10,3	4	2,7	
Serum ferritin düzeyi	<50 ng/mL	60	76,9	108	73,5	0,631
	≥50 ng/mL	18	23,1	39	26,5	
Serum vitamin B12 düzeyi	<126 pg/mL	6	7,7	16	10,9	0,490
	>126 pg/mL	72	92,3	131	89,1	

Primer jeneralize epilepsi hastalarının % 76,9 (n= 60)'u monoterapi, % 23,1 (n= 18)'i ise politerapi sağaltımı almaktaydı, parsiyel epilepsi grubunda hastaların % 55,1 (n= 81)'i monoterapi ve % 44,9 (n= 66)'u politerapi aldıkları belirlendi (Tablo 21).

Tablo 22. Cinsiyete göre değişkenlerin dağılımı

Değişkenler		CİNSİYET (n(%))				Toplam		p
		E		K				
		n	%	n	%	n	%	
PUKİ skoru	<5,5	84	97,7	129	92,8	213	94,7	0,137
	>5,5	2	2,3	10	7,2	12	5,3	
Serum Ferritin düzeyi	<50 ng/mL	41	47,7	127	91,4	168	74,7	0,0001
	≥50 ng/mL	45	52,3	12	8,6	57	25,3	
Serum vit B12 düzeyi	<126 pg/mL	7	8,1	15	10,8	22	9,8	0,646
	>126 pg/mL	79	91,9	124	89,2	203	90,2	

Cinsiyete göre uyku bozuklukları ve laboratuvar değerleri irdelendiğinde; serum ferritin düzeyinin kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,0001$) (Tablo 22).

Tablo 23. HBS varlığına göre değişkenlerin dağılımı

Değişkenler		HBS yok (n=212)		HBS var (n=13)		p
		Med (Min-Max)		Med (Min-Max)		
Yaş		30 (17-77)		30 (19-60)		0,564
Epworth toplam		2 (0-15)		4 (1-11)		0,031
PUKİ skoru		1 (0-12)		0 (0-5)		0,388
Uykuya dalma süresi (Dk)		15 (2-300)		15 (2-60)		0,860
Gece uyku süresi (Saat)		8,2 (1,5-14)		8,2(4,5-12)		0,625
Serum ferritin düzeyi ng/mL		24 (2-362)		31 (4-74)		0,927
Serum vit B12 düzeyi pg/mL		213 (40-1500)		222 (127-596)		0,811
		n	%	n	%	
Tedavi	Monoterapi	131	61,8	10	76,9	0,215
	Politerapi	81	38,2	3	23,1	
PUKİ skoru	<5,5	200	94,3	13	100,0	1,000
	>5,5	12	5,7	0	0,0	
Serum ferritin düzeyi	<50 ng/mL	158	74,5	10	76,9	1,000
	≥50 ng/mL	54	25,5	3	23,1	
Serum vit B12 düzeyi	<126 pg/mL	22	10,4	0	0,0	0,622
	>126 pg/mL	190	89,6	13	100,0	

Çalışmaya dahil edilen 225 hastanın % 5,8 (n= 13)'ünde HBS saptandı. HBS saptanan hastaların yaş ortalaması 30 (19-60) bulundu. HBS saptanan ve saptanmayan hastalar arasında PUKİ skoru, serum ferritin düzeyi, serum vit B12 düzeyi, uykuya dalma süresi ve gece uyku süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi. Ancak HBS hastalarında Epworth skoru ortalaması 4 (1-11) olmasına karşın, HBS olmayan hastalarda ortalama 2 (0-15) olarak belirlendi ve ortalama değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p= 0,031; Tablo 23). HBS'ü olan hastaların 10'u monoterapi (7'si Valproik Asit, 2'si Karbamazepin, 1'i Levetirasetam) 3'ü politerapi almaktaydı. HBS saptanan 13 hastanın hepsinde PUKİ değeri 5,5'un altında olduğu serum ferritin düzeyi 10'unda 50 ng/mL'in altında, 3'ünde ise 50 ng/mL ve üzerinde olduğu görüldü. HBS saptanan hastalarının hepsinde serum vit B12 düzeyi 126 pg/mL'in üzerinde saptandı. HBS saptanan hastaların % 15,3 (n= 2)'ünde Epworth skoru 8 ve üzeri olduğu belirlendi.

Tablo 24. Epworth skoruna göre patolojik düzeyde uykuluğu olan hastaların klinik özellikleri

		Epworth skoru < 8	Epworth skoru ≥ 8	p
n (%)		200 (88,9)	25 (11,1)	-
Cinsiyet	Kadın	128 (64,0)	11(44,0)	0,079
	Erkek	72(36,0)	14(56,0)	
Yaş ortalaması		32,6±11,6 (18-77)	38.9±15,6 (17-69)	0,014
HBS	Var	11 (5,5)	2 (8)	0,613
	Yok	189 (94,5)	23 (92)	
Nöbet sıklığı	Nöbeti kontrol altında olan	121(60,5)	8(32,0)	0,023
	Yılda 1	7(3,5)	1(4,0)	
	Yılda 2 Ve Üzeri	18(9,0)	6(24,0)	
	Ayda 1	16(8,0)	5(20,0)	
	Ayda 1den Sık	38(19,0)	5(20,0)	
Hastalık süresi ortalaması		13±10,9 (0-75)	11 ± 11,5 (1-49)	0,419
Hastalık süresi	< 1 yıl	1 (0,5)	0(0,0)	0,394
	1 – 3 yıl	16(8,0)	4(16,0)	
	> 3 yıl	183(91,5)	21(84,0)	
Tedavi protokolü	Monoterapi	128(64,0)	13(52,0)	0,276
	Politerapi	72(36,0)	12(48,0)	
PUKİ skoru	PUKİ < 5,5	188(94,0)	25(100,0)	0,370
	PUKİ > 5,5	12(6,0)	0(0,0)	

Epworth uykululuk ölçeği toplamı 8 ve üzerinde olanlar ile 8'in altında olanlarla karşılaştırıldığında; hastaların % 88,9 (n= 200) gündüz uykuluğunun olmadığı (Epworth skoru <8), bununla birlikte hastaların % 11,1'i gündüz aşırı uykulukluktan (Epworth skoru ≥ 8) yakındığı görüldü. Gündüz uykululuğu olmayan hastaların % 64'ü (n= 128) kadın, % 36'sı (n= 72) erkek, uykululuğu olan hastaların ise % 44'ü (n= 11) kadın, % 56'sı (n= 14) erkek olarak saptandı. Epworth toplamı 8 ve üzerinde olanlar ile 8'in altında olanlar arasında kadın ve erkek cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte yaş ortalaması arasında fark vardı. Diğer bir değiş ile yaşı daha ileri olan hastalarda gündüz uykululuk yakınması vardı.

Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) toplamına göre gündüz uykuluğu olan 25 hastanın (EUÖ ≥ 8) % 8'inde (n = 2) HBS saptandı. EUÖ < 8 olan 200 hastanın % 94,5'inin (n = 189) HBS saptanmazken, % 5,5 (n = 11)'inde HBS olduğu belirlendi. Tablo 24'te de görüldüğü üzere Epworth uykuluk ölçeği ile HBS arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Epworth uykululuk ölçeği toplamı 8 ve altında olan 200 hastanın % 60,5'inin (n= 121)'inin nöbeti kontrol altında, % 3,5'u (n= 7) ortalama yılda 1 nöbet geçirmekte, % 9'u (n= 18) yılda 2 ve üzerinde nöbet geçirmekte, % 8'i (n= 16) ise ayda 1 nöbet geçirmekte, % 19'u (n= 38) ayda 1'den sık nöbet geçirmekteydi. Epworth uykululuk

ölçeği toplamı 8'in üzerinde olan 25 hastanın % 32'sinin (n= 8) nöbeti kontrol altında, % 4'ü (n= 1) yılda 1 nöbet geçirmekte, %24'ü (n= 6) yılda 2 ve üzerinde nöbet geçirmekte, % 20'si (n= 5) ayda 1 nöbet geçirmekte, % 20'si (n= 5) ayda 1'den sık nöbet geçirmekteydi. Tablo 24'te de görüldüğü üzere nöbeti kontrol altında olan hastaların büyük bir çoğunluğunda gündüz uykululuğu olmadığı saptandı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p= 0,023).

Gündüz uykululuğu olmayan (EUÖ < 8) 200 hastanın % 0,5' inin (n= 1) hastalık süresi bir yıldan kısa, % 8'inin (n= 16) 1-3 yıl arası, % 91,5'inin (n= 183) 3 yıldan uzun olduğu saptandı. Bununla birlikte gündüz uykuluğu olan (EUÖ ≥ 8) 25 hastanın % 16'sının (n= 4) hastalık süresi 1-3 yıl arası, % 84'ünün (n= 21) 3 yıldan uzun olduğu görüldü. Her iki grupta da hastalık süresi arttıkça gündüz uykululuğun arttığı gözlemlendi. Ancak bu bulgu her iki grup için de benzer dağılım gösterdiği için istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı.

