



Erişkinlerde Huzursuz Bacaklar Sendromu Tedavisi: Amerikan Nöroloji Akademisi'nin Pratik Kılavuz Özeti

Restless Legs Syndrome Treatments in Adults: Practice Guideline Summary of American Academy of Neurology

Pınar Yalınay Dikmen

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Huzursuz bacaklar sendromu istirahatte ortaya çıkıp, hareketle rahatlayan; ekstremitelerde huzursuzluk ve tatsız duyumlarla karakterize, sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Eğer huzursuz bacaklar sendromu semptomları, uyku bozukluğuna yol açıyorsa ya da gün içindeki fonksiyonları önemli derecede etkiliyorsa tedavi düşünülmelidir. Bu gözden geçirmenin amacı, Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2016 yılında yayınlanan, erişkinlerde huzursuz bacaklar sendromu tedavisindeki kanıta dayalı tavsiyelerin özetlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, dopamine agonistleri, augmantasyon

Abstract

Restless legs syndrome is a common neurological disorder characterized by intense restlessness, relaxed with action, disturbance in the limbs and unpleasant sensations. Treatment should be considered if restless legs syndrome symptoms lead to sleep disturbances or affect daytime functions significantly. The purpose of this review is to summarize the evidence-based recommendations of the American Academy of Neurology, published in 2016, for the treatment of restless legs syndrome in adults.

Keywords: Restless legs syndrome, dopamine agonists, augmentation

Giriş

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), sıklıkla hoş olmayan bir duyumun da eşlik ettiği, bacaklarda ya da kollarda hareket ettirme dürtüsü yaratan bir hareket bozukluğu hastalığıdır. Hastalık 1683'de Willis (1) tarafından tarif edilmiştir. Huzursuz bacaklar terimi ilk kez 1945 yılında İsveçli nörolog Karl-Axel Ekblom tarafından önerilerek, istirahat sırasında ekstremitelerde ortaya çıkan duyuşal semptom ve motor rahatsızlık olarak tanımlanmıştır (2). Tedavideki dönüm noktası, 1982 yılında Akpınar (3) tarafından dopaminerjik tedaviye olan yanıtın gösterilmesi olup, bu sayede HBS'nin patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rolünü araştıran çalışmaların önü açılmıştır. HBS'nin Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da erişkin kişilerdeki prevalansı %2,7-6,6'dır, kadınları daha sık etkiler ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (4,5). Türkiye'deki HBS prevalansı %2,5-7 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından yürütülen uyku bozuklukları epidemiyolojisinin araştırıldığı çok merkezli çalışmada; HBS sıklığı erkeklerde yüzde 3, kadınlarda yüzde 7,3 oranlarında saptanmıştır (6-10).

HBS tanı kriterleri ilk kez 1995 tarihinde yapılandırılmış ve en

son 2014 yılında Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından yapılan düzenlemede, kesin tanı kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde tanımlanmıştır (11):

- Bacakları hareket ettirme dürtüsüne, daima olmamakla birlikte sıklıkla bacaklardaki huzursuzluk ve rahatsızlık hisleri neden olur ya da eşlik eder,
- Bacakları hareket ettirme dürtüsüne neden olan anormal duyumun, istirahat sürecinde ya da uzanırken veya otururken kötüleşmesi,
- Bacakları hareket ettirme dürtüsüne neden olan anormal duyumun yürümek, gemek gibi hareketler ile en azından aktivite süresince kısmen ya da tamamen rahatlaması,
- Bacakları hareket ettirme dürtüsüne neden olan anormal duyumun sadece istirahat ya da inaktif durumda iken olması veya akşamları ya da geceleri gündüzden daha kötü olması,
- Bahsedilen özelliklerin ortaya çıkışının birincil olarak sadece miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık ya da ayak sallama alışkanlığı gibi başka bir medikal ya da davranışsal durum nedeni ile ilişkili olmamasıdır. HBS birincil ya da ikincil olabilir. Birincil HBS genellikle erken yaşlarda başlar ve aile öyküsü pozitifdir. İkincil HBS demir eksikliği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Yalınay Dikmen, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 421 83 47 E-posta: pınar.yalınay@acıbadem.com.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7112-2142

