

# Diyaliz Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromu ve İlişkili Faktörler

## Restless Legs Syndrome and Associated Factors in Dialysis Patients

Dr. Şeref YÜKSEL,<sup>a,b</sup>  
Dr. Mustafa YILMAZ,<sup>a,c</sup>  
Dr. Murat DEMİR,<sup>a,b</sup>  
Jale ERTÜRK,<sup>a</sup>  
Dr. Gürsel ACARTÜRK,<sup>a,d</sup>  
Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU,<sup>a,c</sup>  
Dr. Mehmet Tuğrul SEZER<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,

<sup>a,b</sup>Nefroloji BD, <sup>a,c</sup>Nöroloji AD,

<sup>a,d</sup>Gastroenteroloji BD, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 20.08.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Şeref YÜKSEL  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Isparta,  
TÜRKİYE/TURKEY  
serefyuksel@msn.com

**ÖZET Amaç:** Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacakları hareket ettirmeye zorlayan ve bacak hareketleri ile azalan, alt ekstremitelerde belirgin rahatsızlık hissiyle karakterize bir bozukluktur. Diyaliz hastalarında oldukça sık görülen HBS'nin, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarımızdaki sıklığı ve şiddeti ile bunları etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Kesitsel bir çalışma olan araştırmamızda 48 hemodiyaliz ve 43 periton diyalizi hastası değerlendirildi. Her katılımcı hem Uluslararası HBS Çalışma Grubu (UHBSÇG)'nin HBS tanısı için gerekli olan minimal kriterlerinin varlığı açısından araştırıldı, hem de HBS tanısı için nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. HBS tanısı nörolojik değerlendirmeye göre konuldu. HBS tanısı konan hastalarda UHBSÇG HBS Şiddet Ölçeği (HBS-ŞÖ) ile HBS şiddeti belirlendi. Sosyodemografik ve laboratuvar değerleri ile HBS varlığı ve şiddetinin ilişkisi araştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalarımızın ortalama yaşları  $54.1 \pm 13.7$  yıl ve diyaliz süreleri  $43.4 \pm 31.4$  ay idi. Hastalarımızın %30.8'inde (hemodiyaliz hastalarında %25, periton diyalizi hastalarında %37.2) HBS mevcuttu ve her iki grup arasında HBS sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark yoktu. Lojistik regresyon analizinde HBS'li olmak için saptanan bağımsız etmenler; serum kreatinini, beden kitle indeksi (BKİ) ve aktüel hipertansiyon varlığı idi. HBS şiddetine bağımlı olmayan etmenler ise, yaş ve serum ferritin düzeyi olarak saptandı. **Sonuç:** HBS üremik hastalarda oldukça sık görülmektedir. Diyaliz tipi, HBS sıklığı ve şiddetini etkilemiyor gibi görünmektedir. HBS varlığı ve şiddetini etkileyen ve düzeltilebilir faktörler olan serum kreatinini, serum ferritinini, BKİ ve hipertansiyonun tedavisine yönelik yaklaşımlar, HBS'nin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Huzursuz bacak sendromu; diyaliz; hipertansiyon; ferritin; vücut kitle indeksi

**ABSTRACT Objective:** Restless legs syndrome (RLS) is a disorder that is characterized by irresistible unpleasant sensation in the legs urging to move them and relieving by movement. We aimed to investigate the frequency and severity of RLS, which is common among dialysis patients and the factors affecting it. **Material and Methods:** In this cross-sectional study, 48 hemodialysis and 43 peritoneal dialysis patients were included. All patients were both questioned for the presence of the minimum criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) and also were evaluated by a single neurologist. The diagnosis was based on neurological examination. The severity of RLS was assessed by the "IRLSSG Severity Scale". The correlation of sociodemographic and laboratory parameters with the presence and severity of RLS was investigated. **Results:** The mean age was  $54.1 \pm 13.7$  years and the mean duration of dialysis was  $43.4 \pm 31.4$  months. RLS was found in 30.8% of all patients (25% in hemodialysis and 37.2% in peritoneal dialysis patients) and the frequency and severity of RLS was not different significantly between these 2 groups. Serum creatinine, body mass index (BMI) and actual hypertension were independent predictors for the presence of RLS in logistic regression analysis. Age and serum ferritin level were independent predictors for the severity of RLS. **Conclusion:** RLS is common in uremic patients. Dialysis modalities do not have an effect on the prevalence and severity of RLS. The treatment approach for these improvable factors such as serum creatinine, serum ferritin, BMI and hypertension that influence the presence and severity of RLS may be preventive and useful for the treatment of RLS.