Gündüz uykululuğu olmayan hastaların % 64'ü (n= 128) monoterapi, % 36'sı ise (n= 72) politerapi alıyorken, gündüz uykululuğu olan hastaların ise % 52'si (n= 13) monoterapi, % 48'i (n= 12) politerapi aldığı görüldü . Bu iki grup hasta arasında tedavi protokolü açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Bununla birlikte gündüz uykululuk yakınması olmayan hastaların % 94'ünün (n= 188) PUKİ skoru 5,5'in altında yani son bir aydır uyku kalitesi iyi olarak tanımlanmaktaydı. Bununla birlikte bu hastaların sadece % 6 (n= 12)'sında PUKİ skoru 5,5'in üstünde, yani son bir aydır uyku kalitesi kötü olarak tanımlanmaktaydı. PUKİ değeri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 25. PUKİ skoruna göre, uyku kalitesi kötü olan hastaların klinik özellikleri

		PUKİ skoru <5,5		PUKİ skoru ≥5,5		p
n (%)		213	94,7	12	5,3	
Cinsiyet	Kadın	129	60,6	10	83,3	0,137
	Erken	84	39,4	2	16,7	
Yaş ortalaması		33,5±12,4 (17-17)		29,1±8,6 (19-47)		0,226
HBS	Var	13	6,1	0	0,0	0,378
	Yok	200	93,9	12	100,0	
Nöbet sıklığı	Nöbeti kontrol altında olan	123	57,7	6	50,0	0,738
	Yılda 1	8	3,8	0	0,0	
	Yılda 2 Ve Üzeri	23	10,8	1	8,3	
	Ayda 1	20	9,4	1	8,3	
	Ayda 1den Sık	39	18,3	4	33,3	
Hastalık süresi (yıl)		13±11,0 (1-75)		9±7,9 (0-29)		0,075

Tablo 25'in devamı

Hastalık süresi	< 1 yıl	0	0,0	1	8,3	
	1-3 yıl	17	8,0	3	25,0	
	> 3 yıl	196	92,0	8	66,7	
Tedavi protokolü	Monoterapi	133	62,4	8	66,7	1,000
	Politerapi	80	37,6	4	33,3	

Son bir aydır uyku kalitesine göre hastalar değerlendirildiğinde; hastaların PUKİ değeri 5,5'in altında olan 213 hastanın % 60,6'sı (n= 129) kadın, % 39,4'ünün (n= 84) erkek olduğu, PUKİ değeri 5,5'in üzerinde olan 12 hastanın ise % 83,3'ünün (n= 10) kadın, % 16,7'sinin (n= 2) erkek olduğu görüldü. Uyku kalitesine göre cinsiyet açısından istatistiksel yönden anlamlı fark yoktu. Yine yaş açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

PUKİ değeri 5,5'in altında olan 213 hastanın % 93,9'unda (n= 200) HBS saptanmazken, % 6,1'inde (n= 13) HBS izlendi. Uyku kalitesi kötü olan (PUKİ > 5,5) 12 hastanın % 100'ünün (n= 12) HBS olmadığı görüldü. PUKİ skorunun düşük veya yüksek olmasıyla HBS arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Uyku kalitesi kötü olan hastaların (PUKİ $\geq$ 5,5) nöbet sıklığına göre değerlendirildiğinde;

% 50'sinin (n= 6) nöbetleri kontrol altında, % 8,3'ü (n= 1) yılda 2 ve üzeri nöbet, % 8,3'ü (n= 1) ayda 1 nöbet, % 33,3'ü (n = 4) ayda 1 den sık nöbet geçirmekteydi. PUKİ skoru 5,5'in üzerinde ve altında olan her iki grup arasında nöbet sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

PUKİ skoru 5,5'in altında olan 213 hastanın % 8 (n= 17)'inin hastalık süresi 1-3 yıl arasında, % 92 (n= 196)' sinin 3 yıldan uzun olduğu görüldü. PUKİ değeri 5,5'in üstünde olan 12 hastanın % 8,3 (n= 1)'ünün hastalık süresi 1 yıldan kısa, % 25 (n= 3)'inin 1-3 yıl, % 66,7 (n= 8)'sinin 3 yıldan uzun olduğu saptandı. PUKİ skoruna göre hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

PUKİ skoru 5,5'in altında olan 213 hastanın % 62,4'ü (n= 133) monoterapi, % 37,6'sı (n= 80) politerapi alırken, PUKİ değeri 5,5'in üstünde olan 12 hastanın % 66,7'si (n= 8) monoterapi, % 33,3'ü (n= 4) politerapi almakta olduğu görüldü. Tedavi protokolü açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,00).

Tablo 26. Gece uyku süresine göre hastaların klinik özellikler

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		P
n(%)		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	4	40,0	58	59,2	77	65,8	0,213
	Erkek	6	60,0	40	40,8	40	34,2	
Yaş ortalaması yıl		38,3±14,9 (22-69)		35,3±12,4 (17-73)		31,1±11,6 (18-77)		0,017
HBS	Var	1	10,0	6	6,1	6	5,1	0,803
	Yok	9	90,0	92	93,9	111	94,9	
Nöbet sıklığı	Nöbeti kontrol altında olan	6	60,0	61	62,2	62	53,0	0,737
	Yılda 1	0	0,0	2	2,0	6	5,1	
	Yılda 2 ve üzeri	1	10,0	12	12,2	11	9,4	
	Ayda 1	1	10,0	9	9,2	11	9,4	
	Ayda 1'den sık	2	20,0	14	14,3	27	23,1	
Hastalık süresi ortalaması		12	2-49	13	0-43	13	1-75	0,941
Hastalık süresi	< 1 yıl	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0,452
	1-3 yıl	2	20,0	10	10,2	8	6,8	
	> 3 yıl	8	80,0	87	88,8	109	93,2	
Tedavi protokolü	Monoterapi	8	80,0	70	71,4	53	53,8	0,015
	Politerapi	2	20,0	28	28,6	54	46,2	
Epworth toplamı	<8	7	70,0	89	90,8	104	88,9	0,137
	>8	3	30,0	9	9,2	13	11,1	
PUKİ	<5,5	6	60,0	93	94,9	114	97,4	0,0001
	>5,5	4	40,0	5	5,1	3	2,6	

Hastalar gece uyudukları süreye göre gruplandı. Gece uyku süresi ortalama olarak 6 saatten kısa olanlar grup 1, 6-8 saat arasında olanlar grup 2 ve 8,1 saatten fazla olanlar ise grup 3 olarak gruplandırıldı.

Hastaların % 4,4 (n= 10)'ü 6 saatten az uyumakta, % 43,6 (n= 98)'si 6-8 saat arası ve % 52 (n= 117)'si 8,1 saatten fazla uyumaktaydı. Kısa uyuyucu olan (grup 1) hastaların % 60'ı (n= 6) erkek, % 40'ı (n= 4) kadın, normal uyku süresi tarif eden (6-8 saat) 98 hastanın % 40,8 (n= 40)'i erkek, % 59,2 (n= 58)'si kadın, uzun uyuyucuların (grup 3) ise % 34,2 (n= 40)'sini erkek, % 65,8 (n= 77)'ini ise kadın hasta oluşturmaktaydı. Erkek ve kadın cinsiyeti arasında uyku saatlerine göre anlamlı farklılık yoktu.

Yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde; 6 saatten az uyuyan grupta yaş ortalaması 38,3±14,9, grup 2'de yaş ortalaması 35,3±12,4 ve grup 3'te yaş ortalaması 31,1±11,6 olarak belirlendi. Tablo 26'da görüldüğü üzere yaşı ileri olan hastaların daha az süre uyudukları görüldü (p= 0,017).

Gece uyku süreleri ile HBS arasındaki ilişki kıyaslandığında kısa uyku süresi olan 10 hastanın % 90'ında (n = 9) HBS saptanmazken, % 10'unda (n= 1) HBS görüldü.

Normal uyku süresi olan hasta grubunun % 93,9 (n= 92)'unda HBS saptanmazken, % 6,1 (n = 6)'inde HBS gözlemlendi. Uzun uyuyucu grupta ise % 94,9 (n= 111) HBS saptanmazken % 5,1(n= 6)'inde HBS görüldü. Sonuç olarak uyku sürelerine göre ayrılan 3 grup ile HBS arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Gece uyku süresi ile nöbet sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kısa uyku süresi olan hastaların % 60 (n = 6)'ında nöbetler kontrol altında, % 10 (n= 1)'unda yılda 2 ve üzeri, % 10 (n= 1)'unda ayda 1 nöbeti olurken, % 20 (n= 2)'sinde ayda 1'den sık nöbeti olduğu saptandı. Uyku süresi 6-8 arası olan 98 hastanın % 62,2 (n= 61)'sinde nöbetler kontrol altında olup, % 2 (n= 2)'sinde yılda 1 nöbet, % 12,2 (n= 12)'sinde yılda 2 ve üzerinde nöbet, % 9,2 (n= 9)'sinde ayda 1 nöbet, % 14,3 (n= 14) ayda 1'den sık nöbet geçirdiği saptandı. Uzun uyuyucu hastaların % 53 (n= 62)'ünde nöbetler kontrol altında olup, % 5,1 (n= 6)'inde yılda 1 nöbet, % 9,4 (n= 11)'ünde yılda 2 ve üzeri nöbet, % 9,4 (n = 11)'ünde ayda 1 nöbet, % 23,1 (n= 27)'inde ayda birden sık nöbet geçirdiği belirlendi. Uyku sürelerine göre nöbet sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,737).

Gece uyku süreleri ile hastalık süreleri kıyaslandığında kısa uyku süresi olan hastaların % 20 (n= 2)'sinin hastalık süresinin 1-3 yıl arasında olduğu, % 80 (n= 8)'inin 3 yıldan uzun olduğu saptandı. Uyku süresi normal olan 98 hastanın % 1(n= 1)'inin hastalık süresinin 1 yıldan kısa, % 10,2 (n=10)'sinin 1-3 yıl arası, % 88,8 (n= 87) 'inin 3 yıldan uzun olduğu görüldü. Uzun uyuyucu hastaların % 6,8'inin (n= 8) hastalık süresinin 1-3 yıl arasında olduğu, % 93,2 (n= 109)'sinin 3 yıldan uzun olduğu saptandı. Uyku sürelerine göre hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Kısa uyuyucu olan 10 hastanın % 80 (n = 8)'i monoterapi, % 20 (n= 2)'i politerapi, normal uyuyucuların (grup 2), % 71,4 (n= 70)'ü monoterapi, % 28,6 (n = 28)'sı politerapi, almaktaydı. Uzun uyuyucuların (grup 3) % 53,8 (n= 53)'i monoterapi, % 46,2 (n= 54)'si politerapi almaktaydı. Uyku sürelerine göre tedavi protokolü açısından anlamlı farklılık saptandı (p= 0,015). Politerapi alan hastaların büyük bir çoğunluğunun uzun uyuyucu oldukları saptandı.

