



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAĞ
SENDROMUNUN BİYOKİMYASAL VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Serkan Kubilay KOÇ

ANKARA 2009



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA HUZURSUZ BACAĞ
SENDROMUNUN BİYOKİMYASAL VE KLİNİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

NEFROLOJİ YAN DALUZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Serkan Kubilay KOÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Nurhan Özdemir

ANKARA 2009

TEŐEKKÜRLER

Eğitimimin her aŐamasında büyük desteğinin gördüğüm ve deneyimlerinden faydalanmamı sağlayan Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, yan dal ihtisasım sırasında beni her türlü destekleyen ve aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Fatma Nurhan Özdemir'e, eğitimim sırasında her türlü desteği veren Doç. Dr. Siren Sezer ve Doç. Dr. Turan Çolak'a ve tezim sırasında her türlü desteği veren hemodiyaliz ekibine en içten teşekkürlerimi; beni her zaman destekleyen eşime de sevgilerimi sunarım.

Dr Serkan Kubilay Koç

ÖZET

Huzursuz bacak sendromu (HBS) parestezi ve yanma hissi ile kendini gösteren, istirahat sırasında ve geceleri hastaların etkilenen ekstremitelerini hareket ettirme isteği ile karakterize bir rahatsızlıktır. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında HBS ile demografik, klinik, biyokimyasal parametreler, depresyon, malnütrisyon ve komorbiditeler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmada depresyon tanısı ve şiddeti için Beck Depresyon Envanteri (BDE), malnütrisyon değerlendirilmesi için Malnütrisyon İnflamasyon Skoru (MİS) ve komorbiditelerin değerlendirilmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanıldı.

Çalışmaya 187 (E/K: 110/77, yaş ortalaması 55.1±14.9 yıl ve ortalama diyaliz süresi 11.1.2±68.5 ay) hasta alındı. HBS 18 (%9.6) hastada saptandı. Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu şiddet skalasına göre ortalama HBS şiddeti 16.7±5.9 olarak bulundu. HBS şiddeti skalaya göre derecelendirildiğinde 3 (%16.7) kişide hafif, 10 (%55.5) kişide orta ve 5 (%27.8) kişide şiddetli HBS vardı. Hastaların %72.2'sinde HBS şiddeti hafif ve orta düzeyde idi. Çok şiddetli HBS'si olan hasta yoktu. Hastaların ortalama BDE skorları 14.4±8.8, MİS puanları 5.2±3.5 ve CKİ değerleri ise 4.7±2.3 olarak saptandı. HBS'si olan grupta olmayan gruba göre kalsiyum değerlerinde yükseklik (9.5±0.6 mg/dL vs 9.0±0.7 mg/dL , p=0.013) dışında gruplar arasında demografik, klinik ve biyokimyasal veriler açısından farklılık saptanmadı. HBS olan ve olmayan gruplar arasında MİS, CKİ ve BDE puanları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı . HBS'li hastalarda HBS şiddeti ile BDE arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.023, r=0.289).

Diyaliz hastalarımızda batılı kaynaklarda belirtilenden (%20-60) daha az (%9.6) oranda HBS saptandı. HBS'li hastalarda kalsiyum düzeyleri yüksek bulundu ve HBS şiddeti ile BDE skorları arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer biyokimyasal ve klinik parametreler ile HBS'nin ilişkisi saptanamadı. Kalsiyum ve depresyon ile HBS ilişkisi açısından elde edilen sonuçların ayrıntılı çalışmalarla değerlendirilmesi ile diyaliz hastalarındaki HBS sorununun boyutu, patofizyolojisi ve tedavisinin yönlendirilmesi hakkında değerli bilgiler elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Huzursuz bacak sendromu, hemodiyaliz, depresyon, Beck depresyon envanteri, komorbidite, malnütrisyon

SUMMARY

Relationship of Restless Legs Syndrome with Biochemical and Clinical Parameters in Hemodialysis Patients

Restless legs syndrome (RLS) is a disorder with paresthesia and burning sensation, with a feeling of urge to move the extremities especially in resting and night time. In our study we tried to investigate the relationship between demographic, clinical, biochemical parameters, depression, malnutrition and comorbidities with RLS in hemodialysis patients. Beck Depression Index (BDI) is used for the identification of depression, Malnutrition Inflammation Score (MIS) is used for malnutrition evaluation and Charlson Comorbidity Index (CCI) is used for the identification of comorbidities in hemodialysis patients.

We enrolled 187 (M/F: 110/77, mean age 55.1 ± 14.9 year and duration of hemodialysis 111.2 ± 68.5 months) patients. RLS was diagnosed in 18 (9.6%) patients. According to International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) Rating Scale severity of RLS was 16.7 ± 5.9 . When the severity of RLS was grouped according to rating scale 3 (16.7%) patient had mild, 10 (55.5%) patients had moderate and 5 (27.8%) patients had severe RLS. RLS severity was mild and moderate in 72.2% of patients. No patient had very severe RLS. The BDI scores of patients was 14.4 ± 8.8 , MIS scores was 5.2 ± 3.5 and CCI scores was 4.7 ± 2.3 . Except the higher value of calcium in RLS positive group (9.5 ± 0.6 mg/dL vs 9.0 ± 0.7 mg/dL, $p=0.013$) demographic, clinical and biochemical values were also not different between groups. MIS, CCI and BDI scores were not different between groups. In RLS positive patients RLS severity positively correlated with BDI scores ($p=0.023$, $r=0.289$).

In our dialysis patients we identified lesser prevalence of RLS (9.6%) contrary to European and American literature (20-60%). Serum calcium levels were found to be higher in RLS positive patients and BDI positively correlated with RLS severity. The investigation of relationship of calcium and depression with RLS by further studies can lead to better identification of pathophysiology and modification of treatment in dialysis patients with RLS.

Keywords: Restless legs syndrome, hemodialysis, depression, Beck depression index, comorbidity, malnutrition

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	iii
İngilizce Özet	iv
İçindekiler Dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar ve Şekiller Dizini	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Huzursuz Bacak Sendromu Nedir?	3
2.2. Prevalans	3
2.3. Etki Eden Faktörler	4
2.3.1 Yaş	4
2.3.2. Cinsiyet	4
2.3.3. Aile Öyküsü	4
2.3.4. Coğrafik Dağılım	4
2.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliği	5
2.3.6. Demir Eksikliği	5
2.3.7. Hamilelik/Folik Asit	6
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Klinik Bulgular ve Tanı	7
2.6. Depresyon	11
2.7. Malnütrisyon	11
2.8. Komorbiditeler	12
3. Gereç ve Yöntemler	13
4. İstatistiksel Analiz	19
5. Bulgular	20
6. Tartışma	25
7. Kaynaklar	29

KISALTMALAR DİZİNİ

BDE	Beck depresyon envanteri
CKİ	Charlson komorbidite indeksi
DM	Diabetes mellitus
HBS	Huzursuz bacak sendromu
HD	Hemodiyaliz
iHBS	İdiyopatik huzursuz bacak sendromu
iPTH	İntakt parathormon
KBB	Kan beyin bariyeri
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MİKS	malnütrisyon inflamasyon kompleksi sendromu
MİS	Malnütrisyon inflamasyon skoru
PSG	Polisomnografi
SSS	Santral sinir sistemi
TDBK	Total demir bağlama kapasitesi
UHBSÇG	Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu
UPEH	Uykuda periyodik ekstremite hareketi
üHBS	Üremik huzursuz bacak sendromu
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. UHBSÇG tanı kriterleri	10
Tablo 2.2. HBS'yi destekleyen klinik bulgular	10
Tablo 2.3. EŞlik eden HBS bulguları	10
Tablo 3.1. HBS Şiddet skalası	15
Tablo 3.2. Charlson Komorbidite İndeksi	16
Tablo 3.3. Malnűtrisyon inflamasyon skoru	17
Tablo 3.4. Beck depresyon envanteri	18
Tablo 5.1. Demografik, klinik ve biyokimyasal veriler	20
Tablo 5.2. KBY etyolojileri	21
Tablo 5.3. HBS olan ve olmayan gruplar arasındaki demografik, klinik ve biyokimyasal veriler	22
Tablo 5.4. HBS grupları arasında BDE, MİS ve CKİ dağılımı	23
Őekil 5.1. HBS Őiddetine gűre gruplar arası dađılım	23
Şekil 5.2. Beck depresyon envanteri ile HBS Şiddeti arasındaki korelasyon	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) parestezi ve yanma hissi ile kendini gösteren, istirahat sırasında ve geceleri hastaların etkilenen ekstremitelerini (genellikle bacaklar) hareket ettirme isteği ile karakterize bir rahatsızlıktır. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve giderek artması ile geceleri ve uyku esnasında daha belirgin olması tipiktir. HBS tanısı için; parestezi veya disestezi duyuları ile birlikte uzuvları hareket ettirme isteği , semptomların istirahatte şiddetlenip aktivite ile azalması , hareketsiz duramama hali ve hareket (yürüme, kasılma, ovalama vb) ile rahatlama ve semptomların akşam-gece saatlerinde şiddetlenmesi gibi dört adet kriterin birlikte olması aranmaktadır. HBS prevalansı toplumda %2 ile %12 arasında değişmekte olup hemodiyaliz (HD) hastalarında ise %6 ile %62 arasında değişmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsünün olması, kronik böbrek yetmezliği, hamilelik, folik asit ve demir eksikliği HBS'ye yakalanmayı kolaylaştırıcı etkenler olarak gözükmektedir. Değişik teoriler olsa da HBS'nin sebebi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalarda uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde azalma gibi önemli sıkıntılara yol açabilmektedir. HBS'nin tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar olsa da her hastada tam olarak iyileşme mümkün değildir.

HD hastalarında aynı zamanda depresyon, malnütrisyona eşlik eden komorbiditeler sık gözükmektedir. Bu problemlerin her biri hastaların yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkileri vardır. Seçilen yöntemeye göre diyaliz hastalarında depresyon sıklığı %5 ile %47 arasında değişen sonuçlar göstermektedir. Depresyon HD hastalarının en sık psikiyatrik bozukluğu olarak gözükmektedir. Diyaliz hastalarında depresyon ile uyumsuzluk, malnütrisyona, bozulmuş immün sistem ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır. Normal popülasyonda HBS'li hastalarda depresyonun daha sık görüldüğü yolunda bilgiler vardır. HD hastalarında HBS ile depresyon sıklığı arasındaki ilişki konusunda yeterli bilgi yoktur.