Geliş Tarihi/Received: 19.05.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.07.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Uyku Tıbbı Derneği / Türk Uyku Tıbbı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

anemisi, son evre böbrek yetmezliği, gebelik, polinöropati ya da ilaçlar ile ilişkili olabilir. Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH), olguların %80'inde tabloya eşlik eder (12). HBS duygu durum ve anksiyete bozukluklarının, kardiyovasküler hastalıkların, uyku kalitesinin, uyku miktarının, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olabilir ve hipertansiyon, diyabet, migren, Parkinson hastalığı ile ilişkili olabilir (13-15). Hastalık patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, HBS'nin dopaminerjik ajanlara iyi yanıt vermesi, bu durumun dopaminerjik bir yetersizlik mi olduğu sorusunu akla getirmiştir. Günümüzde HBS'nin ortaya çıkmasında genetik faktörler zemininde, santral subkortikal dopaminerjik yollar ve demir hemostazındaki anomalilerin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (16,17). Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) tarafından 2016 yılında erişkinlerde HBS tedavisini özetleyen bir kılavuz yayınlandı (18). Bu pratik kılavuz, erişkinlerde HBS şikayetlerinde ve klinik sonuçlarında (uyku bozukluğu, UPBH, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi) farmakolojik ya da farmakolojik olmayan tedavilerin etkinlik ve güvenilirliğine odaklanmıştır. Bu gözden geçirmenin amacı, HBS tedavisinde güncel olarak önerilen genel yaklaşımların hatırlatılması ve AAN tarafından yayınlanan, erişkinlerde HBS tedavisindeki kanıta dayalı pratik kılavuzun özetlenmesidir.

Analitik Sürecin Tanımı: Bu pratik kılavuz 2004 AAN kılavuz gelişim süreci el kitabındaki metodolojik taslak doğrultusunda oluşturulmuştur (19). HBS için etkinlik, Uluslararası HBS çalışma grubu dereceleme skalası kullanılarak belirlenmiş ve 3 puanlık değişim klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir (20). Polisomnografi (PSG) sonuçları olan çalışmalar arasından, UPBH, total uyku süresi, uyku etkinliği, uyku latansı, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık gibi mutlak sonuçları olan çalışmalar değerlendirilmiştir. Kesin olamayan uyku parametreleri ile ilişkili sonuçlar, psikiyatrik bulgular, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi eğer mevcutsa tanımlanmıştır. Bir tabloda önerilen ilaçların yan etkileri, augmentasyon riskleri, Amerika Birleşik Devletleri Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış dozları özetlenmiştir (Tablo 1).

Her çalışmanın derecesi AAN'nin kanıt şemasının tedavi sınıflamasındaki tavsiyeleri doğrultusunda sınıf 1'den 4'e kadar derecelendirilmiştir. Kanıt derecesi 1, iyi planlanmış, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaları tanımlarken; kanıt derecesi 4, sıklıkla sonuçları belirsiz retrospektif çalışmalar ya da olgu sunumlarıdır. Çalışmaların kalitesine dayanarak, her ilaç için kanıt derecesi aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

A düzeyi: HBS için etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 2 adet sınıf 1 çalışma ile desteklenmiştir,

B düzeyi: HBS için muhtemelen etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 1 adet sınıf 1 çalışma veya 2 adet sınıf 2 çalışma ile desteklenmiştir,

C düzeyi: HBS için olası etkin (ya da etkin değil) olduğu en az 1 adet sınıf 2 çalışma veya 2 adet sınıf 3 çalışma ile desteklenmiştir,

U düzeyi: HBS'de ilacın kullanımını desteklemek veya reddetmek için karşıt raporlar mevcuttur ya da kanıt yetersizdir.

Pratik Öneriler

1) Orta düzeyde ya da ciddi birincil HBS'de klinisyen HBS semptomlarını azaltmak için farmakolojik ajan reçete etmeyi değerlendirmelidir.

