

Karbamazepin ve Valproik Asit Monoterapisi Alan Epilepsi Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromu

Restless Legs Syndrome Among the Epilepsy Patients who Took Carbamazepine or Valproic Acid Monotherapy

Mehtap KOCATÜRK,¹ Gülnihal KUTLU,² Özcan KOCATÜRK,³ Abidin ERDAL,⁴ Levent E. İNAN²

¹Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Şanlıurfa

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

⁴Aksaray Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Aksaray

Özet

Amaç: Huzursuz bacak sendromu (HBS) sık görülen sensorimotor bir bozukluktur. HBS özellikle gece ve istirahatte olan bacağın derinlerinde hissedilen rahatsız edici, huzur bozucu bir hisle karakterizedir. Bu çalışmada karbamazepin (CBZ) ve valproik asit (VPA) monoterapisi alan epilepsi hastalarında huzursuz bacak sendromu sıklığı araştırıldı, normal bireyler ve genel popülasyon ile kıyaslandı.

Gereç ve Yöntem: Karbamazepin ve VPA monoterapisi alan ve en az altı ay bölümümüzde takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. HBS tanısı Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu kriterlerine göre yapıldı. Bulgular yaş, cinsiyet karşılaştırmalı normal kişilerle ve genel popülasyon verileriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Doksan iki hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 57'si VPA, 35'i CBZ kullanmaktaydı. HBS iki (%2.2) hastada bulundu (biri VPA, diğeri CBZ kullanıyordu). Çalışmamızda normal kişilerde ise HBS oranı %6 idi. Bununla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bulgular normal kişiler ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında, bu sonuçları CBZ ve VPA tedavisinin HBS tedavisindeki indirekt etkisine bağlayabiliriz.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; huzursuz bacak sendromu; karbamazepin; valproik asit.

Summary

Objectives: Restless legs syndrome (RLS) is a common sensory-motor disorder. RLS is characterized by intense restlessness and unpleasant sensation deep inside the legs. The aim of this study was to determine the prevalence of RLS among the epileptic patients who took carbamazepine (CBZ) or valproic acid (VPA) monotherapy and the findings were compared normal subjects and general population.

Methods: Patients who took VPA and CBZ monotherapy and followed up at least six months in our department were included in this study. The diagnosis of RLS was made according to the International Restless Legs Syndrome Study Group criteria. Findings were compared with age-sex matched normal subjects and general population.

Results: Ninety-two patients were included in this study. Fifty-seven of them were taking VPA and remaining thirty-five were taking CBZ. We found RLS in two (2.2%) of them (one of them taking VPA, the other CBZ). The percentage of RLS in normal subject was 6%. However, this difference was not statistically significant.

Conclusion: We interpret this result as indirect evidence of treatment of RLS symptoms with CBZ and VA therapy when the finding was compared with general population and normal subjects.

Key words: Epilepsy; restless legs syndrome; carbamazepine; valproic acid.



Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS) sık görülen sensorimotor bir rahatsızlıktır. Tanım olarak HBS bacaklarda güçlü ve karşı konulamaz hareket etme isteği ile karakterize bir hastalıktır. Bu his istirahat ve geceleri artar, hareketle azalır.^[1] HBS'nin prevelansı tartışmalıdır. HBS'yi tanımlayan Karl-Axel Ekblom prevelansı %5.2 olarak bildirmiştir.^[2] Bu dönemden sonra HBS'nin prevelansı hakkında yapılan birçok çalışmada prevelans %2.5 ile %15 arasında bildirilmiştir.^[1]

Antiepileptik ilaçların 150 yıllık tarihleri boyunca epilepsi dışı endikasyonlar nedeniyle kullanımı siktir. Karbamazepin (CBZ) ve valproik asit (VPA) tedavisi HBS'nin semptomatik tedavisinde önerilen ilaçlardır. HBS'nin tedavisi ile ilişkili olarak 2006 yılında Avrupa Nöroloji Birliği (EFNS) ve 2008 yılında da Hareket Bozuklukları Derneği (MDS) tedavi kılavuzları yayınlamıştır.^[3,4] EFNS'nin kılavuzunda CBZ ve VPA, etki etmesi muhtemel (Level B) ilaç kategorisinde değerlendirilirken,^[3] MDS'nin kılavuzunda etkili olarak belirtilmişlerdir. Yakın dönemde bu iki ilacın etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmamızda, CBZ ve VPA monoterapisi alan epilepsi hastalarında HBS sıklığını araştırarak bu iki antiepileptik ilacın HBS'nin semptomlarını kontrol etmedeki etkinliğinin dolaylı kanıtını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği Kasım 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran en az altı ay takipli, CBZ veya VPA monoterapisinde, yaşları 65'in altında olan kadın ve erkek hastalar alındı. Tüm hastaların demografik verileri, medikal ögeçmişleri, epilepsi süresi, nöbet tipi, antiepileptik ilaç kan düzeyi, nöbet sıklığı sorgulandı. Tüm hastalara kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalogram (EEG) çekildi. Hastalar karşılıklı görüşme yapılarak HBS açısından değerlendirildi. HBS tanısı Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun kriterleri kullanılarak ve tüm temel kriterler karşılandığında HBS tanısı konuldu.^[5] HBS tanısı konulan hastalar sekonder HBS nedenleri açısından değerlendirildi. Periferik nöropati açısından elektromiyografi (EMG) yapıldı. Hastaların demir durumları, hemoglobin ve serum ferritin düzeyine bakılarak değerlendirildi. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için üre, kreatinin, sodyum ve potasyum düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastaların vitamin B12, folik asit, tiroid fonksiyon testleri de incelendi.