HD hastalarında malnütrisyona %20 ile %80 gibi değişen oranlarda gözükmektedir. Hastalar protein enerji malnütrisyonunu, inflamasyon ve mortalitenin arttığı malnütrisyona inflamasyon kompleksi sendromu (MİKS) denilen bir tablonun içine girerler. Proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve protein enerji malnütrisyonu yapan sebepler ile beraber anoreksi, kas kitlesi kaybı, hipoalbuminemi, refrakter anemi ve artmış ateroskleroz şeklinde kendini gösteren MİKS sendromu kişinin kendini iyi hissetme hali, morbidite ve mortalite ile direkt ilişkilidir. Diyaliz hastalarında malnütrisyona ve bu duruma sebep

olan ve eşlik eden hastalıkların bilinmesi yaşam kalitesinin ve sağ kalımın artırılması için önemlidir. Diyaliz hastalarında MİKS'i değerlendirmenin yöntemlerinden biri olarak 10 sorudan oluşan Malnütrisyon İnflamasyon Skoru (MİS) olarak kabul edilmiştir. MİS, sübjektif global değerlendirme testi ile vücut kitle indeksi (VKİ), serum albümini, ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nin birleştirilmesinden oluşturulmuştur. Diyaliz hastalarında MİS ile koroner arter hastalığı, hospitalizasyon, uyku ve depresif bozukluklar arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar vardır. MİS ile HBS arasında bağlantı bilinmemektedir.

Diyaliz hastaları böbrek yetmezliği dışında multipl komorbiditelere sahiptir. Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli komorbiditeler HD hastalarında sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde etkilidir. HBS'nin toplumda üremi, demir eksikliği, Parkinson ve romatolojik hastalıklara eşlik ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda HBS'li hastalarda geçirilmiş miyokard infarktüsü, tiroid hastalığı ve diabetes mellitus (DM) öyküsünün sık olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. HD hasta grubunda komorbiditeler ile HBS arasındaki ilişki konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmada, HD hastalarında HBS ile biyokimyasal parametreler, depresyon, malnütrisyon ve komorbiditeler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmada depresyon tanısı ve şiddeti için Beck Depresyon Envanteri (BDE), MİKS değerlendirilmesi için MİS ve komorbiditelerin değerlendirilmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Huzursuz Bacak Sendromu Nedir?

Huzursuz bacak sendromu hemodiyaliz hastalarının en rahatsız edici şikayetlerinden biridir. HBS tanımı tam olarak mümkün olmayan anormal bir duyum ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla bacakları etkileyen parestezi veya yanma hissinden yakınır. Şikayetler istirahat sırasında ve geceleri gelişir, hastalar etkilenen ekstremiteleri hareket ettirme isteği ile huzursuzluk hissederler ve uykuya dalmada güçlük çekerler. HBS'nin tipik klinik özelliği uykuya dalmayı engelleyen, disesteziye eşlik ettiği, özellikle bacaklarda olan karşı konulması mümkün olmayan hareket etme dürtüsü ve motor huzursuzluktur. Semptomlar hastalığın başlangıcında tek taraflı olabilmekle birlikte zaman içinde her iki alt ekstremitayı de etkiler. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması; yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması, istirahat halinde ortaya çıkması ve giderek artması HBS için karakteristiktir.

1995'te Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG) huzursuz bacak sendromu tanı kriterlerini belirlemiştir (1). 2002 Mayıs ayındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü Konferansında bu kriterler tekrar düzenlenmiştir (2). HBS tanımı için klinik olarak değerlendirme ile UHBSÇG tarafından oluşturulan dört kriterin hepsinin birden olması gerekmektedir: 1)parestezi /dizestezi duymaları ile birlikte uzuvları hareket ettirme isteği , 2)semptomların istirahatte şiddetlenip, aktivite ile azalması , 3)hareketsiz duramama hali ve hareket (yürüme, kasılma, ovalama vb) ile rahatlama, 4)semptomların akşam-gece saatlerinde şiddetlenmesi.

2.2. Prevalans

HBS'nin prevalansı ortalama olarak %10 ile %12 civarında bildirilmekte ise de değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda %0,1 ile %20 aralığında değişen sonuçlar elde edilmiştir,(2-6). Kentucky'de yapılan bir çalışmada HBS prevalansı %10 olarak saptanmış (4), Almanya'da UHBSÇG kriterlerine göre yapılan başka bir çalışmada ise HBS prevalansı %10.6 bulunmuş ve kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmıştır(5). Türkiye'den Mersin'de yapılan araştırma sonucunda ise prevalans %3.19 gibi düşük bir oranda saptanmış olup çalışmada genetik faktörlerin bu sonucun çıkmasında etkili olabileceği yorumu yapılmıştır (6). Güney Amerika'da HBS prevalansı %2 (7), Hindistan'da %2.1(8),Kore'de %3,9 (9), Japonya'da %1.8 (10) ve Singapur'da %0.6 (11)

olarak bildirilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ise % 6.6 ile %62 arasında değişen HBS prevalansı bildirilmiştir (12, 13).

2.3. Etki Eden Faktörler

2.3.1 Yaş

Yaş arttıkça HBS sıklığının arttığına dair bulgular vardır. Kentucky’de yapılan bir çalışmada HBS prevalansı %10 olarak saptanmış ve 18-29 yaş grubunda prevalans %3 iken 80 yaş üstünde prevalansının %19’a çıktığı gösterilmiştir (4). İsveç’te ise 18-24 yaş grubunda HBS sıklığı %1,2, 25-34 yaş grubunda %4, 45-54 yaş grubunda %8 ve 55-64 yaş grubunda %10,5 sıklıkta olduğu gösterilmiştir (14).

2.3.2. Cinsiyet

Kesin olmamakla birlikte kadınlarda HBS’nin daha sık olduğuna dair bulgular vardır. MEMO çalışmasında (kadın %13,8, erkek %6,1) (15), Fransa’da (kadın %10,8, erkek %5,8) bulunmuştur (16). İsveç’te sadece kadınlarda yapılan 200 kişilik bir araştırmada 18-64 yaş aralığında HBS sıklığı %11,4 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmacı erkeklerde ise HBS sıklığını %5,8 olarak saptamıştır. Kentucky çalışmasında ise cinsiyet farklılığı gösterilememiştir (4). Bu araştırmalar ışığında kadınlarda HBS sıklığı artmış olarak görülmektedir yorumu yapılabilir. HD hastalarında ise kadınlarda daha sık görüldüğüne dair veri yoktur (17).

2.3.3. Aile Öyküsü

Aile öyküsünün HBS’li hastalarda sık görüldüğüne dair kuvvetli bulgular vardır. Winkelman tarafından UHBSÇG kriterlerine göre yapılan 300 hastalık bir çalışma bu konuda yapılmış en önemli araştırmadır (18). Bu çalışmaya 232 idiyopatik HBS (iHBS) ve 68 üremik HBS (üHBS) hastası alınmış ve iHBS’li %42,3 hastada aile öyküsü kesin pozitif iken üHBS’li hastanın %11,7’sinde kesin pozitif aile öyküsü bulunmuştur. Ayrıca iHBS’li %12,6 ve üHBS’li %5,8 hasta ise olası pozitif aile öyküsü varlığı olarak sınıflandırılmıştır. Godbout’un çalışmasında 22 HBS’li hastanın 9 tanesinde aile öyküsü pozitif bulunmuş ve en az üçüncü kuşaklarına kadar yapılan soy ağacı taramasında 209 bireyin 93 (%44,5)’ünde HBS saptanmıştır (19).

2.3.4. Coğrafik Dağılım

Kuzey Amerika ve Avrupa’da yapılan çalışmalar daha önce belirtildiği gibi %10 civarında bir sıklığa işaret etmektedir. Asya’dan bildirilen HBS sıklığı ise Singapur’dan yapılan bir araştırmaya göre DM, kronik kalp hastalığı ve serebrovasküler olayı olmayan 55 yaş üstündeki 157 kişide %0,6 ve 21 yaş üstü 1000 kişide ise %0,1’dir (11).

Yunanistan'da %3.9 gibi Avrupa'daki değerlerden düşük bir oran çıkmıştır (20). Hindistan'da da benzer bir şekilde %0.8 gibi düşük bir oranda HBS sıklığı bildirilmiştir (21). Güney Amerika'da HBS prevalansı %2 olarak saptanmış ve dağlık kesimlerde yaşayanlarda kıyı kesimlerde yaşayanlara göre HBS sıklığı yüksek olarak bulunmuştur (%3.2 vs %0.8) (7). Hindistan'da HBS prevalansı %2.1 (8), Kore'de %3,9 kesin HBS ve %3.6 olası HBS prevalansı (9), Japonya'da %1.8 (10), Singapur'da %0.6 (11) ve Türkiye'de %3.19 (6) gibi batılı ülkelerde yapılan araştırmalardan düşük sonuçlar bildirilmiştir. Yayınlar göre, HBS batıya gittikçe sıklığı artan ve doğuya gittikçe sıklığı azalan bir sorun gibi gözükmektedir.

2.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliği

İlk defa 1966'da Callaghan tarafından 20 kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastasında HBS bildirilmiştir (22). 1991'de Rogers tarafından yapılan çalışmada 55 (34 hemodiyaliz, 21 periton diyalizi) hastada HBS sıklığı %40 olarak bulunmuştur (23). HBS'si olan hastalarda hemoglobin değeri daha düşük saptanmıştır (8.2 vs. 9.5 g/dL). Merlino tarafından 883 diyaliz hastasında yapılan uyku bozuklukları araştırmasında HBS sıklığı %18.4 olarak bulunmuş ve HBS şiddeti UHBSÇG şiddet skalasına göre %89.3'ünde orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak değerlendirilmiştir (24). 228 hemodiyaliz hastasında Japonya'da Kawauchi tarafından yapılan araştırmada HBS sıklığı %23 olarak gösterilmiş ve serum kalsiyum değerleri HBS olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir (25). 894 diyaliz hastasının incelendiği diğer bir çalışmada ise HD hastalarında %15.6 periton diyaliz hastalarında ise %13.3 sıklığında şiddetli HBS saptanmıştır (13). Aynı çalışmada şiddetli HBS grubunda yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artma saptanmıştır.

2.3.6. Demir Eksikliği

Demir eksikliği ve eşlik eden anemi HBS'nin oluşmasında önemli etkenlerden biri olarak düşünülmektedir. Demir eksikliğinin sık olarak görüldüğü yaşlılar (4), sık kan bağıışı yapanlar (26) ve gastrik bypass operasyonu geçirmiş olanlarda (27) HBS'nin görülme sıklığı artmıştır. 1994'te O'Keefe demir eksikliği ile HBS arasındaki ilişkiyi 18 yaşlı ve 18 kontrol hastada araştırmıştır (28). HBS'li hastalarda kontrollere göre ferritin seviyelerinde azalma saptanmış ve HBS'li 15 hastaya demir tedavisi verilmesi sonrasında 10 hastada HBS semptomlarında belirgin düzelme saptanmıştır. Earley tarafından yapılan araştırmada ise HBS'li hastalar ile kontroller arasında serum demir, serum ferritini ve serum transferrin saturasyonu açısından fark bulunamamıştır (29). Aynı çalışmada serebrospinal sıvıda ferritin seviyeleri kontrol grubuna göre HBS'li hastalarda düşük

bulunmuş ve demir eksikliğinin HBS etyolojisinde etken olabileceği düşünülmüştür. Manyetik rezonans (MR) ile yapılan ölçümlerde HBS'li hastalarda kontrollere göre substansia nigra da demir depolarında azalma saptanmış olması HBS'de demirin önemli olduğuna dair kanıtlardan biri olarak değerlendirilmiştir (30). Diğer bir çalışma ise serum demir indeksleri ile HBS arasında ilişkili bulunamamıştır (31). Sloan tarafından yapılan araştırmada HBS'si olan 11 HD hastasını intravenöz demir ile tedavi ettiği çalışmada plasebo alan gruba göre HBS semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir (32).