Ciddi kanıt	Pramipeksol, Rotigotin, Kabergolin*, Gabapentin (A düzeyinde kanıt)
Orta düzeyde kanıt	Ropinirole, Pregabalin, IV ferrik karboksimaltoz ve serum ferritin düzeyi ≤ 75 mcg/L hastalarda, vitamin C ile birlikte ferroz sülfat (B düzeyinde kanıt)
Zayıf düzeyde kanıt	Levodopa (C düzeyinde kanıt) Levodopa yerine Kabergolin* (C düzeyinde kanıt)
Yetersiz düzeyde kanıt	Pramipeksol yerine Pregabalin kullanımı tercihi (U düzeyinde kanıt) Gabapentin, IV demir sükröz, Oksikodon, Klonazepam, Bupropiyon, Klonidin, Rifaksimim, botulinum nörotoksin, valproik asit, Karbamazepin veya Valerian (U düzeyinde kanıt)

*Cabergoline yüksek dozlarda kardiyak valvülopati riskinden dolayı HBS tedavisi için klinik pratikte nadiren kullanılır.

2) Klinisyenin uykuyu da düzeltmek istediği birincil HBS'de, objektif ve sübjektif uyku parametrelerini de düzelterek farmakolojik ajanları reçete etmeyi düşünmesi gerekir. Kanıtlar sübjektif ve objektif uyku sonuçlarını farklı düzeylerde etkileyen ilaçları destekler.

Ciddi kanıt	Ropinirole, UPBH hedeflendiğinde, özellikle PSG ile UPBH indeksi ölçüldüğünde (A düzeyinde kanıt) Kabergolin* ve Gabapentin Enakarbil, sübjektif uyku belirteçleri ile ilişkili (A düzeyinde kanıt)
Orta düzeyde kanıt	Pramipeksol, Rotigotin, Kabergolin* ve Pregabalin, özellikle PSG ile UPBH indeksi ölçüldüğünde (B düzeyinde kanıt) Ropinirole, Gabapentin Enakarbil ve Pregabalin, en azından bazı objektif uyku belirteçleri için (total uyku zamanı, uyku etkinliği, uyku latansı ve uyku başlangıcından sonra uyanma (B düzeyinde kanıt) Pramipeksol yerine Pregabalin, sübjektif uyku belirteçleri ile ilişkili (B düzeyinde kanıt) Ropinirole, Pramipeksol ve Pregabalin, sübjektif uyku belirteçleri ile ilişkili (B düzeyinde kanıt)

Orta-Zayıf düzeyde kanıt	Rotigotin, subjektif uyku belirteçleri ile ilişkili (B ve C düzeyinde kanıt)
Zayıf düzeyde kanıt	Levodopa, UPBH hedeflendiğinde, özellikle PSG ile UPBH indeksi ölçüldüğünde (C düzeyinde kanıt)
	Pregabalin yerine Pramipeksol tercihi, UPBH hedeflendiğinde, özellikle PSG ile UPBH indeksi ölçüldüğünde (C düzeyinde kanıt)
	Pregabalin yerine Pramipeksol tercihi, UPBH dışındaki objektif uyku belirteçleri ile ilişkili (total uyku zamanı, uyku etkinliği, uyku latansı ve uyku başlangıcından sonra uyanma (C düzeyinde kanıt)
Yetersiz düzeyde kanıt	Levodopa, subjektif uyku belirteçleri ile ilişkili, kanıtın gücünün ölçüm ve bazen dozla değişimi ile (U düzeyinde kanıt)
	Gabapentin Enakarbil, IV ferrik karboksimaltoz veya IV demir sümkroz, UPBH hedeflendiğinde, özellikle PSG ile UPBH indeksi ölçüldüğünde (U düzeyinde kanıt)
	Pramipeksol, Rotigotin, Kabergolin* veya Levodopa, objektif uyku belirteçleri için (total uyku zamanı, uyku etkinliği, uyku latansı ve uyku başlangıcından sonra uyanma) (U düzeyinde kanıt)
Yetersiz düzeyde kanıt	Ferrik karboksimaltoz, subjektif uyku belirteçleri ile ilişkili (U düzeyinde kanıt)

*Kabergolin yüksek dozlarda kardiyak valvülopati riskinden dolayı HBS tedavisi için klinik pratikte nadiren kullanılır.