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

Bulgular

Çalışmaya toplam 92 hasta alındı. Hastaların %44.6'sı (n=41) erkek, %55.4'ü (n=51) kadındı. Hastaların %61.95'i (n=57) VPA kullanmakta, %38.05'i (n=35) CBZ kullanmaktaydı. İlaç grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05). Grupların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tüm hastaların ortalama yaşı 31.8±10.70, CBZ kullanan hastaların ortalama yaşı 33.42±10.58, VPA kullanan hastaların ortalama yaşı 30.91±10.75 olup, ilaç gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

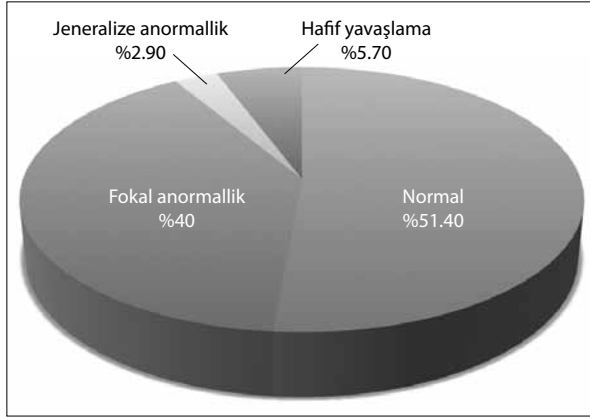
Tüm hastaların %34.8'i (n=32) primer jeneralize epilepsi, %51.3'ü (n=49) parsiyel başlangıçlı, %12'si (n=11) sınıflandırılmayan grupta idi. CBZ kullanan hastaların %80'i (n=28) parsiyel başlangıçlı epilepsi, %8.6'sı (n=3) primer jeneralize epilepsi ve %11.4'ü (n=4) sınıflandırılmamış tanısı aldı. VPA kullanan hastaların ise %50.9'u (n=29) primer jeneralize epilepsi, %36.8'i (n=21) parsiyel başlangıçlı epilepsi ve %12.3'ü (n=7) sınıflandırılmamış grubunda idi.

Karbamazepin ve VPA kullanan hastaların EEG özellikleri Şekil 1 ve 2'de özetlenmiş olup ilaç grupları arasında EEG özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

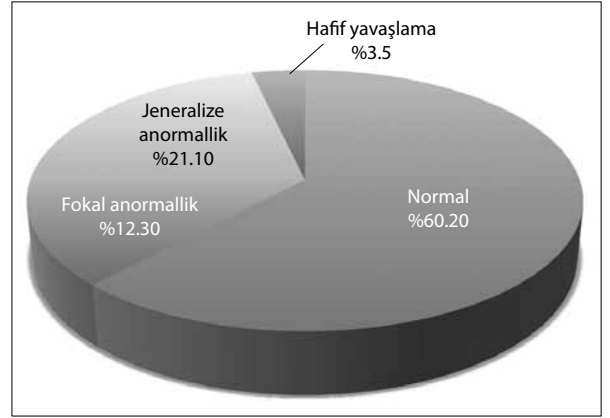
Tablo 1. İlaç gruplarının cinsiyete göre dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Karbamazepin	14 (40)	21 (60)	35 (100)
Valproik asit	27 (47.4)	30 (52.6)	57 (100)
Toplam	41 (57.1)	51 (42.9)	92 (100)

*Yüzdelere satır yüzdesi olarak verilmiştir.



Şekil 1. Karbamazepin kullanan hastaların elektroensefalogram özellikleri.



Şekil 2. Valproik asit kullanan hastaların elektroensefalogram özellikleri.

Karbamazepin ve VPA kullanan hastaların kraniyal MRG özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Gruplar arasında kraniyal MRG açısından anlamlı fark bulundu; normal rapor edilen beyin MRG'ler VPA grubunda anlamlı olarak fazla idi ($p<0.05$).