2.3.7. Hamilelik/Folik Asit

Hamilelik döneminde çoğunlukla üçüncü trimesterde olmak üzere %11-27 arasında değişen oranlarda HBS sıklığı bildirilmiştir (33). Hamilelikte hareket bozuklukları sık gözükmemekte olup çoğunlukla doğum sonrası kaybolurlar. Hamilelik aynı zamanda demir ve folik asit eksikliğinin sık görüldüğü bir dönemdir ve HBS'nin sık görülmesinin nedeni olarak folik asit ve demir eksikliği düşünülmektedir. Hamilelikte folik asit takviyesi alanlarda HBS sıklığı belirgin olarak düşük bulunmuştur (34). Yine aynı çalışmada HBS sıklığının hamilelik döneminde folik asit replasmanı alanlarda almayanlara göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (%9 karşılık %80).

Dopamin metabolizmasında tirozin hidrosilazın koenzimi olarak demirin yer alması, folatın tirozin hidrosilaz enziminin üretiminde kofaktör olması ve dopamin agonistlerinin HBS tedavisinde temel ilaçlar olmaları patofizyolojide dopamin, demir ve folik asitin yerini ön plana çıkartmaktadır (33).

2.4. Patofizyoloji

HBS'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler mevcuttur. HBS genetik yatkınlık harici herhangi bir sebep olmadan primer bir hastalık olarak ortaya çıkabilmekle birlikte demir eksikliği, hamilelik veya üremi gibi sekonder sebeplerle de ortaya çıkabilir (2). HBS'nin patofizyolojinin araştırılmasında üç temel yöntem öne çıkmaktadır: 1. Santral sinir sistemi (SSS)'nde anormal fonksiyon gösteren alanların saptanması; 2. Tedavide kullanılan ilaçların etkilediği nörotransmitter sistemlerin araştırılması (dopaminerjik) ve 3. Demir eksikliği ve HBS ilişkisinin araştırılması (35). Kan beyin bariyerini (KBB) geçen dopamin antagonistleri ile HBS semptomlarının artması ve KBB'yi geçemeyen dopamin antagonistleri ile HBS semptomlarında değişiklik olmaması HBS'nin daha çok SSS'yi ilgilendiren bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (35). Elektrofizyolojik araştırmalar ve MR çalışmaları ile artmış kortikal eksitabilite ve azalmış subkortikal inhibisyonun gösterilmiştir (35). Başka bir MR çalışmasında ise

beyinde yapısal bir bozukluk gösterilememiş fakat serebellum, talamus ve beyin sapında artmış aktivite bulguları saptanmıştır (36).

Dopamin seviyesinin düşük olduğu olduğu geceleri HBS semptomlarının fazla olması ve dopaminerjik ilaçlar ile HBS semptomlarında gerileme olması (37) ve dopamin anatagonistleri ile semptomlarda artma olması (38) gibi gözlemler dopamin ile HBS ilişkisi hakkındaki önemli bulgulardır. Subkortikal dopamin sisteminin duyuşsal ve motor sistemlerin kontrolündeki yeri dolayısıyla HBS'deki primer disfonksiyon bölgelerinden olduğu düşünölmüştür. Pozitron emisyon tomografisi ile HBS'li hastalarda kontrollere göre beynin çeşitli bölgelerinde D2 reseptörlerinde azalma ve 18F-dopa tutulumunda azalma gösterilmiştir (39, 40). Dopamin ile HBS ilişkisi hakkında birçok bulgu olsa da bu konunun aydınlatılması hakkında ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha öncede bahsedildiğı gibi dopamin metabolizmasında tirozin hidroksilazın koenzimi olarak demirin yer alması ve folatın tirozin hidroksilaz enziminin üretiminde kofaktör olması HBS patofizyolojisinde dopamin, demir ve folik asitin yeri açısından önemlidir (33).

Sekonder HBS sebepleri genellikle demir eksikliği ile ilgili durumlar olup HBS ile demir ekikliği arasında kuvvetli bir bağ olduğunu düşündürmektedir (41). Bu sebepten dolayı iki hipotez ortaya atılmıştır: 1.HBS beyin demir yetersizliği veya demir metabolizmasındaki bir bozukluk sebebidir; ve 2.demir metabolizmasında bozukluğa yol açan bütün durumlar HBS'ye yol açabilir (41). Son yıllarda daha çok ikinci hipotez klinik olarak gösterilmiş ve birinci hipotezde daha önceki bölümlerde bahsedildiğı gibi sererospinal sıvıda ferritin ölçümleri (29) ve MR çalışmalarında substansia nigrada demir depolarında azalma olması (30) ile desteklenmiştir. Üremik hastalarda intravenöz demir tedavisi ile HBS semptomlarında azalma olduğunun gösterilmiş (32) olması demirin rolü hakkında klinik bulgulardandır.

2.5. Klinik Bulgular ve Tanı

HBS semptomları kişiden kişiye göre değışir. HBS, hastalar tarafından bacaklarda ve nadiren kollarda huzursuzluk, sıkıntı hissi, sallama isteğı, istemsizce yapılan hareketler, yerinde duramama, iğnelenme, yanma, çekilme, ağrı, karıncalanma, elektriklenme, uyuşma gibi sübjektif şikayetler olarak tarif edilir. Bütün bir ekstremitte etkilenmiş olabilir fakat genellikle ayak bileğı ile diz arasındaki bacak kısmı şikayetlerin yoğun olarak göröldüğü bölgedir. Benzer şikayetler kollarda da görölebilir. Winkelmann tarafından yapılan bir çalışmada 300 kişinin %34'ünde (18), Michaud'un araştırmasında ise %50 oranında (42) kollarda HBS şikayetleri saptanmıştır. Şikayetler çoğunlukla tek taraflı olarak başlamakla

beraber zaman içinde iki ekstremitede birden görülebilir. Bazı hastalarda ağrı belirgindir ve sendroma yanlılıkla kronik ağrı sendromu olarak tanı konulmasına yol açabilir (3).

HBS ile ilişkili şikayetler genellikle dinlenme ve uyku esnasında görülür. Kişi hareket halinde iken HBS bulguları genellikle ortaya çıkmaz. Kişinin dikkatinin farklı yöne yoğunlaştırması HBS semptomlarının başlamasını azaltabilir. Tek bir pozisyonda HBS başlar demek mümkün olmamakla birlikte hareketsizliğin süresinin artması semptomların başlangıcı ile alakalıdır (2).

Hareket etmek, özellikle yürümek, gerinmek veya bacakları bükmek bu rahatsızlığın geçici olarak veya kısmen giderilmesini sağlar. Çoğu hasta hareket bittikten sonra rahatsızlık hissinin tekrar başlayacağını farkındadır. Hareket etmeye alternatif olarak hastalar bacakları sıcak veya soğukla ovma gibi alternatif yöntemlerle de geçirmeye çalışırlar (2). HBS şiddeti arttıkça hastalar hareket etme ile veya diğer yöntemlerle rahatlayamaz hale gelebilirler. Şiddetli HBS hastaları dışındaki bütün hastalarda hareket ile rahatlama beklenen bir bulgudur.

HBS bulguların gece daha belirgindir veya sadece geceleri ortaya çıkar. Şikayetler çok ileri derecede ise gece gündüz farkı eskisi kadar belirgin olmayabilir fakat rahatsızlığın geçmişinde başlangıç döneminde geceleri belirgin olduğu hastalardan öğrenilebilir. Uyku çalışmaları ile geceleri daha belirgin olarak bacak hareketlerinin görüldüğü gösterilmiştir (43, 44).

Araştırmalar ile HBS hastalarının yakınlarında pozitif aile öyküsü olduğu gösterilmiştir. HBS'li hastaların birinci derecede yakınlarında HBS gelişme sıklığı ailesinde hiç HBS hastası olmayanlara göre 3-5 kat artmıştır (2) Aile öyküsünün pozitif olması HBS tanısı destekleyen klinik bulgular arasında yer almaktadır. Aile öyküsü iHBS'li hastalarda sekonder HBS'si olanlara göre daha belirgindir (18). Dopaminerjik ilaçlar ile tedavi sonrası HBS semptomlarında azalma görülmesi klinik bulgular arasında yer almaktadır ve klinik çalışmalara göre hastaların %90 kadarında semptomlarda değişen oranlarda azalma yaratmaktadır (2).

HBS'ye çoğunlukla uykuda periyodik ekstremitte hareketi (UPEH) denilen bir tablo eşlik eder (45). UPEH genellikle alt ekstremitede görülen, tekrarlayıcı şekilde olan eklemlerin fleksiyon ve ayak parmaklarının dorsifleksiyon hareketleridir. UPEH tanısı polisomnografi (PSG) ile konur. PSG kayıtlarında olarak bilinen, 4 ile 90 saniye aralıklarla tekrarlayan, 0,5 ile 5 saniye süreli en az dört hareket bir hareket epizodu olarak kabul edilmektedir. HBS tanısı almış olanların çoğunluğunda UPEH eşlik etmektedir fakat UPEH tanısı alanlarda HBS aynı sıklıkta vardır denilemez (46).

HBS'nin klinik olarak çoğunlukla tekrarlayıcı bir hastalıktır denilebilir. Genç yaşta HBS'ye yakalananlar ve erken dönemde tedaviye ihtiyaç gösterenler göz önüne alındığında HBS ilerleyici bir seyir göstermektedir. Ayrıca genç yaşta tanı konulanlarda pozitif aile öyküsü daha sık oranda görülmektedir. İleri yaşta tanı konulanlarda semptomlar daha hızlı seyir göstermektedir (2).

Hastalar HBS dolayısıyla uykuya dalmakta ve uykuyu devam ettirmekte güçlük yaşarlar. Bu şikayetler polisomnografi gibi objektif bulgulara değil sübjektif bulgulara dayanmaktadır. Orta ve ileri derecede HBS semptomları olanlar ciddi oranda uykusuzluk şikayeti yaşarken hafif derecede semptomları olanlarda uykusuzluk o kadar belirgin olmayabilir. Hastaların yüzde kaçında uyku problemi olduğu net olarak saptanamamış olsa da tedavi ihtiyacı gösteren birçok hastada uyku problemi olduğu düşünülmektedir. Tedavi ile dahi bazı hastalar uyku problemleri yaşamaya devam edebilirler. HBS nedeniyle uykusuzluk ve gün içinde kendini yorgun hissetme hali olabilir. Kişinin günlük yaşantısını direkt olarak etkileyen uyku problemleri orta ve ileri derecede HBS'nin klinik bulgularından kabul edilmektedir. Hafif derecede HBS'li hastalarda uyku problemleri klinik tabloya her zaman eşlik etmeyebilir (1, 2).