3) Klinisyen HBS olan hastalarda eşlik eden psikiyatrik semptomları da hedeflediğinde:

Orta düzeyde kanıt	Ropinirole, anksiyetenin varlığında (B düzeyinde kanıt)
	Gabapentin Enakarbil, tüm duygu durum için (B düzeyinde kanıt)
Zayıf kanıt	Ropinirole, depresyon varlığında (C düzeyinde kanıt)
	Pramipeksol, depresyon ve anksiyete için, duygu durumuyla ilişkili orta ve ciddi düzeyde HBS varlığında (C düzeyinde kanıt)

4) Klinisyen HBS olan hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düzeltmek istediğinde:

Orta düzeyde kanıt	Ropinirole, Pramipeksol, Kabergolin*, Gabapentin Enakarbil veya IV ferrik karboksimaltoz (B düzeyinde kanıt)
Zayıf kanıt	Rotigotin veya Pregabalin (C düzeyinde kanıt)
Yetersiz kanıt	Levodopa, HBS'de sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düzeltmek için (U düzeyinde kanıt)

*Kabergolin yüksek dozlarda kardiyak valvülopati riskinden dolayı HBS tedavisi için klinik pratikte nadiren kullanılır.

5) Augmentasyondan kaçınmak belirleyici faktör olduğunda:

Zayıf kanıt	Pregabalin, Pramipeksol tercih edilir; Pregabalin'in 52 haftalık tedavide düşük augmentasyon oranları ile ilişkili olduğu dikkate alındığında (C düzeyinde kanıt)
	Kabergolin* , Levodopa'ya tercih edilir; Kabergolin'in 30 haftalık tedavide düşük augmentasyon oranları ile ilişkili olduğu dikkate alındığında (C düzeyinde kanıt)
Yetersiz kanıt	Dopaminerjik ajanlar düşük augmentasyona sebep olurlar; çünkü augmentasyon oranları en sıklıkla uzun dönemli açık uçlu sınıf 4 çalışmalarda rapor edilir (U düzeyinde kanıt). Bu çalışmaların sonuçları bu pratik kılavuzda özetlenmiştir; ancak kesin tavsiye olarak kullanılamaz.

*Kabergolin yüksek dozlarda kardiyak valvülopati riskinden dolayı HBS tedavisi için klinik pratikte nadiren kullanılır.

6) Hasta ya da klinisyen HBS tedavisinde farmakolojik olmayan yöntemler kullanmak istediğinde:

Orta düzeyde kanıt	Pnömatik kompresyon, klasik şikayetler başlamadan önce (B düzeyinde kanıt)
Zayıf kanıt	Yakın-infrared spektroskopisi veya repetitif transkranial manyetik stimülasyon (eğer mevcutsa) (C düzeyinde kanıt)
	Vibrasyon pedleri, HBS semptomları için değil (C düzeyi karşıtı); ancak subjektif uyku ile ilişkili (C düzeyinde kanıt)
	Transkranial direkt akım stimülasyonu, HBS semptomları için (C düzeyi karşıtı)
Yetersiz kanıt	Akupunktur, HBS'de (U düzeyinde kanıt)

7) Son evre böbrek yetmezliği/hemodiyaliz ile ilişkili ikincil HBS'li hastalar:

Orta düzeyde kanıt	Vitamin C ve E takviyesi (yalnız ya da bir arada) (B düzeyinde kanıt)
Zayıf kanıt	Ropinirole, Levodopa veya egzersiz (C düzeyinde kanıt)

Yetersiz kanıt	Gabapentin veya IV demir dekstran, HBS ile ilişkili son evre böbrek yetmezliği/hemodiyalizde (U düzeyinde kanıt). Ayrıca bu grupta Gabapentin ya da Levodopa'nın diğerlerine tercih edilmesini destekleyecek ya da aksini gösterecek kanıt yetersizdir (U düzeyinde kanıt)
----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