Tüm hastaların ortalama epilepsi süresi 10.31 ± 8.74 yıl, CBZ kullanan hastalarda 12.80 ± 9.11 yıl, VPA kullanan hastalarda 8.78 ± 8.21 yıl idi, CBZ kullanan hastaların epilepsi süresi uzun olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Huzursuz bacak sendromu iki hastada saptandı (%2.2). Bu hastaların biri CBZ kullanırken diğeri VPA kullanan grupta yer almakta idi. HBS tanısı konulan bu iki hasta sekonder HBS nedenleri açısından değerlendirildi. Yapılan EMG'de her iki hastada periferik nöropati düşündürecek bulgu yoktu, bakılan serum ferritin düzeyi, transferin, demir seviyeleri, vitamin B12, folik asit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, kan

biyokimyası (Na, K, üre, kreatinin, Ca, AST, ALT, GGT, albümin, bilirubin) ve tam kan sayımı normal sınırlardaydı. Bu hastalarda lomber diskopati öyküsü de yoktu. Bu oranlar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmış elli bir normal kişi ile karşılaştırıldı. Normal bireylerin nörolojik hastalıkları ve bilinen endokrinopatileri yoktu. Herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Normal bireylerin yaş ortalaması 33.73 ± 11.72 idi. CBZ ve VPA ile karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Dört hastada HBS saptandı. Bu dört hastaya da periferik nöropati açısından sinir iletim çalışması yapıldı ve bir hastada periferik nöropati saptandı. Periferik nöropati saptanan kişinin daha sonra yapılan oral glukoz tolerans testi bozuktu ve bu hasta dışlandı. Sonuçta normal elli kişiden üçünde (%6) HBS mevcuttu. Diğer üç hastanın sinir iletim çalışmaları ile CBZ ve VPA kullanan hastalar için de yapılan tüm kan incelemeleri normaldi. Normal bireylerde saptanan HBS oranı (%6) CBZ ve VPA kullanan epilepsi hastalarıyla (%2.2) kıyaslandığında daha yüksekti, ancak bu yükseklik ki-kare testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 2. CBZ ve VPA kullanan hastaların kraniyal MRG özellikleri

Kraniyal MRG bulguları	CBZ kullanan hastalar	VPA kullanan hastalar
Normal	%57.1 (n=20)	%71.9 (n=41)
Küçük damar hastalığı	%14.3 (n=5)	%10.5 (n=6)
Hipokampal skleroz	%5.7 (n=2)	%3.6 (n=2)
Fokal ensefalomalazi	%5.7 (n=2)	%5.3 (n=3)
Araknoid kist	%2.9 (n=1)	%1.8 (n=1)
Lokalize hiperintensite	%5.7 (n=2)	–
Giral kanama	–	%1.8 (n=1)
İntrakraniyal kitle	–	%5.3 (n=3)

*Yüzdelere sütun yüzdesi olarak verilmiştir. CBZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Tartışma

Huzursuz bacak sendromunun yaşam kalitesine etkisi diğer ciddi kronik tıbbi (diabetes mellitus, depresyon) durumlarla kıyaslanabilecek ölçüdedir.^[6] Buna rağmen HBS'nin tanısı çoğu zaman atlanır veya gecikir, hatta tanı konulan hastalarda çoğu zaman yanlış tedavi edilir. HBS'nin prevalansı tartışmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu HBS'nin temel dört kriterini içeren anket yöntemi ile yapılmaktadır. Bu çalışmalarda HBS'nin ayırıcı tanısı yapılmamaktadır ve HBS'yi taklit eden durumlar irdelenmemektedir ve dahası bu çalışmalarda HBS'nin şiddeti hesaba katılmamaktadır.^[7] 2005 yılında 15391 kişi üzerinde yapılan genel popülasyonda HBS'nin prevalansı çalışmada (REST çalışması) hastalığın prevalansı %7.2 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada kadınlarda genel olarak sıklık erkekler göre iki kat daha fazladır. Hastalığın prevalans 79 yaşına kadar yaşla artış göstermekte ve bu yaştan sonrada azalmaktadır. Ancak HBS tüm yaş gruplarında bulunabilir. Hastaların %36.1'i 49 yaşının altındadır.^[8] HBS'nin semptomlarını azaltmak için birçok tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de antiepileptik ilaçlardır.^[9] Bu ilaçlar gabapentin, CBZ ve VPA'dır. Son yıllarda pregabalin kullanımı ile alakalı çalışmalarda yapılmaktadır, ancak pregabalinin şu an için uluslararası tedavi kılavuzlarında adı geçmemektedir.^[3,4] Önerilen antiepileptik ilaçlar arasında gabapentinin etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma olmasına rağmen VPA ve CBZ hakkındaki çalışmalar sınırlıdır ve geçmiş tarihe dayanmaktadır. Şu ana kadar CBZ hakkında 1983 ve 1984 yıllarında toplam 187 hasta üzerinde yapılmış iki çalışma vardır.^[10,11] 1983 yılında yapılan çalışmada toplam altı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Randomize plasebo kontrollü, çapraz bir çalışma olarak tasarlanmış, CBZ dozu 200-600 mg/gün olarak belirlenmiştir. Hastaların yarısı subjektif olarak belirgin iyileşme belirtmiştir. 1984 yılında yapılan çalışmada ise toplam 181 hasta incelenmiş, 174'ü çalışmaya alınmıştır. Çalışma randomize plasebo kontrollü paralel kollu olarak tasarlanmıştır. CBZ dozu 100-300 mg/gün arasındadır. Bu çalışmada da plaseboya göre CBZ etkili bulunmuştur. VPA ile 2004 yılında 20 hasta üzerinde randomize plasebo kontrollü, çapraz çalışma yapılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre VPA plaseboya göre etkili bulunmuştur.^[12] Antiepileptik ilaçların HBS'nin tedavisi hakkında 2008 yılında yapılan sistematik gözden geçirme çalışmasında bu iki CBZ çalışması metodolojik olarak belirsiz, VPA çalışması yeterli olarak bulunmuştur.^[9] Bu gözden geçirmenin sonucunda bu iki ilacın HBS'nin farmakolojik tedavisinde etkin ve güvenilir olduğunu gösteren kanıt yok-