Bununla birlikte uyku süreleri ile Epworth skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kısa uyuyucuların % 70 (n= 7)'inin Epworth skoru 8'in altında, % 30'unda ise 8'in üstünde, 6-8 saat arası uyuyan 98 hastanın % 90,8 (n = 89)'inde Epworth toplamı 8'in altında, % 9,2 (n = 9)'sinde Epworth toplamı 8'in üstünde, 8

saatten fazla uyuyan 117 hastanın % 88,9 (n = 104)'unda Epworth 8'in altında, % 11,1 (n= 13)'inde Epworth toplamı 8'in üstünde idi. Uyku süresine göre ayrılan gruplar arasında Epworth toplamına göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak uyku sürelerine göre hastaların son bir ay içindeki uyku kalitesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu . Kısa uyuyucu hastaların % 60 (n= 6)'ının PUKİ skoru 5,5'in altında, % 40 (n= 4)'ünün PUKİ skoru 5,5'in üstünde, 6-8 saat arası uyuyan 98 hastanın % 94,9 (n = 93)'unda PUKİ 5,5'in altında, % 5,1 (n= 5)'inde PUKİ 5,5'in üstünde, uzun uyuyucular içinde ise hastaların % 97,4 (n= 114)'ünde PUKİ 5,5'in altında, % 2,6 (n= 3)'sında PUKİ 5,5'in üzerinde bulundu. Uyku süresine göre ayrılan gruplar arasında PUKİ skoruna göre anlamlı farklılık saptandı (p< 0,0001).

Tablo 27. Uykuya dalma süresi ve hastaların klinik özellikleri

		Grup 1		Grup2		Grup3		P
		n	%	n	%	n	%	
n(%)		103	45,8	104	46,2	18	8	
Cinsiyet	Kadın	58	56,3	65	62,5	16	88,9	0,031
	Erkek	45	43,7	39	37,5	2	11,1	
Yaş ortalaması		36,6±12,6 (17-73)		30,7±12,6 (18-77)		29,0±7,8 (19-44)		0,001
HBS	Var	5	4,9	6	5,8	2	11,1	0,576
	Yok	98	95,1	98	94,2	16	88,9	
Nöbet sıklığı	Nöbeti kontrol altında olan	58	56,3	61	58,7	10	55,6	0,053
	Yılda 1	6	5,8	2	1,9	0	0,0	
	Yılda 2 Ve Üzeri	12	11,7	11	10,6	1	5,6	
	Ayda 1	15	14,6	5	4,8	1	5,6	
	Ayda 1den Sık	12	11,7	25	24,0	6	33,3	
Hastalık süresi ortalaması		14 ±10,3(1-49)		12 ±11,8(1-75)		10 ±10,0(0-39)		0,454
Hastalık süresi	< 1 yıl	0	0,0	0	0,0	1	5,6	0,360
	1-3 yıl	5	4,9	11	10,6	4	22,2	
	> 3 yıl	98	95,1	93	89,4	13	72,2	
Tedavi protokolü	Monoterapi	69	67,0	60	57,7	12	66,7	0,360
	Politerapi	34	33,0	44	42,3	6	33,3	
Epworth toplamı	<8	84	81,6	98	94,2	18	100,0	0,004
	>8	19	18,4	6	5,8	0	0,0	
PUKİ	<5,5	103	100,0	101	97,1	9	50,0	0,0001
	>5,5	0	0,0	3	2,9	9	50,0	

Hastalar uykuya dalma süreleri açısından gruplandırıldı. Uykuya dalma süresi 10 dakika (dk) altında olanlar grup 1, 11-30 dk olanlar grup 2 ve 31 dk üzeri olanlar ise grup 3 olarak sınıflandırıldı.

Hastaların % 45,8 (n= 103)'i 10 dk'da uykuya daldıkları, % 46,2 (n= 104)'si 10-30 dk'da uykuya daldıkları, % 8 (n= 18)'i ise $\geq$ 31. dk'da uykuya daldıklarını ifade

ettiler. Grup 1'deki hastaların % 56,3 (n= 58)'ünü kadın, % 43,7 (n= 45)'sini erkek hasta oluşturmaktaydı. Grup 2'deki hastaların % 62,5 (n= 65)'ini kadın, % 37,5 (n= 39)'sini erkek ve grup 3'teki hastaların % 88,9 (n= 16)'unu kadın, % 11,1 (n= 2)'sini erkek hasta oluşturmaktaydı. Cinsiyet açısından irdelendiğinde; kadın hastaların uykuya daha geç daldıkları saptandı. Bu bulgu istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu (p= 0,031).

İlginç olan diğer bir bulgu ise genç yaşta olan hastaların uykuya daha geç daldıklarının saptanmış olmasıdır (p= 0,001). Örneğin; uykuya dalma süresi 10 dk altında olan 103 hastanın yaş ortalaması $36,6 \pm 12,6$ iken ≥ 31 dk üzerinde olanlarda ise yaş ortalaması $29,0 \pm 7,8$ olarak saptandı.

Uykuya dalma süresi ile HBS arasındaki ilişki irdelendiğinde; uykuya dalma süresi kısa olan hastaların, % 95,1 (n= 98)'inde HBS saptanmazken, % 4,9 (n= 5)'unda HBS saptandı. Uykuya dalma süresi 11-30 dk arasında olan hastaların % 94,2 (n= 98)'sinde HBS saptanmazken, % 5,8 (n= 6)'inde HBS saptandı. Uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan 18 hastanın % 88,9 (n= 16)'unda HBS saptanırken, % 11,1 (n= 2)'inde HBS olmadığı gözlemlendi. Uykuya dalma süreleriyle HBS arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Uykuya dalma süresi ile nöbet kontrolü arasındaki ilişki irdelendiğinde; uykuya dalma süresi kısa olan hastaların % 56,3 (n= 58)'ünde nöbetlerin kontrol altında olduğu, % 5,8 (n= 6)'inde yılda 1 nöbet, % 11,7 (n= 12)'sinde yılda 2 ve üzeri nöbet olduğu, % 14,6 (n= 15)'sında ayda 1 nöbet, % 11,7 (n= 12)'sinde ise ayda 1'den sık nöbet geçirdiği öğrenildi. Uykuya dalma süresi 11-30 dk arasında olan hastaların % 58,7 (n= 61)'sinin nöbetlerin kontrol altında olduğu, % 1,9 (n= 2)'unun yılda 1 nöbet, % 10,6 (n= 11)'sinin yılda 2 ve üzeri nöbet, % 4,8 (n= 5)'inin ayda 1 nöbet, % 24 (n= 25)'ünün ayda 1'den sık nöbet geçirdiği belirlendi. Uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan 18 hastanın % 55,6 (n= 10)'sinin nöbet kontrol altında iken, % 5,6 (n= 1)'sinin yılda 2 ve üzeri nöbet, % 5,6 (n= 1)'sinin ayda 1 nöbet, % 33,3 (n= 6)'ünün ayda 1'den sık nöbet geçirdiği öğrenildi. Uykuya dalma süreleri ile nöbet sıklığı arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0,053). Ancak Tablo 27'de görüldüğü üzere nöbetleri kontrol altında olan hastaların daha kısa sürede uykuya daldıkları görülmektedir.

Uykuya dalma süresi 10 dk altında olan hastaların % 4,9'unun (n= 5) hastalık süresi 1-3 yıl arasında, % 95,1'inin (n= 98) 3 yılda uzun olduğu, 11-30 dk olan

hastaların % 10,6'sının (n= 11) hastalık süresinin 1-3 yıl arasında % 89,4'ünün (n= 93) 3 yıldan uzun olduğu, uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan hastaların % 5,6' sının (n= 1) hastalık süresinin 1 yıldan kısa, % 22,2'sinin (n = 4) 1-3 yıl arasında, % 72,2'sinin (n= 13) 3 yıldan uzun olduğu saptanmıştır. Uykuya dalma süreleri ile hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Uykuya dalma süresi 10 dk altında olan hastaların % 67 (n= 69)'si monoterapi, % 33 (n= 34)'ü politerapi, uykuya dalma süresi 11-30 dk arasında olan hastaların % 57,7 (n = 60)'si monoterapi, % 42,3 (n= 44)'ü politerapi, uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan hastaların % 66,7 (n= 12)'si monoterapi, % 33,3 (n = 6)'ü politerapi almaktaydı. Uykuya dalma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu hastalar gündüz uyukluk açısından değerlendirildiğinde ise; grup 1'deki hastaların % 81,6 (n= 84)'sının Epworth toplamı 8'in altında, % 18,4 (n = 19)'ünde Epworth toplamı 8'in üzerinde, uykuya dalma süresi 11-30 dk arasında olan 104 hastanın % 94,2 (n = 98)'sinde Epworth toplamı 8'in altında, % 5,8 (n= 6)'inde Epworth toplamı 8'in üzerinde, uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan hastaların tamamında Epworth toplamı 8'in altında olduğu gözlemlendi. Gündüz uyukluğu olan hastaların aynı zamanda uykuya dalma sürelerinde kısa olduğu saptandı (p= 0,004).

Uyku kalitesi açısından değerlendirildiğinde; uykuya dalma süresi 10 dk altında olan hastaların tamamında PUKİ değeri 5,5'in altında, yine uykuya dalma süresi 11-30 dk arasında olan hastaların % 97,1 (n= 101)'inde PUKİ değeri 5,5'in altında iken uykuya dalma süresi 31 dk üzerinde olan 18 hastanın % 50'sinin (n= 9) PUKİ değeri 5,5'in altında, % 50'sinin (n= 9) PUKİ değeri 5,5'in üstünde olarak saptandı. Tablo 27'de de görüldüğü üzere uykuya dalma süresi uzun olan hastaların uyku kalitelerinin de kötü olduğu saptandı (p= 0,0001).

5. TARTIŞMA

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), özellikle akşam saatlerinde ve istirahat sırasında ortaya çıkan veya şiddetlenen, bacaklarda parestezi, dizestezi ve bu yakınmaların aktiviteyle kısmen ya da geçici olarak kaybolduğu nörolojik bir durumdur. HBS, idiyopatik HBS ve semptomatik HBS olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir.