8) Diğer tedavilere cevap vermeyen HBS'li hastalar:

Zayıf kanıt	Yavaş salımlı Oksikodon/Naloksan (Mevcutsa) (C düzeyinde kanıt); ancak potansiyel kazanımların bilinen opioid risklerine karşı hesaplanması gereklidir
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Klinik İçerik: HBS'de şikayetler uykuyu ya da günlük fonksiyonları önemli derecede etkiliyorsa tedavi düşünülmelidir. En uygun tedaviye karar vermeden önce, HBS semptomlarına katkıda bulunacak (demir eksikliği veya antidepresan kullanımı) nedenlerin tabloya eşlik edip etmediğine emin olmak gereklidir. Demir eksikliği HBS'nin bilinen eşlikçisi olduğu için, yeni başlayan ya da şikayetleri kötüleşen HBS'li hastalarda klinisyenin serum demir düzeylerini kontrol etmesi ve eğer eksiklik saptanırsa tedaviye başlaması akıllıca olur. HBS tedavisi ile ilişkili kanıtlarda ciddi düzeyde sınırlılıklar mevcuttur. HBS çalışmalarında kullanılan bazı sonuçların klinik önemi belirsizdir (UPBH gibi), bu nedenle bu sonuçlarla ilişkili yargıların klinikle ilişkisi bilinmemektedir. Ek olarak, bu çalışmaların çoğu kısa dönemlidir; sıklıkla 12 hafta ya da daha kısadır. Oysaki HBS'nin klinik tedavisi yıllar boyunca sürer. Uzun süreli etkinlik ve risklerle ilişkili sonuca varmak, birçok uzun süreli çalışmanın açık uçlu olması nedeni ile zordur. Kısa süreli çalışmalar dopaminerjik tedaviden kaynaklanan augmentasyon gibi uzun süreli ilaç tedavisi sonucunda gelişebilecek riskleri gösterme konusunda yetersizdir. Augmentasyon, tedavi yaklaşımını belirlerken esas olarak dikkate alınan ve endişe duyulan faktördür. Diğer tedavi yaklaşımları ile ilişkili uzun süreli risklerin (opioid kullanımı gibi) de dikkate alınması gereklidir.

Gerçi çoğu hastanın HBS semptomları aralıktır ve lüzumu halinde kullanılan ilaçların uzunlamasına süreçte hastalığa etkisi bilinmemektedir (4). Ek olarak tedaviye yönelik "Olgularda monoterapi yeterince etkin mi?", "Dopaminerjik ajanların dozlarını azaltmak için birden fazla ilaç mı kullanılması tercih

edilir?" gibi sorularda, klinisyenlerin yaklaşımları konusunda kılavuz olacak bir bilgi yoktur. HBS ilaçlarının klinik çalışmalarında genellikle duyu durum, anksiyete ve periferik nöropati gibi eşlik eden hastalıkları olan hastalar dışlanırlar. Bu hastalıklarla ilişkili popülasyonda çalışmaların genellenebilirliği belirsizdir. İkincil HBS'li hastalarda -örneğin; hamile kadınlarda- çalışmalar yeterli değildir.

Tedaviye gereksinim duyan HBS semptomları olan hastalarda, en uygun uygulamayı seçmek hasta bazında düşünerek bireysel yaklaşımı gerektirir ki bunlar; en belirgin semptomlar (örneğin; uyku bozukluğunun mevcudiyeti, sonuçla ilişkili kanıtların gücünün değişkenliği nedeni ile), HBS ile bir arada olan durumlar (örneğin; duyu durum), diğer komorbiditeler (örneğin; ilaç belki tercihen birden fazla durumu tedavi etmek için kullanılabilir veya yan etkilerin yüksek riski göz önüne alınarak kaçınılabilir), yaş, yan etki profili, augmentasyon riski ve hastanın tercihleridir (örneğin; farmakolojik ya da farmakolojik olmayan yaklaşımlar). Bu çalışmalarda sıklıkla bildirilen yan etkilere ilaveten; HBS için kullanılan bazı ilaçlar nadir, ancak önemli riskler taşırlar (Kabergolin ile kardiyak valvülopati ve dopamin agonistleri ile dürtü kontrol bozukluğu gibi).