**Key Words:** Restless legs syndrome; dialysis; hypertension; ferritins; body mass index

**H**uzursuz bacak sendromu (HBS) bacakları hareket ettirmeye zorlayan ve bacak hareketleri ile azalan, alt ekstremitelerde belirgin rahatsızlık hissiyle karakterize bir bozukluktur. Genellikle uykunun başlangıcında ortaya çıkar ve uykunun başlamasını geciktirerek bozulmasına sebep olur.<sup>1</sup> İdiyopatik (primer) olabildiği gibi, gebelik, romatoid artrit, demir eksikliği anemisi ve üremi gibi durumlara sekonder olarak da oluşabilir.<sup>2-5</sup>

HBS normal popülasyona göre diyaliz hastalarında daha sık görülmeyle birlikte, sıklığı oldukça değişkenlik göstermektedir. UHBSÇG kriterlerine göre yapılan çalışmalarda, diyaliz hastalarında %6.6 ile %62 arasında değişen sıklıkta HBS varlığı gösterilmiştir.<sup>6-11</sup> Sonuçlardaki bu değişkenlik ırksal farklılıklar ile açıklanmıştır.<sup>12</sup>

HBS genellikle subjektif yakınmalara dayalı olarak konulan klinik bir tanıdır. Bu amaçla en sık UHBSÇG minimal tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bunlar: 1) Bacakları hareket ettirme ihtiyacına neden olan rahatsızlık ve huzursuzluk hissi. 2) Semptomların istirahat esnasında başlaması veya artması. 3) Semptomların hareketle kısmen veya tamamen rahatlaması. 4) Semptomların sadece gece olması ya da gece daha şiddetli olmasıdır. Tanı bu 4 kriterin varlığı ile konulur.<sup>13</sup>

HBS görülen diyaliz hastalarında, yaşam kalitesinin azalmış ve mortalite riskinin artmış olması bu bozukluğun önemini artırmaktadır.<sup>14-16</sup> Çalışmamızda HBS'nin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarımızdaki sıklığı ve şiddeti ile HBS varlığı ve şiddetini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Araştırmamız Haziran 2007 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında Isparta il merkezindeki 2 diyaliz ünitesinde (Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Ünitesi ve Özel Gülbahçesi Diyaliz Merkezi) Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu iki merkezdeki toplam 131 hastadan (70 hemodiyaliz, 61 periton diyalizi hastası) dışlama kriterlerini ta-

şımayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile onayı alınan 48 hemodiyaliz ve 43 periton diyalizi hastası değerlendirildi. Üç aydan daha kısa süreli diyalize giren 9 hasta, 18 yaşın altında 2 hasta, morbid obez 5 hasta, akut enflamatuvar hastalığı olan 2 hasta, aktif psikiyatrik bozukluğu olan 3 hasta ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 21 hasta olmak üzere toplam 41 kişi çalışmaya alınmadı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar değerlerine dosyalarından ulaşıldı ve son 1 ay içerisindeki ölçümler esas alındı.

### HUZURSUZ BACAK SENDROMU TANISI

Her katılımcı HBS tanısı için UHBSÇG'nin minimal kriterlerinin varlığı açısından araştırıldı. Ayrıca tüm katılımcılar nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilip, HBS ile klinik olarak karışabilecek durumların (nöropatiler, radikülopati vb.) dışlandıktan sonra HBS tanısı konuldu. Böylece daha önce Cirignotta ve ark. ile Yüksel ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi, biz de HBS tanısı için nöroloji uzmanı tarafından değerlendirmeyi esas aldık.<sup>3,17</sup>