HBS prevalansının toplumlar arası farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte farklı kronik hastalıklarda da sıklık oranlarının farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda uzun süre antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında HBS sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Epilepsi polikliniğinde takip edilmekte olan yaş ortalaması $33,3 \pm 12,3$ (17-77) toplam 225 hastanın değerlendirilmesi ile HBS sıklığının % 5,8 (n= 13) olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 225 hastanın % 61,8 (n= 139)'ini kadın, % 38,2 (n= 86)'sini erkek hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 10). Kadın hastaların yaş ortalaması $32,3 \pm 11,3$ (17-77), erkekler hastaların yaş ortalaması ise $34,9 \pm 13,6$ (18-73)'dir. HBS sıklığının batı toplumları için % 2,5-29 (ortalama % 10-15), asya toplumları için % 1 olduğunu ortaya konmuştur.⁴⁹⁻⁵² Prevalans çalışmalarında ise HBS sıklığı; Güney Amerika'da % 2,⁵⁷ Hindistan'da % 2,1,⁵⁸ Kore'de % 3,9,⁵⁹ Japonya'da % 1,8⁶⁰ ve Singapur'da % 0,6⁶¹ olarak bildirilmiştir. Hening ve ark.'larının 2004 yılında çok uluslu olarak yaptıkları çalışmada ise HBS prevalans % 11,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın bir alt çalışması olarak yapılan sunumda çalışmaya dahil edilen ülkelerin toplumlarına göre ayrı ayrı prevalansları irdelendiğinde ise; Almanya'da % 11,4, Fransa'da % 7,4, İspanya'da % 5,5, ABD'de % 13,2 ve İngiltere'de % 14,2 olarak saptanmıştır.⁶² Bizim ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Ankara'da % 6,09 ve Mersin'de prevalans % 3,18 olarak bulunmuştur.^{63,64} Yine Yılmaz ve ark.'nın 2013'te Ankara'da yaptıkları HBS prevalans çalışmasında % 5,52 olarak belirlenmiştir.¹⁵⁰

Kronik hastalıklarda da HBS sıklığı veya prevalansı, literatürde farklı oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamız Nöroloji alanında oldukça sık karşılaşılan epilepsi hastalarında yapıldığından, diğer nörolojik hastalıklarda bildirilen sonuçlara bakılacak olursa; multiple skleroz hastalarında HBS prevalansı, Schürks ve ark.'larının yaptığı meta-analizde % 12,12 - % 57,50 arasında olduğu belirlenmiştir. Bu meta-analiz ile

HBS sıklığı MS hastalarında, MS hastalığı olmayan popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir.¹⁵¹ Sieminski M, ve ark. ise Myastenia gravis hastalarında HBS sıklığını % 43,2, kontrol grubunda ise % 20 olarak belirlemişlerdir.¹⁵² Lo Coco ve ark. amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında HBS sıklığını % 25,¹⁵³ Bhalsing K, ve ark. Parkinson hastalarında HBS sıklığını % 11,9,¹⁵⁴ Lucchesi C, ve ark. migren hastalarında % 22,7 olarak saptamışlardır.¹⁵⁵ Yine migren hastalarında da HBS komorbiditesi yüksek olup, migren hastalarında HBS görülme riski 1,2 kat arttığı gösterilmiştir.^{155,156}

Diğer sistemik hastalıklar içinde ise oranlar şu şekilde bildirilmiştir; kronik karaciğer hastalıklarında % 16,8,¹⁵⁷ diyabetik nöropatili hastalarda % 22, osteoartriti olan hastalarda % 3,6,¹⁵⁸ hemodialize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda % 26,6'dır.¹⁵⁹

Gerek kronik nörolojik hastalıklarda, gerek kronik sistemik hastalıklarda HBS sıklığı oldukça yüksek saptanmıştır. Ancak literatürde epilepsi hastalarında HBS sıklığına ait oldukça az sonuç bulunmuştur. Bizim ülkemizde ise Kocatürk ve ark. 2013'te yayınlanan çalışmalarında 92 epilepsi hastasının dahil olduğu çalışmada, HBS sıklığı hastalarda % 2,2, kontrol grubunda ise % 6 olarak belirlemişlerdir.¹⁶⁰

Ülkemizde yapılan HBS prevelansı % 3,18- 6,09 olarak belirlenmiş,^{63,64,150} bununla birlikte biz çalışmamızda uzun süreli antiepileptik ilaç kullanan hastalarda HBS sıklığını % 5,8 olarak saptadık. Çalışmamızda belirlediğimiz bu oran ülkemizde toplum tabanlı yapılan diğer çalışmalarda belirlenen ortalama oranlara yakın çıkmıştır. Oysa Kocatürk ve ark. 2013'te yayınlanan çalışmada HBS sıklığı % 2,2 olarak bulunmuştur.¹⁶⁰ Bulgularımız diğer batı toplumlarında belirlenen ya da diğer sistemik ve nörolojik hastalıklarda belirlenen HBS sıklığına göre düşüktür. Bunun nedeni doğu toplumlarında HBS prevelansının batı toplumlarına göre daha düşük olduğu için midir? Zira son yıllarda yapılan çalışmalarda batı toplumlarında HBS sıklığının daha fazla olduğu özellikle vurgulanmıştır. Bunun nedenleri arasında genetik yatkınlık ve beslenme tarzı tartışılmıştır.^{58-61,63} Ya da son yıllarda HBS tedavi kılavuzlarında yer aldığı bilinen antiepileptik ilaçların kullanımı risk oluşturmamaktadır?

Bununla birlikte HBS tedavisinde antiepileptik ilaçların kullanılması tartışmalıdır. Ancak gabapentin kullanımının bazı çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve EFNS kılavuzlarına girmiştir.^{161,162} Yine klonezepam benzer şekilde

EFNS kılavuzlarına girmiştir.¹⁶² Bunun dışında levetirasetam hakkında klas IV düzeyinde kanıt bulunmakta, 1000 mg/gün ile 21-26 ay süre ile etkili olduğu söylenmektedir.¹⁶² Diğer antiepileptik ilaçlar hakkında tartışılabilir bilgiler bulunmaktadır. Örneğin; 1984 yılında sunulan ve 181 hastada yapılan 5 haftalık çift kör çalışmada karbamazepin plaseboya göre etkili olduğu vurgulanmıştır.¹³⁷ 1983 yılında oldukça az sayıda hastada (n= 6) etkinliğine bakılmış ve olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.¹⁶³ Yine Ehrenberg ve ark. periodik bacak hareket bozukluğu olan hastalarda 6 ay süre ile düşük doz valproik asit (125-600 mg) kullanımı ile yakınmalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzeldiği ve uyku kalitelerinde artma ve gündüz uykululuğunda azalma olduğunu gösterilmiştir.¹⁶⁴ Ancak bu çalışmalar dışında, antiepileptik ilaçların kullanımını destekleyen başka çalışmalar olmadığını görüyoruz. Daha önemlisi bu ilaçların kısa süre ile kullanımı sonrasındaki etkinliğe bakılmış ve uzun süreli kullanımdaki sonuçlar henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte kronik antiepileptik ilaç kullanımı sonrası gelişen komplikasyonları göz önüne alarak HBS rolü tekrar tartışılmalıdır. Polinöropatisi olan hastalarda HBS sıklığının arttığı düşünülürse, AEİ'lerin polinöropati gelişimi üzerinde riski tartışılmalıdır.

Gerek fenitoin, gerek zonizamid kullanımına bağlı HBS gelişen olgular literatürde sunulmuştur.¹²²⁻¹²⁴ Sekonder HBS nedenleri arasında demir eksikliği anemisi, üremi ve vitamin D düzeylerinde düşme olduğu bilinmektedir. Yine antiepileptik ilaçların osteoporozis, kemik iliği süpresyonu, anemi gelişimi, vit. D3 ve vitamin B12 düzeyinde düşme yaptığı bilinmektedir.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Prakash ve ark.'larının karbamazepin kullanımına bağlı osteomalazi gelişen HBS hastasını tartıştıkları olguda vit D3'ün rolü tartışılmıştır.¹³⁹ Bu veriler göz önüne alındığında uzun süreli AEİ kullanımı sonrasında gelişen komplikasyonlar ile (örn: osteoporoz) sekonder HBS nedenleri örtüşmektedir.

Antiepileptik ilaçların nöropati gelişimine neden olabilecekleri bilinmekte ve bu konuda en çok suçlanan AEİ'nin fenitoin olduğu görülmektedir.^{122,140,141} Ayrıca vaka bazında levetirasetam ve gabapentinin de polinöropatiye neden olabileceği vurgulanmıştır.^{142,143} Ayrıca Baldini ve ark.'nın karbamazepin ve fenobarbital kullanan hastalarda sıcak ve soğuk algılama eşik değerlerinin yükseldiği saptamışlardır. Bunun nedeni elektrofizyolojik incelemeler ile belirlenemeyen ince lif nöropatisinin gelişmiş olmasıdır şeklinde açıklanmıştır.¹⁶⁹ Yine Freeman ve ark.'da topiramet kullanımı sonrası

elektrofizyolojik değişikliğe neden olmadan pareteziilere neden olabileceğini vurgulamışlardır.¹⁴⁴

AEİ'ların kronik kullanımının yarattığı komplikasyonlar göz önüne alındığında komplikasyon gelişme olasılığı olan hastalarda genetik-fizyolojik yatkınlıkta varsa bu hastalarda HBS gelişme olasılığı düşünölmelidir.

Çalışmamızda HBS saptanan (n= 13) hastaların % 23,1 (n= 3)'inin politerapi (valproik asit + levetirasetam, fenitoin + levetirasetam, valproik asit + lamotrijin), % 76,9 (n= 10; 7'si valproik asit, 2'si karbamazepin, 1'i levetirasetam)'unun monoterapi kullanmakta oldukları belirlendi. HBS'ü olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalamaları arasında fark yoktu. Ayrıca HBS belirlenen hastaların tarif ettikleri uyku kalitesi (PUKİ skoru), uykuya dalma süresi, gece uyku süresi, yine ferritin düzeyleri, serum vit. B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Serum vitamin B12 düzeyi HBS belirlenen bütün hastalarda 126 pg/mL'nin üstünde olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastaların % 74,7'sinde serum ferritin düzeyi < 50 ng/mL iken, hastaların sadece % 25,3'de ferritin düzeyi HBS tedavisinde önerilen düzeyin üstünde, yani normal düzeylerdeydi. İlginç olan HBS belirlenen hastaların gündüz uykululuğundan daha fazla şikayet etmiş olmalarıdır. HBS hastalarda Epworth toplamı 4 (1-11) iken HBS olmayanlarda bu ortalama 2 (0-15) olarak belirlendi (p= 0,031; Tablo 23). Bilindiğı üzere HBS gece istirahat ya da uykuya dalma sırasında semptomatik hale gelmektedir. Bu nedenle hastaların daha çok uykuya dalmak ya da uykusuzluk gibi yakınmalarının ön planda olmasını beklerdik. Diğer yandan özellikle valproik asidin uyku mikroströktüründe olumlu yapıcı özelliğı göz önüne alınırsa hastaların uykuya dalma ve belki de sürdürme problemlerinin neden olmadığı hakkında açıklık getirmiş olabiliriz.