HBS'nin kronik doğası düşünüldüğünde, dopaminerjik ajanlar ile uzun dönemde augmentasyon riski birçok hasta için geçerlidir. Augmentasyonla ilişkili karar verme süreçlerinde kılavuz olacak yeterli bilgi mevcut değildir. Dopaminerjik ilaç kullanan hastalar için, semptomların başlangıç zamanındaki değişiklikler dikkatlice yeniden değerlendirilmeli; anatomik dağılım, total ilaç dozu ve ilacın zamanı en azından yıllık olarak kaydedilmelidir. Klinik olarak augmentasyon mevcudiyetinde, hastanın dopaminerjik ilaçlarının kesilmesi ve dopaminerjik olmayan ajanların ya da uzun etkili dopaminerjik ilaçların seçilmesi akıllıca olacaktır.

Sonuç

Bu pratik kılavuzda yayınların sistematik gözden geçirmesine ve kanıt gücünün derecelendirilmesine göre, HBS tedavisinde bazı ilaçlar daha etkin bulunmuştur: dopamin agonistleri ve Gabapentin enakarbil. Diğer birçok ilaç ya da nonfarmakolojik uygulamalar da muhtemelen etkin ya da olası etkin olarak değerlendirilmiştir. HBS tedavisi için hangi ilacın reçete edileceğine karar verirken olası ilaç yan etkilerinin, gelişebilecek reaksiyonların, ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve hastaya yönelik kontrendikasyonların da hesaba katılması önerilmektedir.

Tablo 1. İdiyopatik huzursuz bacaklar sendromunda A-C düzeyinde tavsiyeler ile değerlendirilen uygulamaların özeti

Faydası desteklenen kanıt derecesi									
Uygulama	FDA kılavuzundaki başlangıç dozu, tedavi dozları, mg/g	HBS semptomları	UBHI	Sübjektif uyku belirgeçleri ^a	Psikiyatrik semptomlar	Augmentasyon riski ^b	Dijer sık ve önemli yan etkiler		
Ropinirole	0,25, 0,25-4,0	B düzeyi	A düzeyi	B düzeyi	Depresyon, C düzeyi; anksiyete, B düzeyi	Evet	Bulantı, somnolans, dürtü kontrol bozukluğu		
Pramipexol	0,125, 0,25-0,5	A düzeyi	B düzeyi	B düzeyi	Depresyon, C düzeyi; anksiyete, C düzeyi	Evet	Ropinirole baki		
Rotigotin patch (24 s/g)	1,0, 1,0-3,0	A düzeyi	B düzeyi	B düzeyi		Evet	Ropinirole baki, ilaca özel, deri reaksiyonları		
Kabergolin	HBS'de FDA onayı yok	A düzeyi	B düzeyi	A düzeyi		Evet	Ropinirole baki, ilaca özel, kardiyak valvülopati		
Levodopa	HBS'de FDA onayı yok	C düzeyi	C düzeyi	C düzeyi		Evet	Bulantı		
Gabapentin enakarbil	600, 600 en yüksek doz	A düzeyi	U düzeyi	A düzeyi	Genel duyu durumu: A düzeyi	Bilinmiyor ^c	Somnolans, sersemlik		
Pregabalin	HBS'de FDA onayı yok	B düzeyi	B düzeyi	B düzeyi	U düzeyi	Hayır	Dengesizlik, somnolans		
Oral demir ^d	HBS'de FDA onayı yok	B düzeyi				Bilinmiyor	Kabızlık, bulantı		
Ferrik karboksimaltoz	HBS'de FDA onayı yok	B düzeyi	U düzeyi	U düzeyi		Bilinmiyor	IV demir yaşam tehdit eden alerjik reaksiyonlar ile ilişkilidir		
Demir sükröz	HBS'de FDA onayı yok	U düzeyi		U düzeyi		Bilinmiyor	IV demir yaşam tehdit eden alerjik reaksiyonlar ile ilişkilidir		
Yavaş salınımlı Oksikodon/Naloksan	HBS'de FDA onayı yok (Avrupa Birliği'nden onaylı)	C düzeyi (dijer tedaviler işe yaramayan hastalarda)		C düzeyi		Bilinmiyor ^c	Kabızlık, bulantı, sedasyon, depresyon, ilaç geri çekilmesi		
Yakın infrared spektroskopisi	Uygulanabilir değil	C düzeyi				Bilinmiyor			
Prömatik kompresyon	Uygulanabilir değil	B düzeyi				Bilinmiyor			
Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon	Uygulanabilir değil	C düzeyi				Bilinmiyor ^c			
Vibratif stimülasyon	Uygulanabilir değil	C düzeyi karşıtı		C düzeyi		Hayır			
Transkraniyal direkt akım stimülasyonu	Uygulanabilir değil	C düzeyi karşıtı				Hayır			