HBS'nin tanısı tamamen klinik bulgulara dayanır. Hastalar tarafından çok farklı şekilde tarif edilmesi nedeniyle tanı konulmasının kolaylaştırılması için 1995 yılında UHBSÇG tarafından dört kriter belirlenmiştir ve daha sonra 2003'te güncellenmiştir (tablo 2.1) (1, 2). Bu dört kriterin hepsinin bir arada bulunması tanı konulması için gereklilik olarak kabul edilmiştir. Bu belirtilen dört kriterin bir arada bulunmasının yanında yukarıda belirtilen ek tanı kriterleri (tablo 2.2) ve HBS'ye eşlik eden bulgularda (tablo 2.3) tanı konulmasına yardımcı olabilir. HBS şiddetinin derecelendirilmesinde 2003 yılında UHBSÇG tarafından geliştirilen şiddet skalası ile değerlendirilmektedir (47).

Tablo 2.1. UHBSÇG tanı kriterleri

1. Parestezi /dizestezi duyuları ile birlikte uzuvları hareket ettirme isteği
2. Semptomların istirahatte şiddetlenip, aktivite ile azalması
3. Hareketsiz duramama hali ve hareket (yürüme, kasılma, ovalama vb) ile rahatlama
4. Semptomların akşam-gece saatlerinde şiddetlenmesi

Tablo 2.2. HBS'yi destekleyen klinik bulgular

1. Aile hikayesinin pozitif olması
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt alınması
3. Uykuda ve uyanıklık sırasında istemsiz periyodik ekstremite hareketleri olması

Tablo 2.3. Eşlik eden HBS bulguları

1. Klinik gidiş (hafif formlarda semptomların azalıp şiddetlenmesi ile dalgalı gidiş , orta ve ileri derece formlarda ilerleyici gidiş)
2. Uyku bozukluğu ve buna bağlı semptomlar
3. Nörolojik muayenenin normal olması

2.6. Depresyon

Depresyon diyaliz hastalarının en sık psikiyatrik bozukluğu olarak gözükmektedir (48). Seçilen yönteme göre diyaliz hastalarında depresyon sıklığı %5 ile %47 arasında değişen sonuçlar göstermektedir (49). Diyaliz hastalarında depresyon ile uyumsuzluk, malnütrisyon, bozulmuş immün sistem ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (49). Diyaliz hastalarında HBS'li olanlarda antidepresan kullanım sıklığı yüksek olarak saptanmıştır (13). BDE kullanılarak HD hastalarında yapılan bir çalışmada BDE ile MİS skoru arasında korelasyon saptanmıştır (50). Micozkadioğlu tarafından 110 HD hastasında yapılan bir çalışmada da depresif duygudurum ile MİS skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (51).

HBS'li hastaların depresyon sıklığının fazla olduğuna dair yayınlar vardır (52). Türkiye'de yapılan bir çalışmada iHBS'li hastaların depresyon skorları yüksek ve HBS şiddeti skoru ile depresyon skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (53). Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada HBS ile depresyon arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (17). Başka bir çalışmada ise HD hastalarında HBS olanlarda depresyonun daha sık görüldüğü belirtilmiştir fakat aynı çalışmada depresyonu tayin yönteminin sübjektif olduğu saptanmıştır (54).

2.7. Malnütrisyon

KBY hastalarında malnütrisyon sık rastlanan bir durumdur. Seçilen yöntemlere göre değişmekle birlikte diyaliz hastalarının %20 ile %80'inde malnütrisyon saptanabilir (55). Malnütrisyon etyolojisinde protein kısıtlayıcı diyetler, yetersiz besin alımı, diyaliz ile besinlerin kaybı, protein metabolizmasındaki değişiklikler, asidoz ve inflamasyon gibi değişik sebepler öne sürülmektedir (55). Hastalar protein enerji malnütrisyonunu, inflamasyon ve mortalitenin arttığı MİKS denilen bir tablonun içine girerler (56). Proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve protein enerji malnütrisyonu yapan sebepler ile beraber anoreksi, kas kitlesi kaybı, hipoalbuminemi, refrakter anemi ve artmış ateroskleroz şeklinde kendini gösteren MİKS sendromu kişinin kendini iyi hissetme hali, morbidite ve mortalite ile direkt ilişkilidir (57). Diyaliz hastalarında malnütrisyonun ve bu duruma sebep olan ve eşlik eden hastalıkların bilinmesi yaşam kalitesinin ve sağ kalımın artırılması için önemlidir. Diyaliz hastalarında MİKS'i değerlendirmenin yöntemlerinden biri MİS olarak kabul edilmiştir. Bu yöntem Kalantar-Zadeh tarafından geliştirilmiş olup 10 sorudan oluşmaktadır (56). MİS, sübjektif global değerlendirme testi ile VKİ, serum albümini, ve TDBK'nin birleştirilmesinden oluşturulmuştur. MİS'in 2001 yılında yapılan ilk çalışma ile

HD hastalarında 12 aylık süre sonunda mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (56). 2009 yılında Rambod tarafından HD hastalarında yapılmış beş yıllık prospektif bir araştırmada ise MİS'in inflamasyon, beslenme durumu, yaşam kalitesi ve beş yıllık mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Diyaliz hastalarında MİS ile koroner arter hastalığı, hospitalizasyon, uyku ve depresif bozukluklar arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar vardır (57). HD hastalarında MİS ile HBS arasındaki ilişki açısından literatürde herhangi bir bilgi yoktur.

2.8. Komorbiditeler

Diyaliz hastaları böbrek yetmezliği dışında multipl komorbiditelere sahiptir. Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli komorbiditeler sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde etkilidir. 2000 yılında yapılan bir çalışma ile hemodiyaliz hastalarında komorbiditelerin CKİ yöntemi ile tayin edilmesi sonucunda artan CKİ'nin hastanede yatırılarak takip edilme ihtiyacı ve mortalite ile doğru ilişkili olduğu bulunmuştur (58). Periton diyaliz hastalarında da CKİ'nin mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (59). HBS'nin genel popülasyonda üremi, demir eksikliği, Parkinson ve romatolojik hastalıklar gibi çeşitli durumlara eşlik ettiği bilinmektedir. Almanya'da 4310 birey üzerinde yapılan araştırmada HBS'si olanlarda, geçirilmiş miyokard infarktüsü, tiroid hastalığı ve DM öyküsünün sık olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (5). 1506 yetişkinin incelendiği bir çalışmada ise hipertansiyon, artrit, gastroözofajial reflü, depresyon ve diabet gibi komorbid hastalıkları bulunanlarda HBS sıklığı daha yüksek bulunmuştur (60). Diyaliz hastalarında yapılan bir araştırmada ise HBS'si olan ve olmayan gruplar arasında komorbiditeler arasında farklılık saptanmamış olmakla birlikte çok şiddetli HBS'si olanlarda DM sıklığında bir artış saptanmıştır (13). Türkiye'deki diyaliz hastalarında HBS ile komorbiditeler arasında ilişki hakkında literatürde bilgi bulunamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya ocak 2009'ta Başkent Üniversitesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde diyalize girmekte olan 187 hasta alındı. Çalışmaya 18 yaşından büyük olan, en az üç aydır HD programında olan, herhangi bir zihinsel problemi olmayan, hemiplejik veya kuadriplejik olmayan ve çalışmaya alınmayı kabul eden hastalar alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (kg/m^2), etyolojileri ve eşlik eden komorbid hastalıkları ile ilgili veriler toplandı. Hastaların tamamına haftada üç kez, 4 saat süreyle, 250-350 ml/dk kan akım hızında, polisülfan diyalizer (modifiye selulozik, 1.4-1.6 m^2 , düşük geçirgenlikli, semisentetik, ultrafiltrasyon katsayısı 7.2 olan hollow fiber, nonpirojen, etilen oksit ile sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılarak, 34 mEq /lt bikarbonat, 5 mmol/lt asetat, 1.75 mmol/lt kalsiyum, 140 mmol/lt sodyum, 2 mmol/lt potasyum, 0.5 mmol/lt magnezyum içeren, 36.5°C ısıda diyalizat ile hemodiyaliz uygulanmaktaydı. Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının Kt/V ortlamaları oranları en az 1.4 idi.

Tüm hastaların HD girişi alınan kan örneklerinden biyokimyasal verileri çalışıldı. Biyokimyasal olarak tam kan sayımı, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, albümin, total protein, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve intakt parathormon değerleri çalışıldı. tam kan sayımı spektrofotometrik olarak (Cell DYN 3700 Abbott-ABD), BUN kinetik UV yöntemi (Hitachi modular PP analyzer, Roche Diagnostics-Almanya) kreatinin kinetik Jaffe metodu (Hitachi modular PP analyzer, Roche Diagnostics-Almanya), kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri kolorimetrik yöntemle (Hitachi modular PP analyzer, Roche Diagnostics-Almanya), albümin kolorimetrik yöntemi (Hitachi modular analyzer ACN 413, Roche Diagnostics-Almanya), total protein kolorimetrik yöntemle (Hitachi modular analyzer ACN 678, Roche Diagnostics-Almanya), demir kolorimetrik yöntemle (Hitachi modular P analyzer, Roche Diagnostics-Almanya), demir bağlama kapasitesi alkali tampon/indirgeme yöntemiyle (Hitachi modular analyzer ACN 785, Roche Diagnostics-Almanya), ferritin immünotürbidimetrik yöntemle (Hitachi modular PP analyzer, Roche Diagnostics-Almanya) ve intakt parathormon (iPTH) kantitatif ölçümü solid faz iki yönlü kemilüminometrik yöntemle (DPC Immulite 2000 analyzer, Siemens Medical Solutions Diagnostics-Almanya) ile çalışıldı

HBS tanısı için UHBSÇG tarafından belirlenen dört kriterin hepsinin bir arada olması arandı (tablo 2.1) (1, 2). Aynı doktor tarafından hastalar tek tek dört HBS tanısına uygunluk açısından yüz yüze değerlendirildi. Hastalarda HBS şiddeti UHBSÇG'nin

üyeleri tarafından önerilen sorulara dayanarak geliştirilmiş HBS şiddet skalası kullanılarak yüz yüze değerlendirildi (47). HBS derecelendirme skalası, 10 sorudan oluşmaktadır. Her bir sorudaki HBS şiddet değerleri, HBS'nin etkisinin olmaması (0 puan) ya da çok şiddetli HBS olması (4 puan) şeklinde 0 ile 4 puan arasında derecelendirildi. Böylece toplamda 0 ve 40 arasında değişen bir skor elde edildi. Sorulara bakıldığı zaman, soru 1,2,3 ve 6 ile HBS şiddeti, soru 7 ve 8 ile semptom yoğunluğu ve sıklığı, soru 4 ve 5 ile HBS'nin uyku üzerine olan etkileri, soru 9 ve 10 ile HBS'nin ruh hali ve günlük sosyal aktiviteleri nasıl etkilediği araştırılmaktadır. Skalaya göre 1-10 puan arası hafif, 11-20 puan arası orta derecede, 21-30 puan arası şiddetli, 31-40 puan arası çok şiddetli derecede HBS olduğunu göstermektedir (tablo 3.1).