tur denilmektedir. Bizim çalışmamızda CBZ ve VPA monoterapisindeki epilepsi hastalarında HBS sıklığını %2.2 olarak bulduk. Bu rakam HBS'nin literatürde yapılan çalışmalarda genel popülasyondaki sıklığı (%7.2) ile kıyaslandığında düşük olarak değerlendirilmiştir.^[8] Ayrıca bizim normal kişi popülasyonumuzla karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük olarak bulunmuştur. Bu düşüklük CBZ'nin ve VPA'nın HBS'nin semptomlarını gidermede etkili olduğunu dolaylı olarak gösteren bir kanıt olabilir. Bir başka ifadeyle epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar aynı zamanda HBS'yi de tedavi etmiştir şeklinde değerlendirilebilir. Ancak bu yorumu yaparken kullanılan genel popülasyon referansı batı toplumlarında bulunan sıklık olduğu da hatırla tutulmalıdır. Çünkü HBS genel olarak batı toplumlarında doğu toplumlarına göre daha sıktır. Türkiye'de HBS'nin sıklığını ölçen çalışma 2003 yılında 3234 kişide yapılmıştır ve bu çalışmada prevalans %3.2 olarak bildirilmiştir. Bu durum çalışmayı yapanlar tarafında genetik farklılığa bağlanmıştır.^[13] Bu iki antiepileptik ilacın hangi mekanizma ile HBS semptomlarını kontrol altına aldığı bilinmemektedir. HBS'nin patofizyolojisini gözden geçirdiğimizde düşük beyin demir seviyesinin HBS'ye yol açtığı iyi bilinen bir konudur. Dopaminin patofizyolojideki yeri tartışmalıdır. Eski yıllarda yapılan çalışmalarda dopaminin bizzat kendisinin azlığının HBS'ye yol açtığı düşünülürken son çalışmalar kusurun dopamin reseptörlerindeki azalmadan ileri geldiğini ve ekstraselüler alanda dopamin miktarının arttığını düşündürmektedir. Dopamindeki bu bozukluğun sebebinin demir eksikliğinden kaynaklandığı rapor edilmektedir.^[7]

Sonuç olarak çalışmamız sonucunda denilebilir ki, epilepsi hastalarında HBS prevalansı genel popülasyona göre ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bizim çalışmaya aldığımız normal bireylere göre daha düşüktür ve muhtemelen CBZ ve VPA'nın HBS semptomlarına etkisi ile ilişkili olabilir. Bu durum HBS'nin tedavisinde VPA ve CBZ etkisini araştıran az sayıdaki klinik çalışmayı da desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. N Engl J Med 2003;348(21):2103-9.
2. Ekblom KA. Restless legs. Acta Med Scand 1945;158:1-123.
3. Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. Eur J Neurol 2006;13(10):1049-65.
4. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evi-

- dence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23(16):2267-302.
5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: 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.
 6. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26(6):925-35.
 7. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23(4):401-6.
 8. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1286-92.
 9. Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado LB, Carvalho LB, Prado GF. Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2B):431-5.
 10. Telstad W, Sørensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6415):444-6.
 11. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):323-4.
 12. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251(5):579-83.
 13. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61(11):1562-9.