^a: Kanıt değeri referansı en azından bir sübjektif uyku skorlaması için en yüksek kanıt derecesidir.

^b: Augmentasyon mevcut çalışmalarda eğer herhangi bir zaman diliminin >%2,4'de mevcutsa var olarak etiketlenir (birçok sınıf 4 açık uçlu uzun dönem takip); %2,4 kesme noktası 3 çalışmadan plasebo augmentasyon cevapları ortalaması alınarak belirlenmiştir.

^c: Augmentasyon bilinmiyor olarak listelenmiştir; çünkü augmentasyon tanımlayan çalışmalar 12 hafta ya da daha kısa sürelidir ve bundan ötürü güvenilir bir şekilde augmentasyon riski hakkında bilgi vermez (augmentasyon tipik olarak tedavinin en erken 6. ayında gelişir).

^d: Oral çalışmalar sadece hastada demir eksikliğinin kanıtı varsa dahil edilmiştir.

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Yıyecek ve İlaç İdaresi, UBHI: Uykuda bacak hareketleri indeksi, HBS: Huzursuz Bacaklar sendromu

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Willis T. The London Practice of Physic. Bassett and Crook, London. 1685.
2. Ekbom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945;158:1-123.
3. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
4. 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 Inter Med* 2005;165:1286-92.
5. Allen RP, Bharmal M, Collway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011;26:114-20.
6. Altunayoglu Cakmak V, Koc B, Nuhoglu I, Topbas M, Ucuncu SY, Deger O, Kamburoglu S, Velioglu S. Prevalence of restless legs syndrome in Trabzon in the northeast Black Sea Region of Turkey: co-morbidities, socioeconomic factors and biochemical parameters. *Neurol Res* 2015;37:751-62.
7. Güler S, Caylan A, Nesrin Turan F, Dağdeviren N, Çelik Y. The prevalence of restless legs syndrome in Edirne and its districts concomitant comorbid conditions and secondary complications. *Neurol Sci* 2015;36:1805-12.
8. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
9. Yılmaz K, Kilicaslan A, Aydın N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2010;53:40-7.
10. Demir AU, Ardic S, Firat H, Karadeniz D, Aksu M, Ucar ZZ, Sevim S, Ozgen F, Yılmaz H, İtil O, Peker Y, Aygul F, Kiran S, Gelbal S, Cepni Z, Akozer M; and for the TAPES Investigation Committee. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep and Biological Rhythms* 2015;13:298-308.
11. Allen RP, Picchetti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
12. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med* 2012;13:433-41.
13. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
14. Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation* 2012;126:1689-94.
15. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336-43.
16. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006;13(Suppl 3):8-14.
17. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
18. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, Zee PC, Gronseth GS, Gloss D, Zesiewicz T. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585-93.
19. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual. 2004 ed. st. Paul, American Academy of Neurology, 2004:1-57.
20. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K; TREAT RLS 2 (Therapy with Ropinirole: Efficacy And Tolerability in RLS 2) Study Group. Ropinirole is effective in the treatment of restless leg syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:1414-23.