Komorbiditelerin derecelendirilmesinde CKİ kullanıldı (58). Hasta kayıtlarından CKİ puanları kaydedildi. CKİ'de hastalıkların derecesine göre bir, iki, üç veya altı puan verildi (tablo 3.2). 40 yaştan sonraki her on yıl için ayrıca birer puan eklendi. CKİ'de HD hastalarına KBY tanısı için iki puan verildi. Bütün komorbiditeler sonucunda çıkan puan toplanarak toplam CKİ skoru elde edildi.

MİKS'nin değerlendirilmesinde ise MİS kullanıldı (56). MİS, beslenme öyküsü, fizik muayene, VKİ ve laboratuvar parametrelerinin toplamı olan dört bölümden oluşur (tablo 3.3).

Her bir sorunun dört seçeneği olup her cevaba 0 (normal) ile 3 (şiddetli malnütrisyon) arasında puan verilir. Toplam puan 0 ile 30 arasında değişir. MİS sonucuna göre toplam skor ne kadar yüksekse malnütrisyon ve inflamasyon şiddeti o kadar yüksektir diye kabul edilmektedir.

Depresyon tanısı ve derecelendirmesinde BDE kullanıldı (tablo 3.4). BDE HD hastalarında kullanılmış ve geçerliliği olan bir yöntemdir (61). BDE 21 sorudan ve her soru da dört maddeden oluşmaktadır. Her maddenin 0 ile 3 puan arasında bir puanı vardır. Toplam soruların puanı 0 ile 63 arasında değişmektedir. Ölçekte artan puanlarla depresyonun derecesi arasında ilişki vardır.

Tablo 3.1. HBS şiddet skalası

1. Bacak veya kollarınızdaki HUZURSUZ BACAK şikayetleri hangi oranda oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
2. HUZURSUZ BACAK nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
3. Hareket ettirmek HUZURSUZ BACAK semptomlarını ne derecede rahatlatıyor?	a) hiç rahatlatmıyor (4)	b) hafif derecede rahatlatıyor (3)	c) orta derecede rahatlatıyor (2)	d) tamamen/hemen hemen tamamen rahatlatıyor (1)	e) hiç olmuyor (0)
4. HUZURSUZ BACAK nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
5. HUZURSUZ BACAK nedeni ile hangi şiddette yorgunluk/ uykusuzluk oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
6. Genellikle HUZURSUZ BACAK şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
7. HUZURSUZ BACAK şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	a) çok şiddetli (6-7 gün/hafta) (4)	b) şiddetli (4-5 gün/hafta) (3)	c) orta derecede (2-3 gün/hafta) (2)	d) hafif (1 gün/hafta veya daha az) (1)	e) hiç olmuyor (0)
8. HUZURSUZ BACAK semptomları ne kadar sürüyor?	a) çok şiddetli (8 saat veya daha fazla) (4)	b) şiddetli (3-8 saat) (3)	c) orta derecede (1-3 saat) (2)	d) hafif (1 saatten az) (1)	e) hiç olmuyor (0)
9. HUZURSUZ BACAK hangi şiddette günlük-sosyal aktivitelerinizi etkiliyor?	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)
10. HUZURSUZ BACAK nedeniyle ruhsal durumunuz hangi şiddette etkileniyor? (Anksiyete, depresyon, irritabilite vb)	a) çok şiddetli (4)	b) şiddetli (3)	c) orta derecede (2)	d) hafif (1)	e) hiç olmuyor (0)

Tablo 3.2. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite İndeksi

Bir Puan

Miyokard infarktüsü (özgeçmiş,sadece EKG değışiklikleri değil)
Konjestif kalp yetmezliği
Periferik vasküler hastalık (aort anevrizması \geq 6 cm dahil)
Serebrovasküler hastalık(SVH) :TİA veya hafif-orta derecede sekeli olan SVH
Demans
Kronik akciğer hastalığı
Konnektif doku hastalığı
Peptik ülser
Hafif karaciğer hastalığı (portal HT hariç, kronik hepatit dahil)
Uç organ hasarı olmayan diabetes mellitus (diyet ile kontrollü diabetes hariç)

İki Puan

Hemipleji
Orta veya şiddetli böbrek hastalığı
Uç organ hasarı olan diabetes mellitus (retinopati, nöropati, nefropati veya kırılğan diabetes)
Metastatik olmayan tümör (tanıdan itibaren $>$ 5 yıl geçmemiş olmalı)
Lösemi (akut veya kronik), lenfoma

Üç Puan

Orta veya ileri derecede karaciğer hastalığı

Altı Puan

Metastatik solid tümör
AIDS (sadece HIV pozitif hariç)

40 yaşıtan sonraki her on yıl için birer puan

Tablo 3.3. Malnütrisyon inflamasyon skoru

MALNÜTRİSYON İNFLAMASYON SKORU (MİS)			
(A):			
1-Kuru ağırlıkta değişiklik (son 3-6 ay):			
0	1	2	3
Değişiklik yok ya da <0.5 kg değişiklik	Hafif kilo kaybı (0.5 kg ile <1 kg)	Kilo kaybı >1 kg, fakat toplam kilonun <5%	Kilo kaybı toplam kilonun >5%
2- Beslenme durumu:			
0	1	2	3
İyi iştah ve oral alımda bozulma yok	Hafif derecede bozulmuş katı diyet alımı	İştahta orta derecede azalmadan sıvı diyeteye kadar	Hipokalorik sıvı diyetten açlığa kadar
3- Gastrointestinal semptomlar (Gİ):			
0	1	2	3
Şikayet yok, iştah iyi	Orta derecede semptomlar, azalmış iştah ve sıklıkla bulantı	Nadiren kusma veya orta derecede Gİ semptomlar	Sıklıkla ishal veya kusma veya anoreksi
4- Fonksiyonel kapasite (beslenme ile ilişkili fonksiyonel bozulma):			
0	1	2	3
Normal veya iyileşmiş fonksiyonel kapasite, iyi hissetme hali	Hareketlilikte nadiren azalma veya yorgun hissetme hali	Günlük aktivitelerini yerine getirmede güçlük (yıkanma gibi)	Yatak/tekerlekli sandalye bağımlı veya fiziksel aktivitesi çok az ya da hiç yok
5- Yıl olarak diyalizde geçen süreyi de içeren komorbidite:			
0	1	2	3
Diyaliz süresi bir yıldan az ve bunun dışında sağlıklı	Diyaliz süresi 1-4 yıl arası veya hafif derecede komorbidite (MKH* hariç)	Diyaliz süresi >4 yıl veya orta derecede komorbiditesi var (bir tane MKH*)	Şiddetli ,multipl komorbidite (iki veya daha fazla MKH*)
(B) Fizik muayene (Sübjektif global değerlendirme kriterlerine göre):			
6- Vücut yağ depolarında azalma veya subkutan yağ dokusunda azalma (göz altları, triseps, biceps, göğüs kafesi):			
0	1	2	3
Normal (değişiklik yok)	hafif	orta	ciddi
7- Kas kaybı bulguları (Şakak,klavikula,skapula, interkostal, kuadriseps, diz, interosseöz):			
0	1	2	3
Normal (değişiklik yok)	hafif	orta	ciddi
(C) Vücut Kitle İndeksi:			
8- Vücut Kitle İndeksi (VKİ): $VKI = \text{Kilo(kg)} / \text{Boy}^2(\text{m})$			
0	1	2	3
$VKI \geq 20 \text{ kg/m}^2$	$VKI: 18-19.99 \text{ kg/m}^2$	$VKI: 16-17.99 \text{ kg/m}^2$	$VKI < 16 \text{ kg/m}^2$
(D) Laboratuvar parametreleri:			
9- Serum albümin:			
0	1	2	3
Albümin $\geq 4.0 \text{ g/dL}$	Albümin: $3.5-3.9 \text{ g/dL}$	Albümin: $3.0-3.4 \text{ g/dL}$	Albümin: $<3.0 \text{ g/dL}$
10- Serum TDBK (Total Demir Bağlama Kapasitesi):			
0	1	2	3
TDBK $\geq 250 \text{ mg/dL}$	TDBK: $200-249 \text{ mg/dL}$	TDBK: $150-199 \text{ mg/dL}$	TDBK: $<150 \text{ mg/dL}$
Toplam skor yukarıdaki 10 değer toplamı (0-30):			

Tablo 3.4. Beck depresyon envanteri

1. (a) Kendimi üzgün hissetmiyorum
(b) Kendimi üzgün hissediyorum
(c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
(d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (a) Gelecekte umutsuz değilim.
(b) Gelecek konusunda umutsuzum.
(c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(d) Benim için bir gelecek olmadığı gibi ve bu durum düzelmeyecek.
3. (a) Kendimi başarısız görmüyorum
(b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
(c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımı olduğunu görüyorum.
(d) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
4. (a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
(b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
(c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
(d) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5. (a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
(b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
(c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
(d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. (a) Cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim.
(b) Bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
(c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
(d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7. (a) Kendimden hoşnudum.
(b) Kendimden pek hoşnut değilim.
(c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
(d) Kendimden nefret ediyorum.
8. (a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
(b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
(c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
(d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum; fakat bunu yapmam.
(c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
(d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
10. (a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
(b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
(c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.
(d) Eskiden ağlayabilirdim; ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
11. (a) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
(b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
(c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
(d) Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12. (a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
(b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
(c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim
(d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. (a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
(b) Eskisine kıyasla şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
(c) Eskisine göre kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
(d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. (a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
(b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.
(c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
(d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. (a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
(c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
(d) Hiç çalışmıyorum.
16. (a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
(b) Şu sıralar eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
(c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
(d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. (a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
(b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
(c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
(d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. (a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
(b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
(c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
(d) Artık hiç iştahım yok.
19. (a) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
(b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.
(c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
(d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. (a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
(b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.
(c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
(d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. (a) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.
(b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
(c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
(d) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD ve yzde (%) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada, sayısal değişkenler için student t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 187 hasta alındı. Hastalara ait demografik, klinik ve biyokimyasal veriler tablo 5.1’de verildi. KBY etyolojileri tablo 5.2’de verildi.