### HUZURSUZ BACAK SENDROMU ŞİDDETİ

HBS tanısı konan hastalarda "UHBSÇG-HBS Şiddet Ölçeği (HBS-ŞÖ)" ile HBS şiddeti belirlendi. Bu ölçek 10 sorudan oluşmaktadır. Her bir sorudaki HBS şiddet değerleri; yok (0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan), şiddetli (3 puan) ve çok şiddetli (4 puan) olarak derecelendirilir. Böylece skor aralığı 0-40 arasında değişen bir toplam skor elde edilir. Toplam skora göre; 1-10 puan: hafif, 11-20: orta, 21-30: şiddetli, 31-40 çok şiddetli derecede HBS olmak üzere gruplandırılır.<sup>18</sup> HBS şiddeti bu şekilde belirlendikten sonra hastalar, hafif-orta ve şiddetli-çok şiddetli olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

### SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Sosyodemografik özellikler olarak yaş, cinsiyet, diabetes mellitus ve aktüel hipertansiyon varlığı, aktüel eritropoetin (EPO) ve aktüel intravenöz demir kullanımı, sigara kullanımı, diyaliz süresi ve VKİ; laboratuvar bulguları olarak hemoglobin, serum kreatinini, serum albümini, C-reaktif protein

(CRP), kalsiyum fosfor çarpımı (CaxP), parathormon (PTH), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), serum ferritini ve Kt/V<sub>üre</sub> alındı. Çalışmanın yapıldığı merkezlerdeki CRP değerlerinin farklı olması nedeniyle, CRP sayısal değer olarak değil, negatif veya pozitif olma şeklinde kategorik veri olarak bildirildi. Bu sosyodemografik ve laboratuvar bulguları ile HBS ilişkisine bakılarak hemodiyaliz ile periton diyalizi hastaları karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar HBS olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve karşılaştırma yapıldı.

### DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dışlama kriterleri klinik olarak stabil olmama, 18 yaşın altında olma, 3 aydan daha kısa diyaliz süresi olması, akut enflamatuvar hastalık mevcudiyeti, morbid obezite bulunması (VKİ >40 kg/m<sup>2</sup>), alkol kullanma, aktif psikiyatrik bozukluk olması olarak belirlendi.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programıyla yapıldı. Bütün parametreler tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. HBS olan ve olmayan gruplar arasındaki sürekli parametrelerin karşılaştırılmasında t-test veya Mann-Whitney U testleri, kategorik parametrelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. HBS'li olma ile parametrelerin ilişkisine Spearman korelasyon analizi ile, HBS şiddeti ile diğer parametrelerin ilişkisine ise Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. HBS'li olma ve HBS şiddeti üzerine etkili bağımsız faktörler ise lojistik ve lineer regresyon analizleri ile araştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 91 hastanın ortalama yaşları 54.1 ± 13.7 yıl ve diyaliz süreleri 43.4 ± 31.4 ay idi. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri hipertansif nefropati (%33.0), diyabetik nefropati (%31.9), kronik glomerulonefrit (%12.1), kronik piyelonefrit (%4.4) ve polikistik böbrek, vaskülit, veziko-ürteral reflü gibi diğer hastalıklar (%13.1) idi. Beş (%5.5) hastada ise altta yatan hastalık bilinmiyor-

du. "Uluslararası HBS çalışma grubu" kriterlerine göre hastaların %20.9'unda (hemodiyaliz hastalarında %14.6, periton diyalizi hastalarında %27.9) nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildiğinde ise hastaların %30.8'inde (hemodiyaliz hastalarında %25, periton diyalizi hastalarında %37.2) HBS vardı. Biz HBS tanısı için nöroloji uzmanı tarafından değerlendirmeyi esas aldık. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldığında, periton diyalizi grubunda kadın hasta oranı, aktüel hipertansiyon sıklığı, VKİ, hemoglobin, kreatinin, albumin ve transferin saturasyonu anlamlı olarak daha yüksek (sırayla p= 0.001, p= 0.002, p= 0.002, p= 0.016, p= 0.044, p= 0.002 ve p= 0.001) TDBK, ferritin, aktüel EPO ve aktüel demir kullanımı ise daha düşüktü (sırayla p< 0.001, p= 0.002, p= 0.001 ve p= 0.001). Hastalarımızın %30.8'inde (hemodiyaliz hastalarında %25, periton diyalizi hastalarında %37.2) HBS mevcuttu ve her iki grup arasında HBS sıklığı açısından bir fark yoktu (Tablo 1).