Yaş ve cinsiyete bağılı HBS prevalans çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda HBS'nin kadınlarda daha sık göröldüğüne dair yayınlar olsa da cinsiyetin HBS prevalansını etkilemediğı yönünde de sonuçlar bulunmaktadır.^{63,65-67} Ancak 2000 yılında Rothdach ve arkadaşları, yaş ile HBS prevalansı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve orta yaş grubunda etkilenen kadın ve erkeklerin oranı eşit olmasına karşın, yaşlı gruplardaki kadınların daha çok etkilendiklerini belirlemişlerdir.⁶⁸ Sistemik hastalıklardaki HBS sıklığı hakkında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların olduğunu görüyoruz ve kadın hastalarda HBS sıklığının daha fazla olduğu dikkati

çekiyor.^{155,157-159} Çalışmamızda da 13 HBS hastasının % 53,8 (n= 7)'ini kadın, % 46,2 (n= 6)'sını erkek hastalar oluşturduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda HBS'da cinsiyet farklılığının olmadığını belirledik. Ayrıca hastalık süresi ile HBS arasında ilişki saptanmadı (p= 0,9).

Khatami ve ark.'nın 100 epilepsi hastasında yaptıkları prospektif çalışmada olguların % 30'unun, kontrol grubunun ise sadece % 10'da uykuya ilişkin yakınmalarının olduğu belirlenmiştir.¹⁷⁰ Yine bu çalışmada HBS sıklığı % 18, yetersiz uyku süresi olguların % 24'ünde, kabus ve uyku bozuklukları % 6, bruksizm olguların % 10'da raporlandığı gösterilmiştir.¹⁷⁰ Çalışmamızda hastaların % 50,2'sinin herhangi bir uyku bozukluğundan yakındıklarını gördük (Tablo 21). Yine çalışmamızda HBS sıklığı % 5,8 iken, hastaların % 15,1'i horlamadan, %19,5'inin kabus vb. parasomni ataklarından, % 1,3'ünün uyku sırasında rahatsız edici bacak hareketlerden ve % 14,2'sinin bu ve benzeri uyku yakınmalarının birlikte olduğu çoklu yakınmalara sahip oldukları belirlenmiştir.

Bunun dışında çalışmaya dahil edilen hastaların uyku özellikleri birkaç yöntem ile değerlendirmek istendi. Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) belirlemek için Epworth skalası, uyku kalitesini belirlemek için Pittsburgh uyku indeksi, uykuya dalış süreleri ve ortalama uyku süreleri sorgulandı.

Giorelli ve ark. gündüz aşırı uykululuk ve epilepsi hakkında meta-analizlerinde; GAU'un epilepsi hastalarının % 10-47,5 oranında olduğu ifade edilmiştir.¹⁷¹ Bizim çalışmamızda hastaların % 11,1 (n= 25)'inde Epworth toplam skoru ≥ 8 olup, bu hastalarda gündüz aşırı uykululuğun olduğu kanaatine varıldı. Epilepsi tanısı ile izlenip, gündüz uykululuğu olan bu hastalar değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkek hastaların bu grupta çoğunlukta olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yaş ortalaması ileri ($38,9 \pm 15,6 > 32,6 \pm 11,6$) olan hastalarda gündüz uykululuğun daha fazla olduğu ve bununla istatistiksel yönden anlamlı olduğu belirlenmiştir (p= 0,014, Tablo 24). Ancak hastalık süresi, tedavi protokolü (politerapi ya da monoterapi ilaç kullanımı) ve kaliteli uyku indeksi (PUKİ) ile gündüz uykululuğun istatistiksel yönden anlamlı olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte nöbetleri kontrol altında olmayan ya da nöbet sıklığı fazla olan hastaların gündüz uykululuğundan yakındıkları belirlenmiştir (p= 0,023; Tablo 24). Giorelli ve ark.,¹⁷² Kwan ve ark.,¹⁷³ epilepsi hastalarında GAU kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca her iki çalışmada boyun

kalınlığı fazla olan, politerapi alan psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda GAU daha fazla olduğu vurgulanmıştır.^{172,173} Bizim çalışmamızda psikiyatrik komorbidite ya da boyun kalınlığı irdelenmemiştir. Ancak politerapi alan hastalarda GAU daha sık olduğunu bizde saptadık.

Uykuya dalma süreleri açısından değerlendirildiğinde ise; hastaların % 45,8'inin kısa sürede (< 10 dk), % 46,2'sinin normal sürede (10-30 dk) ve sadece hastaların % 8'inin (> 30 dk) uzun sürede uykuya daldıkları raporlanmıştır. Burada kısa zamanda uykuya dalan (< 10 dk) hastaların daha ileri yaşta olan hastalar oldukları, bu hastaların gündüz aşırı uykululuktan da yakındıkları (Epworth $\geq$ 8) ancak uyku kalitelerinin iyi olduğunu vurguladıklarını görüyoruz (sırası ile $p= 0,031, 0,004, 0,0001$; Tablo 27). Ancak uykuya dalma süresi ile nöbet sıklığı karşılaştırıldığında nöbetleri kontrol altında olan hastaların uykuya daha kısa sürede (< 10 dk) ya da normal sürede (10-30 dk) daldıkları belirlenmiştir ($p= 0,053$).

Gece uyku süresi kısa olan uyuyucular (< 6 saatten), normal uyku süresi olanlar (6-8 saat) ve uzun uyuyucular (> 8,1 saat) olarak gruplandırıldığında; hastaların % 4,4 (n: 10)'ü kısa uyuyucu, % 43,6 (n= 98)'sı normal uyuyucu ve % 52 (n= 117)'sinin uzun uyuyucu oldukları görülmektedir. Uykuya dalma süresinde olduğu gibi burada da yaş ortalaması ileri olan hastaların gece daha az uyudukları ($p= 0,017$), nöbet sıklığı ve ortalama hastalık süresi ile uyku sürelerinin ilişkisiz olduğu belirlenmiştir (sırası ile $p= 0,737; 0,941$; Tablo 26). Ancak tedavi protokolü ile uyku süreleri arasındaki ilişkinin istatistiksel yönden anlamlı olduğunu saptadık. Politerapi alan hastaların daha uzun süre uyudukları görülmektedir ($p= 0,015$). Yine uzun uyuyucular uyku kalitesinden yakınmazken, kısa uyuyucular doğru orantılı şekilde uyku kalitesinin kötü olmasından yakındıkları belirlenmiştir ($p= 0,0001$). Uykuya dalma süresi ile gece uykusu birlikte değerlendirildiğinde, dalma süresi kısa olan hastaların yine gece uyku sürelerinin de artmış olduğunu görüyoruz. Uykuya dalma süresi ve gece uyku süresi ile ortalama hastalık süresi ve hastalık süresine göre yapılan gruplandırma ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bizim açımızdan önemli olan diğer bir bulguda nöbetleri kontrol altında olmayan hastaların uykuya dalma sürelerinin uzun olduğu ($p= 0,053$), istatistik yönünden anlamlı olmasa da daha uzun süre uyudukları ya da bir başka deyiş ile uykuya geç daldıkları söylenebilir.

Sonuçta kronik bir hastalık olan epilepsi hastalarında, yine kronik olabilecek HBS'nun azımsanmayacak sıklıkta görüldüğü, diğer uyku bozuklarının toplum geneline göre daha fazla karşılaşıldığını gördük. Böylece hem HBS, hem de diğer uyku bozukluklarının politerapi kullanımı ve nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya dahil edilen epilepsi tanılı 225 hastanın % 61,8'inin(n= 139) kadın, % 38,2'sinin (n = 86) erkek olduğu görüldü.
2. Toplam 225 epilepsi tanılı hastada HBS sıklığı % 5,8 (n = 13) olarak saptandı.
3. Hastalarda HBS yanı sıra horlama, parasomni atakları benzeri uyku bozuklukları olduğu da belirlendi.
4. HBS saptanan hastalarda cinsiyet ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
5. HBS saptanan 13 hastanın 10'u monoterapi, 3'ü politerapi almaktaydı.
6. HBS saptanan 13 hastanın hepsinde PUKİ değeri 5,5'un altında, ferritin düzeyi 10'unda 50 ng/ml'nin altında, 3'ünde 50 ng/ml ve üzerinde idi. Serum ferritin düzeylerinin kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.
7. HBS saptanan hastaların % 15,5 (n = 2)'inde Epworth skoru 8 ve üzeri olduğu belirlendi.
8. Yaş ortalaması ileri olan hastalarda gündüz uykululuğunun daha fazla olduğu dikkati çekti. Gündüz uykululuğu olan hastaların aynı zamanda uykuya dalma sürelerinin de kısa olduğu saptandı. Uykuya dalma süresi uzun olan hastaların uyku kalitesinin de kötü olduğu belirlendi.
9. Politerapi alan hastaların daha uzun süre uyudukları görüldü. Nöbetleri kontrol altında olmayan hastaların uykuya daha geç daldıkları saptandı.
10. Epilepsi tanılı hastalarda saptanan hem HBS hem de diğer uyku bozukluklarının politerapi ve nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. **Eşkazan E.** Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Ibrahim Bora (Eds). Epilepsi, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri.1. Baskı, **2008**:3-11.
2. **Baykan B, Gürses C, Gökyigit A.** Nöroloji (I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları). Nobel Tıp Kitapevleri; **2004**.
3. **Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W.** The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* **2009**; 85:31-45.
4. **Yeni SN.** Epilepsi, İnsidansi, Prevalansi, Risk Faktörleri. In: Bora I, Yeni SN, Gürses C, editor. Epilepsi: Nobel Tıp Kitabevi; **2008**:65-68.
5. **Annegers JF.** Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* **1994**; 12:15-29.
6. **Sidenvall R, Forsgen I, Blomquist HJ.** A community based prospective incidence study of epileptic seizuers in children. *Acta Pediatr* **1993**; 82:60-65.
7. **Karaağac N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolcay M, Savrun FK, Ozdemir H.** Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* **1999**; 40:637-642.
8. **Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel.** Neurology in Clinical Practice (5th Ed). Butterworth & Heinemann. **2008**:1909-1945.
9. **Yeni SN.** Epilepsi insidansi, prevalansi ve risk faktörleri. Ibrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 1. Baskı. **2008**:65-73.
10. **Engel JJR.** International League Against Epilepsy (ILAE). 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.
11. **Hopkins A, Shorvon S, Cascino G.** The causes of Epilepsy.. Hopkins A (ed). Chapman & Hill Medical London, *Epilepsia* **1995**; 59-85.
12. **Katagal P, Lüder HO.** Recent advances in childhood epilepsy. *Brain and Dev* **1994**; 16:1-1519.
13. **Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* **1993**; 34(3):453-468.
14. **Annegers JF, Hauser WA, Bengi E, Kurland LT.** The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* **1988**; 38:1407-1410.