Tablo 5.1. Demografik, klinik ve biyokimyasal veriler

	n
Cinsiyet (E/K)	110/77
Yaş (yıl)	55.1±14.9
Diyaliz süresi (ay)	101.2±68.5
Hipertansiyon (var/yok)	92/95
Diabetes mellitus (var/yok)	37/150
VKİ (kg/m ²)	23.4±4.3
Hepatit B (var/yok)	10/177
Hepatit C (var/yok)	44/143
Eritropoietin (kullanıyor/kullanmıyor)	136/51
Demir preparatı (kullanıyor/kullanmıyor)	28/159
Kalsiyum asetat (kullanıyor/kullanmıyor)	64/123
Vitamin D (kullanıyor/kullanmıyor)	64/123
Hemoglobin (g/dL)	11.0±1.3
Demir (ug/dL)	63,8±34,3
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	240,6±159,7
Ferritin (ng/mL)	401,0±300,5
BUN (mg/dL)	71.8±17.8
Kreatinin (mg/dL)	9.2±2.7
Sodyum (mmol/L)	137.1±2.9
Potasyum (mmol/L)	4.8±0.7
Kalsiyum (mg/dL)	9.0±0.7
Fosfor (mg/dL)	5.4±1.6
Albümin (g/dL)	4.1±0.4
Total protein (g/dL)	6.8±0.6
Alkalen fosfotaz (U/L)	245,1±166.6
iPTH (pg/mL)	473.1±457.9

Tablo 5.2. KBY etyolojileri

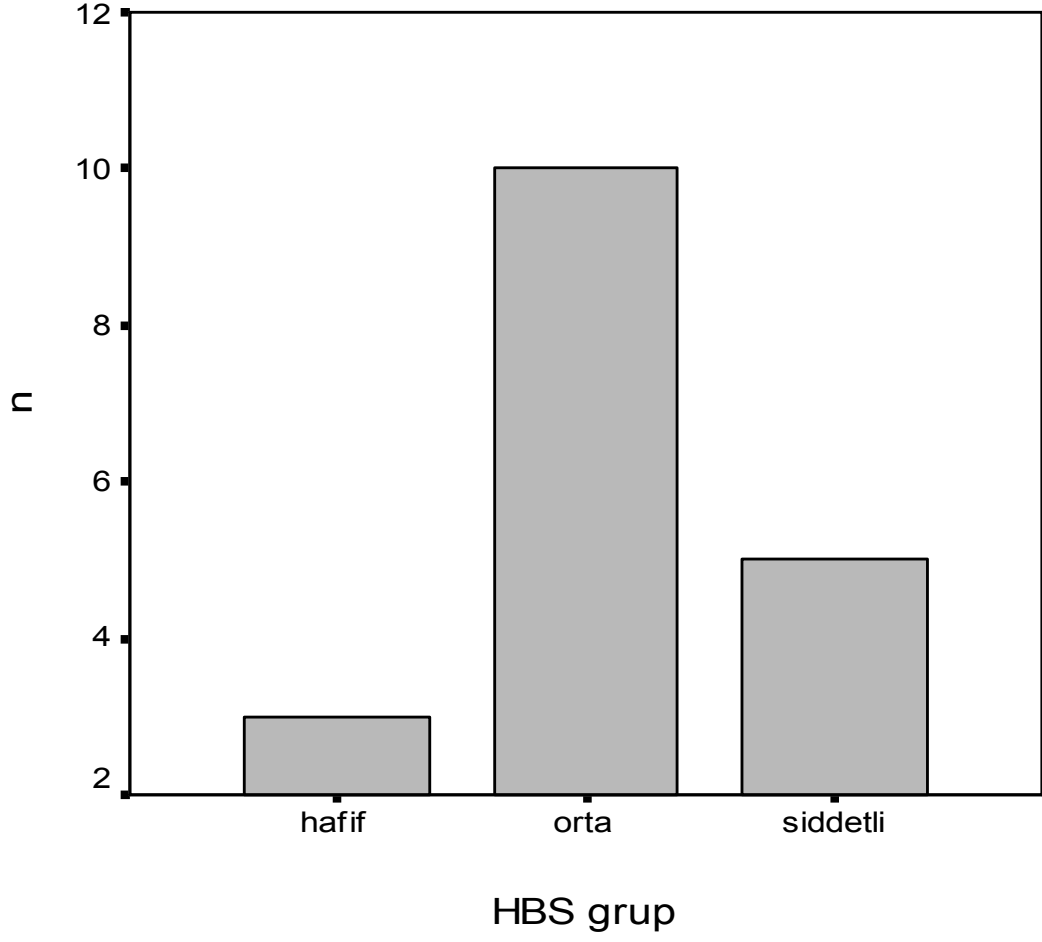
	n (187)
Bilinmeyen	40
Diabetes mellitus	25
Hipertansiyon	25
Glomerulonefrit	20
Nefrolitiazis	17
Polikistik böbrek hastalığı	17
Vesikoüretal reflü	12
Piyelonefrit	10
Nefrotoksik ajan maruziyeti	7
Amiloidozis	5
Hidronefroz	4
Multipl myeloma	2
Diğer	3

Toplam 18 (%9.6) hastada UHBÇG tanı kriterlerine göre HBS saptandı. HBS'li hastaların UHBŞÇG şiddet skalasına göre ortalama HBS şiddeti 16.7 ± 5.9 olarak bulundu. HBS şiddeti UHBŞÇG şiddet skalasına göre sıralandığında 3 (%16.7) kişide hafif, 10 (%55.5) kişide orta ve 5 (%27.8) kişide şiddetli HBS vardı (şekil 5.1). Hastaların %72.2'sinde HBS şiddeti hafif ve orta düzeyde idi.

Hastaların BDE skorları 14.4 ± 8.8 , MİS puanları 5.2 ± 3.5 ve CKİ değerleri ise 4.7 ± 2.3 olarak saptandı. HBS'si olan grup ile olmayan grup arasında demografik, klinik ve biyokimyasal veriler tablo 5.3'de verildi. İki grup arasında sadece kalsiyum değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. HBS'si olan grupta kalsiyum değeri daha yüksekti ($p=0.013$). HBS olan ve olmayan gruplar arasında MİS, CKİ ve BDE puanları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (tablo 5.4). HBS'li hastalarda HBS şiddeti ile BDE arasında pozitif korelasyon saptandı (şekil 5.2). HBS şiddeti ile MİS, CKİ, BUN, yaş, diyaliz süresi, kreatinin, ferritin, kalsiyum, fosfor, parathormon, albümin, demir ve demir bağlama kapasitesi ile korelasyon saptanmadı.

Tablo 5.3. HBS olan ve olmayan gruplar arasındaki demografik, klinik ve biyokimyasal veriler

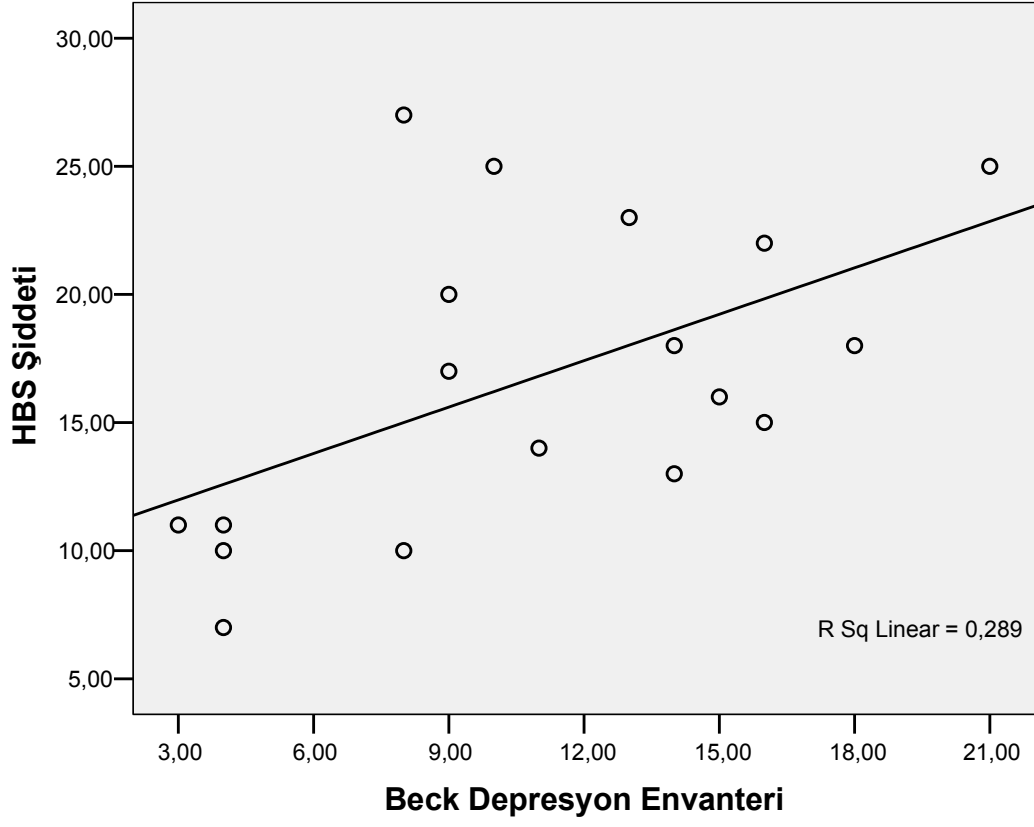
	HBS yok	HBS var	<i>p</i>
Cinsiyet (E/K)	101/68	8/10	AD
Yaş (yıl)	55.1±15.1	55.5±13.4	AD
Diyaliz süresi (ay)	100.0±66.1	112.2±89.5	AD
VKİ (kg/m ²)	23.4±4.4	23.1±2.9	AD
Hipertansiyon (var/yok)	84/85	8/10	AD
Diabetes mellitus (var/yok)	35/134	2/16	AD
Hepatit B (var/yok)	10/159	0/18	AD
Hepatit C (var/yok)	37/132	7/11	AD
Eritropoietin (kullanıyor/kullanmıyor)	122/47	14/4	AD
Demir preparatı (kullanıyor/kullanmıyor)	24/145	4/14	AD
Kalsiyum asetat (kullanıyor/kullanmıyor)	85/84	12/6	AD
Vitamin D (kullanıyor/kullanmıyor)	58/111	6/12	AD
Hemoglobin (g/dL)	11.4±6.6	10.8±1.9	AD
Demir (ug/dL)	64.2±34.7	60.9±30.6	AD
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	240.2±167.3	245.1±54.7	AD
Ferritin (ng/mL)	401.9±296.3	392.8±346.2	AD
BUN (mg/dL)	72.1±17.8	68.7±18.1	AD
Kreatinin (mg/dL)	9.1±2.8	9.5±2.5	AD
Sodyum (mmol/L)	137.1±2.9	136.9±2.5	AD
Potasyum (mmol/L)	4.8±0.7	4.7±0.8	AD
Kalsiyum (mg/dL)	9.0±0.7	9.5±0.6	0.013
Fosfor (mg/dL)	5.5±1.7	4.9±1.4	AD
Albümin (g/dL)	4.2±0.5	4.0±0.5	AD
Total protein (g/dL)	6.8±0.8	6.6±0.6	AD
Alkalin fosfotaz (U/L)	241.6±153.1	273.6±257.2	AD
iPTH (pg/mL)	474.7±461.6	456.9±434.0	AD