Hastalar HBS olan ve olmayanlar olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında; VKİ, serum kreatinin değerleri ve aktüel hipertansiyon sıklığı HBS'li olanlarda anlamlı olarak daha yüksek idi (p= 0.013, p= 0.014, p= 0.006) (Tablo 2).

HBS olma ile diğer parametrelerin ilişkisine bakıldı. HBS'li olma ile; kreatinin (r<sup>s</sup>= 0.257 p= 0.014), VKİ (r<sup>s</sup>= 0.243 p= 0.020) ve aktüel HT varlığı (r<sup>s</sup>= 0.290 p= 0.005) ilişkili idi. Lojistik regresyon analizinde de; serum kreatinini, VKİ ve aktüel hipertansiyon varlığı HBS üzerine bağımsız etmenler olarak saptandı (Tablo 3).

HBS'li hastalarımızın %25'inde (hemodiyaliz hastalarının %41.6'sında, periton hastalarımızın %12.5'inde) şiddetli-çok şiddetli HBS mevcuttu. HBS şiddeti açısından hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları benzerdi (Tablo 1). HBS şiddeti ile ilişkili olabilecek parametreleri belirlemek amacıyla; HBS-ŞÖ total skoru ile sosyodemografik özellikler ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki araştırıldı. Tek değişkenli analizde HBS şiddeti ile

**TABLO 1: Çalışma grubumuzun özellikleri\*.**

Değişkenler	Hemodiyaliz (n= 48)	Periton Diyalizi (n= 43)	p
Yaş (yıl)	56.6 ± 12.5	51.2 ± 14.2	0.056
Kadın no. (%) <sup>a</sup>	8 (16.7)	22 (51.2)	<b>0.001</b>
<b>HBS</b>			
HBS no. (%) <sup>a</sup>	12 (25)	16 (37.2)	0.258
HBS-ŞDÖ toplam skoru <sup>b</sup>	16.5 ± 7.7	14.1 ± 4.0	0.121
Hafif-orta HBS no. (%) <sup>a</sup>	7 (58.3)	14 (87.5)	0.103
Şiddetli-çok şiddetli HBS no. (%) <sup>a</sup>	5 (41.7)	2 (12.5)	
UHBSÇG anketine göre HBS tanısı <sup>a</sup>	7 (14.6)	12 (27.9)	0.121
Diyaliz süresi (ay)	40.0 ± 30.5	47.0 ± 31.7	0.279
Diabetes no. (%) <sup>a</sup>	17 (35.4)	12 (26.6)	0.381
Aktüel hipertansiyon <sup>a</sup>	10 (20.8)	23 (53.4)	<b>0.005</b>
Ca antagonisti kullanımı <sup>a</sup>	6 (12.5)	11 (25.5)	0.178
Aktüel EPO kullanımı <sup>a</sup>	35 (72.9)	16 (37.2)	<b>0.001</b>
Aktüel demir kullanımı <sup>a</sup>	37 (77.1)	18 (41.9)	<b>0.001</b>
Sigara kullanımı <sup>a</sup>	7 (14.5)	2 (4.6)	0.164
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 4.5	27.7 ± 5.0	<b>0.002</b>
Kt/Vüre	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.5	
Hemoglobin (g/dL)	10.5 ± 1.6	11.3 ± 1.4	<b>0.016</b>
Kreatinin (mg/dL)	8.3 ± 2.4	9.5 ± 2.9	<b>0.044</b>
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.3	3.9 ± 0.4	<b>0.002</b>
CRP negatifliği no. (%) <sup>a</sup>	33 (68.8)	32 (74.4)	0.552
Serum demiri	73.0 ± 29.8	65.2 ± 26.8	0.188
TDBK	209.1 ± 43.1	120.6 ± 48.5	<b>&lt;0.001</b>
Tr. saturasyonu (%) <sup>b</sup>	30 ± 12	60 ± 32	<b>0.001</b>
Ferritin (ng/dL)	789.0 ± 495	517 ± 258	<b>0.002</b>
CaxP	47.0 ± 12.4	45.2 ± 14.9	0.553
iPTH (pg/mL)	325 ± 219	411 ± 429	0.203

HBS: Huzursuz bacak sendromu, HBS-ŞDÖ: HBS Şiddet Ölçeği, UHBSÇG: Uluslararası HBS Çalışma Grubu, EPO: Eritropoetin, VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, CaxP: Kalsiyum fosfor çarpımı, iPTH: intak parathormon

\* Aksi bildirilmediği sürece veriler (ortalama ± standart sapma) olarak bildirildi ve karşılaştırma için Student t-testi kullanıldı

<sup>a</sup> Veriler n(%) olarak gösterildi ve karşılaştırma için ki-kare testi kullanıldı.