- 15. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA.** Causes of epilepsy. Contributions of Rochester epidemiology Project. *Mayo Clinic Proc* **1996**; 71:570-575.
- 16. Yeni SN.** Epilepsi insidansi, prevalansi ve risk faktörleri. Ibrahim Bora (Eds). Epilepsi. Istanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 1.Baskı. **2008**:65-73.
- 17. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* **1993**; 34:453–468.
- 18. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group.** Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia* **1993**; 34:819–826.
- 19. Komsuoglu SS.** Epilepsi: Tanımlar ve arka plan. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer S. Komsuoglu (çeviri eds). Epilepsi El Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri, 3.Baskı **2007**:1-21.53.
- 20. Najm I, Ying Z, Janigro D.** Mechanisms of epileptogenesis, *Neurol clin* **2001**; 237-250.
- 21. Kayaalp O.** Antiepileptikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt II’de. Feryal Matbaacılık. Ankara **1994**:2027-2052.
- 22. Adams and victor’s.** Principles of neurology, Güneş Kitabevi **2011**:319.
- 23. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE Kurtland LT.** The risk of seizure disorders mong relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* **1982**; 32:174-79.
- 24. Eisner V, Pauli LL, Livingston S.** Epilepsy in the families of epileptics. *J Pediatr* **1960**; 56:347 54.
- 25. Newmark ME.** Genetic of the epilepsies. In Pediatric Epileptology. Dreifuss FE, John Wright PSG. *Yn. Boston Bristol-London* **1983**; 94-103.
- 26. Bharucha NE, Sharvon SD.** Epidemiology in developing countries in Epilepsy A Comprehensive textbook. Volume I Engel J, Pedley TA (eds). *Lippincott-Raven Philadelphia* **1998**: 105-118.
- 27. Gardiner RM.** Genetic basis of the human epilepsies. *Epilepsy Research* **1999**; 36(2-3): 91-95.
- 28. Gardiner RM.** Molecular genetics of the epilepsies. The National Society for Epilepsy, London **2003**.
- 29. Engel JJR.** International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE TaskForce on Classification and Terminology. *Epilepsia* **2001**; 42:796-803.

- 30. Eskazan E.** Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Ibrahim Bora (Eds). Epilepsi. Istanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 1. Baskı **2008**:3-11.
- 31. Bingöl CA.** Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu **2007**:27-30.
- 32. Berkovic SF.** Treatment with anti epileptic drugs. *Australian Family Physician* **2005**; 34(12):1017-1020.
- 33. Onat F, Eşkazan E.** Antiepileptik İlaçlar. Editörler: İbrahim Bora, Naz Yeni, Candan Gürses. Epilepsi. Nobel Tıp Kitapevleri **2008**:595-607.
- 34. Schachter SC.** Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* **1999**; 40: 20-25.
- 35. Berg AT, Shinnar S.** The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* **1991**; 41: 965-972.
- 36. Rogawski MA.** Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.) Antiepileptic Drugs (5th ed.). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins **2002**:1-22.
- 37. Yiğit A.** Epilepside tedavi ilkeleri In: Bora I, Yeni SN, Gürses C. editor. Epilepsi Nobel Tıp Kitabevi; **2008**:613-626.
- 38. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z.** Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik ilaç Seçimi, *Türk Nörol Derg* **2009**; 15:71-77.
- 39. Bradley A.** Neurology in clinical practice 5. Baskı **2008**:1936-1942.
- 40. Brodie MJ, Kwan P.** Epilepsy in elderly people, *BMJ* **2005**; 331: 1317-1322.
- 41. John CM, Brust MD.** *Current diagnosis and Treatment in Neurology*, Güneş Tıp Kitapevleri, **2008**:75-77.
- 42. Bora İ, Yeni SN, Gürses C.** Nobel Tıp Kitapevleri, *Epilpesi* **2008**; 65-72.
- 43. 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(2):101-19.
- 44. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, Coccagna G, Montagna P.** Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* **2001**; 57:300-304.

45. Willis T. The London Practice of physick. 1st ed. London: Basset ve Crookee, **2003**:1685.
46. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes. London, Dring, Harper and Leigh, **2003**:1683.
47. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* **1960**; 10:868-73.
48. Walters AS. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a beter definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* **1995**; 10:634-642.
49. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson disease. *Journal of Neurological Sciences* **2002**; 196: 33-36.
50. Stang RR. The symptoms of restless legs syndrome. *Med J* **1967**; 1:1211.
51. Obler SK. Leg symptoms in outpatient veterans. *West J Med* **1991**; 155:256.
52. Puvis C, Phillis B, Asher K. The 1996 Kentucky behavioral risk factor surveillance survey. *Sleep Res* **1997**; 26:474.
53. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* **2002**; 53:547-554.
54. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* **2005**; 165:1286-1292.
55. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* **2005**; 64: 1920-1924.
56. Kim J, Choi C, Shin K, Yi H, Park M, Cho N, Kimm K, Shin C. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in the Korean adult population: the Korean Health and Genome Study. *Psychiatry Clin Neurosci* **2005**; 59:350-353.
57. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, Fredrickson PA, Mahowald MW. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* **2006**; 81:1345-7.
58. Rangarajan S, Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* **2007**; 9:88-93.
59. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* **2008**; 31: 219-23.

- 60. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y and Nakashima K.** Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* **2008**; 23:2363-9.
- 61. 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**; 16:577-9.
- 62. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L.** Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* **2004**; 5:237-46.
- 63. Bozkurt AO.** Huzursuz bacaklar sendromunun Ankara’da sıklığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Ankara, **2005**.
- 64. Sevim S, Doğu O, Camdeviren H, Buğdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Aral M, Helvacı I.** Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* **2003**; 61:1562-9.
- 65. Lavigne GJ, Montplaisir JY.** Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* **1994**; 17:739-43.
- 66. Mizuno S, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J.** Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* **2005**; 59:461-5.
- 67. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A.** Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* **2005**; 65:239-46.
- 68. Rothdach AJ, Trekwaldner C, Haberstock J.** Prevalance and risk factors of restless legs syndrome in elderly population: the MEMO study. *Neurology* **2000**; 54:1064-1068.
- 69. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L.** Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* **2004**; 5:237-46.
- 70. 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.
- 71. Winkelmann J, Wetter TC, Collado –Seidel V.** Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* **2000**; 23:597-602.
- 72. Walters AS, Hickey K, Maltzman J.** A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the night-walkers survey. *Neurology* **1996**; 46:92-95.

- 73. Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU.** 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.
- 74. Allen RP, LaBuda MC, Becker PM, Earley CJ.** Family history study of RLS patients from two clinical populations. *Sleep Res* **1997**; 26:309.
- 75. Trenkelder C, Paulus W, Walters AS.** Restless Legs syndrome. *Lancet Neurol* **2005**; 4:465-475.
- 76. Norlander NB.** Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* **1953**; 145:453.
- 77. Norlander NB.** Restless legs. *Br J Phys Med* **1954**; 17:160.
- 78. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN.** Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging* **1994**; 23:200.
- 79. Chokroverty S, Jankovic J.** Restless legs syndrome: A disease in search of identity. *Neurology* **1999**; 52:907.
- 80. Allen RP, Earley CJ.** Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* **2001**; 18:128-147.
- 81. 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.
- 82. 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.
- 83. 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.
- 84. 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.
- 85. 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.
- 86. Von Spiczak S, Whone AL, Hammers A.** The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* **2005**; 128:906-17.
- 87. Manconi M, Hutchins W, Feroah TR.** On the pathway of an animal model for restless legs syndrome. *Neurol Sci* **2007**; 28:53-60.

- 88. Hening WA.** Restless leg syndrome: A sensorimotor disorder of sleep/ wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* **2002**; 2:186-96.
- 89. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C.** Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless leg syndrome. *Ann Neurol* **1997**; 41:639-45.
- 90. Glasauer FE.** Restless leg syndrome. *Spinal Cord* **2001**; 39:125-33.
- 91. Winkelmann J, Trenkwalder C.** Pathophysiology of the restless leg syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* **2001**; 72:100-7.
- 92. Thorpy MJ.** and the Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Mina: American Sleep Disorders Association, **1990**.
- 93. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ.** Striatal dopaminergic function in Restless leg syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* **1999**; 52:932-7.
- 94. Akpınar S.** Treatment of restless leg syndrome with levodopa plus benserazide (letter). *Arch Neurol* **1982**; 39:739.
- 95. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R.** Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: The primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* **1991**; 31:41-3.
- 96. Karataş M.** Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist* **2007**; 13:294-301.
- 97. Allen RP, Barker PB, Phil DP, Wehrl F, Song HK, Earley CJ.** MRI measurements of brain iron in patients with restless leg syndrome. *Neurology* **2001**; 56:263-5.
- 98. Earley JC, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP.** Abnormalities in CSF of ferritin and transferrin in restless leg syndrome. *Neurology* **2000**; 1698-700.
- 99. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN.** Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* **1994**; 23:200-3.
- 100. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP.** Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* **1998**; 21:371-7.
- 101. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR.** A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* **2000**; 43:70-5.