Şekil 5.1. HBS şiddetine göre gruplar arası dağılım

Tablo 5.4. HBS grupları arasında BDE, MİS ve CKİ dağılımı

	HBS yok	HBS var	<i>p</i>
Beck depresyon envanteri	14.8±9.0	10.9±5.2	AD
Malnütrisyon inflamasyon skoru	5.1±3.4	5.3±4.1	AD
Charlson komorbidite indeksi	4.7±2.3	4.5±1.7	AD



Şekil 5.2. Beck depresyon envanteri ile HBS şiddeti arasındaki korelasyon ($p=0.023$)

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda HBS sıklığı %9.6 olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda HD hastalarında HBS sıklığı, Amerika'da %20.8 (13), Almanya'da %23 (62), İngiltere'de %45.8 (63), İtalya'da %21.5-33.3 (54, 64), Hırvatistan'da %60(65) Japonya'da %12.2-23 (17, 25), Kore'de %28 (66) ve Hindistan'da %6.6 (67) olarak saptanmıştır. Türkiye'de Micozkadioğlu tarafından yapılan araştırmada HBS sıklığı 322 hastada %4.7 olarak saptanmıştır (51). Normal popülasyonda ise Avrupa ve Amerika'da HBS sıklığı %10-12 civarında değişmekte iken Türkiye'de %3.19 saptanmıştır (6). Çalışmamızda HBS sıklığı Amerika ve Avrupa'ya ait yayınlarda bildirilenlerden daha düşüktür. Micozkadioğlu'nun çalışmasında da HBS sıklığı Türkiye'deki diyaliz hastalarında düşük bulunmuştur. Avrupa ve Amerika'da HBS sıklığının yüksek, Türkiye'de sağlıklı bireyler ve diyaliz hastalarında düşük saptanması daha önceki çalışmalarda HBS tanı kriterlerinin net olmaması, sosyoekonomik sebepler veya tıbbi imkanlar ile açıklanmaya çalışılmış ise de yeni yayınlarda daha çok coğrafi etkenlerin ve kalıtımın etkili olduğu üzerinde durulmaktadır (17). Micozkadioğlu'nun yaptığı çalışmada HBS tanısı alan diyaliz hastalarında yaş ortalaması 45.8 ± 15.3 yıl olmasına rağmen çalışmamızda HBS'si olan hastaların yaş ortalaması $55,5 \pm 13,4$ yıl bulundu. Kesin olmamakla birlikte çalışmamızda yaş ortalamasının yüksek olması sebebiyle HBS sıklığı biraz daha fazla saptanmış olabilir. Toplumda HBS hakkında yapılan birçok çalışmada yaş arttıkça HBS sıklığı artmaktadır (4, 14). HD hastalarında ise yaşın HBS gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığına dair yayınlarda bulunmektedir (65, 66). Dikkat edilmesi gereken konulardan biri de diyaliz hastalarında başta üremik nöropati, periferik vasküler hastalıklar, diabetik nöropati ve uyku bozuklukları olmak üzere HBS ile karışabilecek pek çok sorunun beraber bulunmasıdır. Hastalara sadece sorularla ilgili anket verilip doldurması istenildiği zaman HBS semptomları yanlış değerlendirilmekte ve anketin özgüllük ve duyarlılıkları düşmektedir (64). Hastalar semptomları tarif ederken yanlışlığa düşmekte ve anketi doldurma yöntemi ile HBS tanısı alması gereken hasta sayısında düşme olmaktadır (64). Bu nedenle çalışmamızda yüz yüze görüşme yöntemini kullandık. Diyaliz hastalarında HBS tanısının yanlış konulmaması veya atlanmaması için sadece anket yöntemi kullanılmamalıdır.

Çalışmamızda cinsiyet ile HBS varlığı arasında ilişki saptanmadı. Bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında HBS sıklığı ile kadın cinsiyeti (68) arasında ilişki olduğuna dair yayınlarda olsa da çoğunlukla cinsiyet ile HBS arasında ilişki saptanmamıştır (17, 63). Diyaliz süresi ile HBS arasında da çalışmamızda bir bağlantı bulunamamıştır. Diyalize

başlangıç süresinin artması ile HBS'nin bağlantılı olduğuna dair (54) yayın dışında HBS ile diyalize başlangıç süresi ile bağlantı olmadığı yönünde yayınlar çoğunluktadır (62, 66).

HBS şiddeti açısından incelendiğinde UHBSÇG şiddet skalasına göre ortalama HBS şiddeti 16.7 ± 5.9 ve hastaların %72.2'sinde HBS şiddeti hafif ve orta düzeyde idi. Yalnızca hastaların %27.8'i şiddetli HBS grubunda idi. Çalışmamızda çok şiddetli HBS grubunda olan hasta yoktu. Enomoto tarafından yapılan çalışmada diyaliz hastalarında ortalama HBS şiddeti UHBSÇG şiddet skalasına göre 31.6 bulunmuş ve iHBS'li hasta grubundaki 26.8'den anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (12). Gigli tarafından yapılan çalışmada ise diyaliz hastalarında HBS şiddeti 20.5 ± 10.5 saptanmıştır (54). Kore'de HD hastalarında yapılan araştırmada HBS'li hastaların şiddet skalasına göre hastaların %84.8'i hafif ve orta derecede HBS'li grupta saptanmıştır (66). Aynı çalışmada prediyaliz BUN seviyesi ile HBS şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise John Hopkins şiddet skalasına göre hastaların yarısında şiddetli HBS saptanmıştır (67). Avusturya'da iHBS'li hastalarda yapılan değerlendirmede HBS şiddeti 17.1 bulunmuş ve ferritin seviyesi ile ters orantı saptanmıştır (69). Avrupa'da çok merkezli iHBS'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada da UHBSÇG şiddet skalasına göre ortalama HBS şiddeti 24.6 bulunmuştur (70). Aksu tarafından Kayseri'de iHBS'li hastalarda yapılan çalışmada ise ortalama HBS şiddeti 21.7 bulunmuştur (71). Çalışmamızda bulunun HBS şiddet değeri yurtdışında diyaliz hastalarında yapılmış çalışmalardaki değerlerin ortalamalarından düşük saptandı.

HBS ile prediyaliz BUN seviyeleri ile HBS şiddeti arasında ilişki olduğuna dair Kim tarafından yapılan çalışma (66) dışında bu yönde bir bulgu yoktur (54). Diyalizde toksik maddelerden yeterli temizlenme sağlanamaması HBS'ye yol açabilir şeklinde görüşler olsa da bu yönde de yeterli bulgu yoktur (72) fakat transplantasyon sonrası HBS'de ciddi düzelmelerin olduğu bilinmektedir (73). Çalışmamızda prediyaliz BUN seviyeleri açısından HBS olan ve olmayan hastalar arasında ve HBS şiddeti ile ilişkisi açısından herhangi bir bulgu saptanmadı.

Serum kalsiyum değeri çalışmamızda HBS'si olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. KBY hastası olmayan bir vakada hiperparatiroidi ve hiperkalsemi ile ilişkili bir HBS vakası literatürde bildirilmiştir (74). Başka bir bildiri ise hiperkalsemisi olan diyaliz hasta grubunda uykusuzluğun sık görüldüğü ve hiperkalseminin düzeltilmesi ile uykusuzlukta gerileme olduğu belirtilmiştir (75). Hiperparatiroidi ve hiperkalsemi HBS sebebi olarak yorumlansa bile KBY hastaları gibi kompleks PTH ve kalsiyum anomalilerinin olduğu bir grupta HBS ile bu durumu

doğrudan ilişkilendirmek güçtür. Diyaliz hastalarında kalsiyum ile HBS arasında ilişki konusunda birçok yayında bağlantı bulunamamıştır (17, 62, 63). Kawauchi tarafından diyaliz hastalarında yapılan araştırmada ise çalışmamızdaki verilere benzer bir sonuca ulaşılmış olup kalsiyum değeri HBS'li grupta olmayana göre yüksek saptanmıştır (9.54 mg/dL vs 9.09 mg/dL) (25). Bu farklılığın aynı çalışmada geriye doğru altı aylık değerler incelendiğinde de devam etmekte olduğu belirtilmiştir. Çalışmadaki hastalarda aynı zamanda iPTH değerleri de HBS'li hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek olmasa da HBS'li grupta yüksek saptanmıştır (333 pg/mL vs 282 pg/mL). Vitamin D ve kalsiyum içeren ilaçların kullanımında iki grup arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmada da sonuçlar benzer yönde idi. Kalsiyum değerleri dışında iPTH, fosfor, vitamin D ve kalsiyum içeren preparatların kullanımı açısından gruplarımız açısından farklılık saptanmadı. Başka bir çalışmada ise iPTH seviyeleri HBS'li olan diyaliz hasta grubunda olmayanlara göre düşük bulunmuş fakat makalede bu durumun sebebi hakkında kesin bir yorum yapılamamıştır (62). Çalışmamızda bulunan HBS'li hasta grubunda olan kalsiyum değerinde bu farklılığın sebebini aydınlatacak literatürde yeterli bilgi yoktur ve bu konuda ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

HBS ile demir eksikliği arasındaki ilişki sıkça işlenen bir konudur (4, 28, 30). Diyaliz hastalarında da Roger düşük hemoglobin değeri ile HBS arasında ilişki olduğunu iddia etmiştir fakat demir eksikliği ile arasında ilişki bulunamamıştır (23). Anemi ile HBS arasındaki ilişki Takaki'nin çalışmasında da gösterilmiş olup hemoglobin ile HBS sıklığı negatif korelasyon göstermekte olduğu saptanmıştır (17). Aynı çalışmada ferritin ve eritropoetin kullanımı arasında ise bağlantı saptanamamıştır. Collado-Seidel tarafından yapılan çalışmada ise ne hemoglobin ne de demir eksikliği ile diyaliz hastalarında HBS arasında ilişki bulunamamıştır (62). Hasta grubumuzda HBS ile hemoglobin seviyesi, demir bağlama kapasitesi ve ferritin seviyeleri açısından bir farklılık bulunamadı. Aynı şekilde eritropoetin ve demir preparatı kullanımı da iki grup arasında bir farklılık göstermedi. iHBS'li hastalarda demir eksikliği ile HBS arasında belirgin olan ilişkinin diyaliz hastalarında aynı netlikte gösterilememesi demir eksikliği ve aneminin diyaliz hastalarında birçok kompleks mekanizma sonucu gelişmesi ve hastaların çoğunun demir preparatı ve eritropoetin kullanması ile ilişkili olabilir.

iHBS'li hastalarda tapılan bir çalışmada diabetes mellitus, tiroid hastalığı öyküsü, miyokard infarktüsü öyküsü gibi komorbiditelere HBS'si olanlarda olmayanlara göre daha sık rastlandığı belirtilmiştir (5). Mucsi tarafından yapılan çalışmada diyaliz hastalarında HBS'si olan hastalarda HBS'si olmayanlara göre komorbiditelere daha sık rastlanıldığı

saptanmıştır (76). Komorbiditelerin sayısı arttıkça HBS prevalansında artma olduğu aynı çalışmada belirtilmiştir. iHBS'li hasta grubunda sorgulama esasına göre komorbiditeler incelendiğinde hipertansiyon, artrit, gastroözofajial reflü, depresyon ve diyabet gibi komorbid hastalıkları bulunanlarda HBS sıklığı daha yüksek bulunmuştur (60). Diyaliz hastalarında yapılan bir araştırmada ise HBS'si olan ve olmayan gruplar arasında Index of Coexistent Disease skorlama sistemi kullanılarak bakılan komorbiditeler arasında farklılık saptanmamıştır (13). Bu çalışmada alt grup analizi yapıldığı zaman çok şiddetli HBS'si olanlarda DM sıklığında bir artış saptanmıştır. Çalışmamızda komorbiditeler CKİ puanı ile incelendiğinde HBS'li olanlar ve olmayanlar arasında farklılık bulunmadı. Diyabet mellitus sıklığı da gruplar arasında farklı değildi. HBS şiddeti ile CKİ'de birbiriyle alakalı değildi. Araştırmamız literatürde HBS'li hastalarda CKİ yönteminin kullanıldığı ilk çalışma olarak gözükmektedir ve sonuçlara göre komorbiditeler ile HBS arasında ilişki bulunmamıştır.