- 102. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A.** Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* **2009**; 10:973-5.
- 103. Benbir G, Kaynak D, Kaynak H.** Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, *Türk Nöroloji Dergisi* **2004**; 10:117-123.
- 104. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J.** Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* **2000**; 15:289-93.
- 105. Montplaisir J, Godbout R.** Restless Leg Syndrome and Periodic Movements During Sleep. *Neurological and Psychiatric Disorders, part II, chapter* **2003**; 43:402-9.
- 106. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Durán C, González F, Arís L.** Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients. *Rev Med Chil* **2001**; 129:179-86.
- 107. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M.** Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* **2008**; 23:811-6.
- 108. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M.** Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* **2007**; 50:813-20.
- 109. Pressman M, Benz R, Paterson D.** PLMS index predicts mortality in end stage renal disease patients. *Sleep Res* **1995**; 24:416.
- 110. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM.** Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* **1996**; 28:372-8.
- 111. Rijsman RM, De Weerd AW.** Secondary periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* **1999**; 3:147-58.
- 112. Manconi M, Govoni V, De Vito A.** Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* **2004**; 63:1065-69.
- 113. 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.
- 114. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J.** Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol* **2002**; 48:108-13.
- 115. Öztürk Ö, Eraslan E, Kumral E.** Oxcarbazepin treatment for paroksetin-induced restless leg syndrome, *General Hospital Psychiatry* **2006**; 28:264-265.

- 116. Jagota P, Asawavichienjinda T, Bhidayasiri R.** Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome in patients taking neuroleptic drugs. *J Neurol Sci* **2012**; 314:158-60.
- 117. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, Messer T.** Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* **2008**; 43:70-5.
- 118. Perroud N, Lazignac C, Baleyrier B, Cicotti A, Maris S, Damsa C.** Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? *Gen Hosp Psychiatry* **2007**; 29:72-4.
- 119. Page RL 2nd, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA.** Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* **2008**; 28:271-80.
- 120. Morgan LK.** Letter: Restless legs: precipitated by beta blockers, relieved by orphenadrine. *Med J Aust* **1975**; 2:753.
- 121. Ginsberg HN.** Propranolol in the treatment of restless legs syndrome induced by imipramine withdrawal. *Am J Psychiatry* **1986**; 143:938.
- 122. Drake ME.** Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg* **1988**; 90:151-4.
- 123. Velasco PE, Goiburu JA, Pinel RS.** Restless legs syndrome induced by zonisamide. *Mov Disord* **2007**; 22:1517-8.
- 124. Chen JT, Garcia PA, Alldredge BK.** Zonisamide-induced restless legs syndrome. *Neurology* **2003**; 60:147.
- 125. Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K.** Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* **1991**; 30:1167-70.
- 126. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK.** A double-blind, placebocontrolled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* **1993**; 16:717-23.
- 127. 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**.
- 128. Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC.** A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* **1999**; 52:285-90.
- 129. Saletu M, Anderer P, Hogl B.** 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.

- 130. 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.
- 131. Allen RP, Earley CJ.** Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* **1996**; 19:205-13.
- 132. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY.** TREAT RLS US Study Group. Roopinriole in treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* **2006**; 81:17-27.
- 133. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM.** Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* **1986**; 9:385-92.
- 134. 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.
- 135. 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.
- 136. Inoune Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N.** Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients, progress in neuropsychopharmacology biological psychiatry, **2012**;36;251-257.
- 137. 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**.
- 138. Jimenez-Trevino L.** Oxcarbazepine treatment of restless legs syndrome three case report, *Clin Neuropharmacology* **2009**; 32:169-170.
- 139. Prakash S, Bhanvadia RJ, Shah ND.** Restless leg syndrome with carbamazepine-induced osteomalacia: causal or causal association, *General Hospital Psychiatry* **2010**; 32:1-228.
- 140. Marcus DJ, Swift TR, McDonald TF.** Acute effects of phenytoin on peripheral nerve function in the rat. *Muscle Nerve* **1981**; 4:48-50.
- 141. So EL, Penry JK.** Adverse effects of phenytoin on peripheral nerves and neuromuscular junction: a review. *Epilepsia* **1981**; 22:467-73.
- 142. Kapoor P, McCabe P, Kothari MJ.** Levetiracetam induced polyneuropathy: a case report. *Electromyogr Clin Neurophysiol* **2005**; 45:15-7.
- 143. Gould HJ.** Gabapentin induced polyneuropathy. *Pain* **1998**; 74:341-3.

- 144. Freeman R, McIntosh KA, Vijapurkar U, Thienel U.** Topiramate and physiologic measures of nerve function in polyneuropathy, *Acta Neurol Scand* **2007**; 115:222-31.
- 145. Walters AS, Wagner ML, Hening WA.** Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized doubleblind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* **1993**; 16:327-32.
- 146. Sloan 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.
- 147. Earley CJ, Heckler D, Allen RP.** Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome, *Sleep Med* **2005**; 6:301-5.
- 148. Ondo WG.** Restless Legs Syndrome. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson Disease&Movement Disorders*. **2008**:409-421.
- 149. Lee JJ, Erdos J, Wilkosz MF, Laptante R, Wagoner B.** Bupropion as a treatment Option for Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacoter* **2009**; 43:370-4.
- 150. Yılmaz NH, Akbostancı MC, Oto A, Aykaç O.** Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg* **2013**; 113:247-51.
- 151. Schürks M, Bussfeld P.** Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* **2013**; 20:605-15.
- 152. Sieminski M, Bilińska M, Nyka WM.** Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur Neurol* **2012**; 68:166-70.
- 153. Lo Coco D, Piccoli F, La Bella V.** Restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* **2010**; 25:2658-61.
- 154. Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK.** Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* **2013**; 19:426-30.
- 155. Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, Siciliano G, Murri L, Gori S.** Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Funct Neurol* **2012**; 27:91-4.
- 156. Winter AC, Schürks M, Berger K, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T.** Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* **2013**; 33:130-5.
- 157. Matsuzaki T, Ichikawa T, Kondo H, Taura N, Miyaaki H, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K.** Prevalence of restless legs syndrome in Japanese patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* **2012**; 42:1221-6.

- 158. Cho YW, Na GY, Lim JG, Kim SH, Kim HS, Earley CJ, Allen RP.** Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in diabetic peripheral neuropathy: comparison with chronic osteoarthritis. *Sleep Med* **2013**; 14:1387-92.
- 159. Stefanidis I, Vainas A, Dardiotis E, Giannaki CD, Gourli P, Papadopoulou D, Vakianis P, Patsidis E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Pournaras S, Sakkas GK, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM.** Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Greece. *Sleep Med* **2013**; 14:1381-6.
- 160. Kocatürk M, Kutlu G, Kocatürk Ö, Erdal A, İnan L.** Karbamazepin ve Valproik Asit Monoterapisi Alan Epilepsi Hastalarında Huzursuz Bacaklar Sendromu. *Epilepsi* **2013**; 19: 58-62.
- 161. Inoue Y, Hirata K, Uchimura N, Kuroda K, Hattori N, Takeuchi M.** Gabapentin enacarbil in Japanese patients with restless legs syndrome: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* **2013**; 29:13-21.
- 162. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM.** European Federation of Neurological Societies; European Neurological Society; European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* **2012**; 19:1385-96.
- 163. Lundvall O, Abom PE, Holm R.** Carbamazepine in restless legs: A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* **1983**; 25:323-4.
- 164. Ehrenberg B, Eisensehr I, Corbett K, Crowley P, Walters A.** Valproate for sleep consolidation in Periodic Limb Movement Disorder. *J Clin Psychopharmacol* **2000**; 20:574-8.
- 165. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Güvenç B.** The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol* **2008**; 30:26-35.
- 166. Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW.** A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav* **2007**; 10:291-5.
- 167. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR.** Antiepileptic drugs: a consideration of clinical and biochemical outcome in patients with epilepsy. *Int J Prev Med* **2013**; 4:330-337.
- 168. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, Houranieh AM.** Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy-antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia* **2013**; 54:1997-2004.
- 169. Baldini S, Carenini L, Leone M, D'Alessandro G, Bottacchi E.** Peripheral neuropathy caused by antiepileptic drugs. Neurophysiological study of the A delta and C fibers. *Ital J Neurol Sci* **1992**; 13:233-8.

170. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients-a prospective study. *Seizure* **2006**; 15:299-306.

171. Giorelli AS, Passos P, Carnaval T, Gomes Mda M. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res Treat* **2013**; 629-469.

172. Giorelli AS, Neves GS, Venturi M, Pontes IM, Valois A, Gomes Mda M. Excessive daytime sleepiness in patients with epilepsy: a subjective evaluation. *Epilepsy Behav* **2011**; 21:449-52.

173. Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia* **2009**; 50:1059-66.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İlker ÖZTÜRK
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.11.1981 / Kozan
Medeni Durumu : Evli
Adres : Süleyman Demirel Bulv. Karşılar Mah.
82001 Sok. Emir Apt. No: 13 Çukurova/ADANA
Telefon : 0 (533) 327 05 50
e. mail : ilkerozturk01@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Nöroloji Derneği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce

EKLER

Ek 1. Epworth uyku skalası

Adı Soyadı:.....Yaş:..... Cins:.....Tarih:.....

Aşağıdaki durumlarda son aylarda uyuklama veya uyumanıza en uygun olan rakamı işaretleyin.

	Hiçbir zaman uyuklamam (0)	Bazen uyuklarım ve uyurum (1)	Genellikle uyuklarım ve uyurum (2)	Sıklıkla uyuklarım veya uyurum (3)
Otururken ve okurken				
Televizyon seyrederken				
Topluluk içinde aktif olmadan otururken (sinema)				
Yolcu olarak 1 saat aralıksız seyahat ederken				
Öğleden sonra şartlar uygun olup uzandığımda				
Otururken ve birisi ile konuşurken				
Alkolsüz yemek sonrası sakın otururken				
Araba kullanırken trafik tıkanığında				

Ek 2. Pittsburg uyku kalitesi indeksi

PITTISBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Adı Soyadı:.....

Açıklamalar:.....

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1. Geçen ay, geceleri genellikle ne zaman yattınız?

YATIŞ SAATİ:

2. Geçen ay, geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman aldı?

ORTALAMA UYKUYA DALIŞ SÜRESİ:

3. Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

SABAH UYANMA SAATİ:

4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

BİR GECEDEKİ UYKU SÜRESİ: SAAT

Aşağıdaki soruların herbiri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5. Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız.

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(f) Ağrı derecede üşüdünüz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(g) Ağrı derecede sıcaklık hissettiniz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(h) kötü rüyalar gördünüz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(i) Ağrı duydunuz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

(j) Diğer neden(ler) lütfen belirtiniz:.....

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç.....	birden az.....	veya iki kez.....	veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü ☐

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyamak kalmak için zorlandınız?

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekli yapmanızda ne derece problem oluşturdu?

Hiç problem oluşturmadı

Yalnızca çok az bir problem oluşturdu

Bir dereceye kadar problem oluşturdu

Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok

Diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var

Partner aynı odada fakat aynı yatakta değil

Partner aynı yatakta

Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun

(a) Gürültülü horlama

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

(b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

(c) Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

(d) Uyku sırasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

(e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz

geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla

Ek 3. Huzursuz bacak sendromu şiddet skalası

Aşağıdaki sorular geçen hafta yaşamış olduğunuz Huzursuz Bacak Sendromu rahatsızlığının şiddetini değerlendirmek için sorulmuştur. Lütfen her soru için en uygun cevabı işaretliyorsunuz.

- 1 . Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı, bacaklarınızda ya da kollarınızdaki rahatsızlık ne kadar şiddetliydi?
 - (4) Çok şiddetli rahatsızlık
 - (3) Şiddetli rahatsızlık
 - (2) Orta şiddette rahatsızlık
 - (1) Hafif şiddette rahatsızlık
 - (0) Rahatsızlık yok.
2. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı olarak ayağa kalkıp dolanma ihtiyacınız ne kadar şiddetliydi?
 - (4) Çok şiddetli
 - (3) Şiddetli
 - (2) Orta şiddetli
 - (1) Hafif şiddetli
 - (0) Ayağa kalkıp dolanma ihtiyacı olmadı.
3. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı olarak, ayağa kalkıp dolandığınızda, kol veya bacağınızdaki rahatsızlıkta geçici bile olsa, ne kadar düzelme oldu?
 - (4)Düzelme olmadı.
 - (3) Hafif düzelme oldu.
 - (2) Orta derecede düzelme oldu.
 - (1) Tam veya tama yakın düzelme oldu
 - (0) Huzursuz Bacak Sendromu'na bağlı rahatsızlık yoktu.
4. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı, uyku bozukluğunuz ne kadar şiddetliydi?
 - (4) Çok şiddetli
 - (3) Şiddetli
 - (2) Orta şiddetli
 - (1) Hafif şiddetli
 - (0) Uyku bozukluğu olmadı.
5. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı gün boyunca yorgunluk ve uykululuğunuz ne kadar şiddetliydi?
 - (4) Çok şiddetli
 - (3) Şiddetli
 - (2) Orta şiddetli
 - (1) Hafif şiddetli
 - (0) Yorgunluk ve uykululuk olmadı.

6. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'semptomlarınız genel olarak ne kadar şiddetliydi?
- (4) Çok şiddetli
 - (3) Şiddetli
 - (2) Orta şiddetli
 - (1) Hafif şiddetli
 - (0) Hiç.
7. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu semptomlarınızı ne kadar sıklıkta yaşadınız?
- (4) Çok sık (Haftada 6-7 gün)
 - (3) Sık (Haftada 4-5 gün)
 - (2) Bazen (Haftada 2-3 gün)
 - (1) Nadir (Haftada 1 gün)
 - (0) Hiç
8. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu'semptomlarınız olduğunda, şiddetli olarak günde ortalama kaç saat sürdü?
- (4) Çok şiddetli (günde 8 saat veya daha fazla)
 - (3) Şiddetli (günde 3-8 saat)
 - (2) Orta şiddetli (günde 1-3 saat)
 - (1) Hafif şiddetli (günde 1-3 saat)
 - (0) Hiçbir zaman.
9. Geçen hafta, Huzursuz Bacak Sendromu günlük aktivitelerinizi sürdürmenizi ne kadar etkiledi? (Örneğin aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatını tatminkar olarak sürdürmek)
- (4) İleri düzeyde etkiledi.
 - (3) Çok etkeledi.
 - (2) Orta derecede etkiledi.
 - (1) Hafif derecede etkiledi.
 - (0) Hiç etkilemedi.
10. Geçen hafta Huzursuz Bacak Sendromu, mizacınızı negatif olarak ne kadar etkiledi?(Örneğin Huzursuz Bacak Sendromu'ndan dolayı ne kadar öfkeli, depresif, hüzünlü, endişeli, veya hassastınız?)
- (4) İleri düzeyde etkiledi.
 - (3) Çok etkiledi.
 - (2) Orta derecede etkiledi.
 - (1) Hafif derecede etkiledi.
 - (0) Hiç etkilemedi.

Ek 4. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Uzun yıllardır “epilepsi” tanısı ile kliniğimizde takip ediliyor ve bir takım ilaçlar kullanıyorsunuz. Kullanmakta olduğunuz ilacın ve/veya hastalığınızın nadiren de olsa bazı yakınmalara neden olabileceğini tahmin ediyoruz. Bu nedenle normal kontrol muayeneniz sırasında size uykuya dalmada problem yaşayıp yaşamadığınız sorulacaktır. Bu yakınmanız var ise uykuya dalma probleminin en sık nedeni olan huzursuz bacaklar sendromu açısından size soru sorulacaktır. Huzursuz Bacaklar Sendromu, özellikle geceleri yatar halde istirahatleyken veya tam uykuya dalmak üzereyken bacaklarda, nadiren kollarda ortaya çıkan ve genellikle gerginlik, uyuşma, batma, yanma, iğnelenme veya tam tarif edilemeyen garip bir rahatsızlık hissi biçiminde ifade edilen bir yakınmadır.

Bu çalışmadaki amacımız; sizin yakınmanıza istinaden buna neden olabilecek diğer hastalıkların araştırılmasına yönelik bir takım testler yaparak (Kan biyokimyası, elektronörografi) olası diğer nedenleri irdelemek ve sonuçta uygun önerilerde bulunmaktır. Bu amaçla yapılacak olan elektronörografide, el ve ayaklarda bazı kasların üzerlerine konulacak olan yüzeyel elektrotlar ve yakın alandan hafif sinir uyarımı ile sinir ileti hızlarınız ölçülecektir. Bu değerlendirmede iğne kullanılmayacağı gibi canınızı acıtacak hiçbir işlem yapılmayacaktır.

Çalışma kapsamında huzursuz bacaklar sendromu tanısı aldığınız takdirde size ilaç tedavisi önerilecek ve yardımcı olunacaktır.

Bu çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılmayı kabul etmezseniz tedavinizde herhangi bir aksama meydana gelmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız takdirde bunun için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği gibi size de bir ücret ödenmeyecektir. Bu çalışmadan istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Çalışmaya katıldığınızda klinik bilgileriniz ve verdiğiniz bilgiler gizli tutulacaktır. Bu belgeyi okuyup imzaladığınızda böyle bir denetim içinde olur verdiğiniz kabul edilecektir.

Hasta:

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza.

Doktor:

Adı Soyadı:

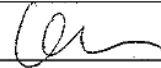
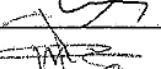
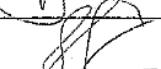
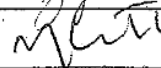
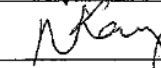
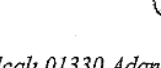
İmza:

Ek 5. Etik kurul onay formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
5	9 Şubat 2012

KARAR 14- Nöroloji Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Kezban Aslan yönetiminde, Prof. Dr. Hacer Bozdemir'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. İlker Öztürk tarafından yürütülmesi öngörülen, "Epilepsi hastalarında huzursuz bacaklar sendromu görülme sıklığı" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Yar Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaş Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Akif Kütükçü Hukuk Fakültesi	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

Ek 6. Akademik kurul kararı

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI EYLÜL 2013 DÖNEMİ AKADEMİK KURUL TOPLANTI TUTANAGI

Anabilim Dalımız Akademik kurul toplantısı 27.09.2013 tarihinde Prof. Dr. Meltem Demirkıran başkanlığında, Prof. Dr. Ş. Fatin Reel, Prof. Dr. Hacer Bozdemir, Prof.Dr. A. Filiz Koç, Doç. Dr. Şebnem Bıçakcı (izinli), Doç.Dr. Kezban Aslan ve Uzm. Dr.Ahmet Evlice'nin katılımıyla yapılmıştır.

Toplantıda aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Karar 1 – Önceki Akademik kurul kararları okundu ve oy birliği ile kabul edildi.

Karar 2 – Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr. İlker Öztürk'ün “**Epilepsi Hastalarında Huzursuz Bacaklar Sendromu Prevelansı**” konulu tez başlığının “**Epilepsi Hastalarında Huzursuz Bacaklar Sendromu Sıklığı**” konusu ile değiştirilmesi hususunda dekanlık makamına arzına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Karar 3 - “**Epileptik ve Psoudonöbeti Olan Hastalarda Psikiyatrik Değerlendirme**” konulu çalışmaya Anabilim Dalımızdan Prof. Dr. Hacer Bozdemir, Doç Dr. Kezban Aslan ve Dr. Derya Taktakoğlu, Ruh ve Sinir Hastalıkları Anabilim Dalından Uzm. Dr. Soner Çakmak, Dr. Ali Taşdemir ve Psikolog Levent Telli'nin katılması hususunda dekanlık makamına arzına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Meltem Demirkıran
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hacer Bozdemir
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Doç. Dr. Şebnem Bıçakcı
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.
(izinli)

Uzm. Dr. Ahmet Evlice
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Prof. Dr. Ş. Fatin Reel
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Prof. Dr. A. Filiz Koç
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Doç. Dr. Kezban Aslan
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.