Depresyon ile HBS ilişkisi iHBS'li hastalarda yapılan çalışmalarda araştırıldığında Mersin'de yapılan araştırmada HBS'li hastalarda depresyon ve anksiyete skorları daha yüksek saptanmış ve aynı zamanda UHBSÇG şiddet skalasında elde edilen puanlar ile de pozitif korelasyon saptanmıştır (53). Başka bir çalışmada da iHBS'li hastalarda olmayanlara göre daha yüksek depresyon skorları saptanmıştır fakat ayrıntılı istatistik yapıldığı zaman sadece erkeklerde depresyon ile HBS arasında ilişki olduğu yorumu yapılmıştır (15). Başka bir çalışmada da iHBS ile depresyon ve panik bozukluk arasında ilişki olduğu saptanmıştır (77). BDE puanları açısından çalışmamızda gruplar arasında farklılık yoktu. Fakat BDE ve HBS şiddeti açısından incelendiğinde artan BDE puanları ile UHBSÇG şiddet skalasında elde edilen puanlarda artma saptandı. Bu sonuçlara göre UHBSÇG şiddet skalasında artma BDE skorunda artışa sebep olmaktadır veya bunun tam tersi doğrudur diye yorum yapmak güçtür. Çalışmamızda HBS semptomlarının başlangıcı belli olmadığı ve depresyon ile alakası tam olarak dokümente edilemediği için HBS ve BDE skorunun bağlantısı konusunda ilişkiyi saptamak için ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, diyaliz hastalarımızda batılı kaynaklarda belirtilenden daha az (%9.6) oranda HBS saptandı. HBS'li hastalarda kalsiyum düzeyleri yüksek bulundu ve HBS şiddeti ile BDE skorları arasında pozitif korelasyon saptandı. Kalsiyum ve depresyon ile HBS ilişkisi açısından elde edilen sonuçların ayrıntılı çalışmalarla değerlendirilmesi ile diyaliz hastalarındaki HBS sorununun boyutu, patofizyolojisi ve tedavisinin yönlendirilmesi hakkında değerli bilgiler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Walters, AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 10(5):634-42, 1995.
2. Allen, RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS and Montplaisir 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* 4(2): 101-19, 2003.
3. Merlino G, Valente V, Serafini A and Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 28(Suppl 1): S37-46, 2007.
4. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA and Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 160(14): 2137-41, 2000.
5. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U and Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 164(2): 196-202, 2004.
6. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Aral M and Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61(11): 1562-9, 2003.
7. Castillo PR, Kaplan J, Lin SC, Fredrickson PA and Mahowald MW. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. *Mayo Clin Proc* 81(10): 1345-7, 2006.
8. Rangarajan S, Rangarajan S and D'Souza GA. Restless legs syndrome in an Indian urban population. *Sleep Med* 9(1): 88-93, 2007.
9. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP and Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 31(2): 219-23, 2008.
10. Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, Uemura Y and Nakashima K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23(16): 2363-9, 2008.
11. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC and Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord* 16(3): 577-9, 2001.
12. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T and Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 23(6): 811-6, 2008.
13. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR and Meyer KB. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 43(5): 900-9, 2004.
14. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N and Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 16(6): 1159-63, 2001.
15. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U and Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 54(5): 1064-8, 2000.
16. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E and El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 65(2): 239-46, 2005.

17. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, Kumano H and Kuboki T. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41(4): 833-9, 2003.
18. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A and Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 23(5): 597-602, 2000.
19. Godbout R, Monplaisir J, Priorier G. Epidemiological data in familial restless legs syndrome. *Sleep Res* 16: 338, 1987.
20. Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, Aggellakis K, Sakkas GK, Xiromerisiou G, Konitsiotis S, Paterakis K, Poultisidi A, Tsimourtou V, Ralli S, Gourgoulisanis K and Zintzaras E. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol* 14(11): 1275-80, 2007.
21. Krishnan PR, Bhatia M and Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord* 18(2): 181-5, 2003.
22. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 16(4): 359-61, 1966.
23. Roger SD, Haris DC and Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 337(8756): 1551, 1991.
24. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M and Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 21(1): 184-90, 2006.
25. Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, Ono T and Miki T. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 66(6): 440-6, 2006.
26. Silber MH and Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 78(1): 52-4, 2003.
27. Banerji NK and Hurwitz LJ. Restless legs syndrome, with particular reference to its occurrence after gastric surgery. *Br Med J* 4(5738): 774-5, 1970.
28. O'Keeffe ST, Gavin K and Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 23(3): 200-3, 1994.
29. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK and Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 54(8): 1698-700, 2000.
30. Allen, RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK and Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 56(2): 263-5, 2001.
31. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R and Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population-the MEMO-Study. *J Neurol* 249(9): 1195-9, 2002.
32. Sloan JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P and Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 43(4): 663-70, 2004.
33. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 12(2): 101-12, 2007
34. Botez MI and Lambert B. Folate deficiency and restless-legs syndrome in pregnancy. *N Engl J Med* 297(12): 670, 1977.
35. Allen RP and Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 18(2): 128-47, 2001.

36. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M and Trenkwalder. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 41(5): 639-45, 1997.
37. Garcia-Borreguero D, Serrano C, Larrosa O and Granizo JJ. Circadian effects of dopaminergic treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5(4): 413-20, 2004.
38. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL and Silber MH. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 27(3): 560-83, 2004.
39. Turjanski N, Lees AJ and Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 52(5): 932-7, 1999.
40. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O and JO Rinne. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 54(2): 502-4, 2000.
41. Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 120(1 Suppl 1): S13-21, 2007
42. Michaud M, Chabli A, Lavigne G and Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 15(2): 289-93, 2000.
43. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M and Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 22(7): 901-12, 1999.
44. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K and Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 14(1): 102-10, 1999.
45. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O and Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 12(1): 61-5, 1997.
46. Chaudhuri KR, Odin P and Olanow CW. *Restless Legs Syndrome*. First Edition ed. Abingdon: Taylor & Francis. 2004.
47. Walters, AS, C LeBrocq, A Dhar, W Hening, R Rosen, RP Allen and C Trenkwalder. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 4(2): 121-32, 2003.
48. Kimmel, PL. Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. *J Psychosom Res* 53(4): 951-6, 2002.
49. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA and Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(6): 1332-42, 2007
50. Ibrahim S and El Salamony O. Depression, quality of life and malnutrition-inflammation scores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 28(5): 784-91, 2008.
51. Micozkadioglu H, Micozkadioglu I, Zumurtdal A, Erdem A, Ozdemir FN, Sezer S and M Haberal. Relationship between depressive affect and malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 11(6): 502-5, 2006.
52. Berger K and Kurth T. RLS epidemiology-frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 22 Suppl 18: S420-3, 2007.
53. Sevim S, Dogu O, Kalegasi H, Aral M, Metin O and Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(2): 226-30, 2004.

54. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S and R Budai. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 5(3): 309-15, 2004.
55. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Fanelli FR and Luciani G. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 46(3): 371-86, 2005.
56. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G and Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38(6): 1251-63, 2001.
57. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD and Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 53(2): 298-309, 2009.
58. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P and Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 108(8): 609-13, 2000.
59. Fried L, Bernardini J and Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37(2): 337-42, 2001.
60. Phillips B, Hening W, Britz P and Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 129(1): 76-80, 2006.
61. Peterson RA, Kimmel PL, Sacks CR, Mesquita ML, Simmens SJ and Reis D. Depression, perception of illness and mortality in patients with end-stage renal disease. *Int J Psychiatry Med* 21(4): 343-54, 1991.
62. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH and Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 31(2): 324-8, 1998.
63. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C and Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 101(3): c155-60, 2005.
64. Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R and Buzzi G. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 40(2): 302-6, 2002.
65. Telarovic S, Relja M and Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. A preliminary report. *Eur Neurol* 58(3): 166-9, 2007
66. Kim JM, Kwon HM, Lim CS, Kim YS, Lee SJ and Nam H. Restless Legs Syndrome in Patients on Hemodialysis: Symptom Severity and Risk Factors. *J Clin Neurol* 4: 153-7, 2008
67. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC and Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 4(2): 143-6, 2003.
68. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Duran C, Gonzalez F and Aris L. Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients. *Rev Med Chil* 129(2): 179-86, 2001.
69. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rucker L, Poewe W and Hogg B. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: Association with ferritin levels. *Sleep Med* 10(2): 174-81, 2009.

70. Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D and Albrecht S. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 9(8): 874-81, 2008.
71. Aksu M, Demirci S and Bara-Jimenez W. Correlation between putative indicators of primary restless legs syndrome severity. *Sleep Med*, 8(1): 84-9, 2007.
72. Kavanagh D, Siddiqui S and Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 43(5): 763-71, 2004.
73. Azar SA, Hatefi R and Talebi M. Evaluation of effect of renal transplantation in treatment of restless legs syndrome. *Transplant Proc* 39(4): 1132-3, 2007.
74. Lim LL, Dinner D, Tham KW, Siraj E and Shields Jr R. Restless legs syndrome associated with primary hyperparathyroidism. *Sleep Med* 6(3): 283-5, 2005.
75. Virga G, Stanic L, Mastrosimone S, Gastaldon F, da Porto A and Bonadonna A. Hypercalcemia and insomnia in hemodialysis patients. *Nephron* 85(1): 94-5, 2000.
76. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Rempert A and Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20(3): 571-7, 2005.
77. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW and Lyketsos CG. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20(1): 101-5, 2008.