<sup>b</sup> Verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

yaş ve serum ferritin düzeyi arasında zayıf olmakla birlikte anlamlı bir ilişki (sırayla  $r = 0.393$ ,  $p = 0.039$  ve  $r = 0.392$ ,  $p = 0.039$ ) gözlemlendi. Yaş ve serum ferritin düzeyi arttıkça HBS şiddeti artmaktaydı. Lineer regresyon analizinde de yine; yaş ve serum ferritin düzeyi, HBS şiddeti üzerine bağımsız etmenler olarak saptandı (Şekil 1 ve 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, HBS varlığının serum kreatinini, VKİ ve aktüel hipertansiyon ile ilişkili olmasıdır. Hastalarımızın %30.8'inde HBS tespit edildi. HBS normal popülasyonda %3.5-10

sıklıkta görülmektedir.<sup>19-21</sup> Diyaliz hastalarında UHBSÇG kriterlerine göre yapılan çalışmalarda ise sıklığı % 6.6 ile %62 arasında değişmektedir.<sup>6,8-11</sup> Çölbay ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada ise, hemodiyaliz hastalarında HBS sıklığını %45.3 olarak bulmuşlardır.<sup>22</sup> Sonuçlardaki bu değişkenlik irksal farklılıklar ile açıklanmıştır.<sup>12</sup> Ancak yapılan bu çalışmaların çoğunda HBS tanısı, UHBSÇG kriterlerine göre konulmuştur. Crignotta ve ark. ile Yüksel ve ark.nın yaptıkları ve HBS tanısı için altın standart olarak nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmenin kabul edildiği 2 çalışmada, bu anketin diyaliz hastalarında duyarlılığının ve

**TABLO 2:** Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayanların özellikleri\*.

Değişkenler	HBS Olan (n= 28)	HBS Olmayan (n= 63)	p
Yaş (yıl)	54.0 ± 10.9	54.1 ± 14.9	0.960
Kadın no. (%) <sup>a</sup>	7 (25.0)	23 (36.5)	0.203
Diyaliz tipi			
Hemodiyaliz	12 (42.9)	36 (57.1)	0.151
Periton Diyalizi	16 (57.1)	27 (42.9)	
Diyaliz süresi (ay)	46.7 ± 33.0	41.9 ± 30.7	0.507
Diyabet no. (%) <sup>a</sup>	12 (42.9)	16 (25.4)	0.079
Aktüel hipertansiyon <sup>a</sup>	16 (57.1)	17 (27.0)	<b>0.006</b>
Ca antagonisti kullanımı <sup>a</sup>	7 (25.0)	11 (17.5)	0.237
Aktüel EPO kullanımı <sup>a</sup>	15 (53.6)	36 (57.1)	0.464
Aktüel demir kullanımı <sup>a</sup>	17 (60.7)	38 (60.3)	0.580
Sigara kullanımı <sup>a</sup>	4 (14.3)	5 (7.9)	0.281
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 5.6	24.8 ± 4.4	<b>0.013</b>
● Diyaliz yeterliliği <sup>a</sup>	20 (71.4)	50 (79.4)	0.284
Hemoglobin (g/dL)	10.9 ± 1.5	10.8 ± 1.6	0.803
Kreatinin (mg/dL)	9.9 ± 2.8	8.4 ± 2.5	<b>0.014</b>
Albümin (g/dL)	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.4	0.510
CRP negatifliği no. (%) <sup>a</sup>	19 (67.9)	46 (73.4)	0.400
Serum demiri	68.1 ± 28.0	69.8 ± 28.9	0.794
TDBK	162.9 ± 67.7	167.8 ± 62.3	0.741
Tr. satürasyonu (%) <sup>b</sup>	47.8 ± 29.4	107.1 ± 47.6	0.653
Ferritin (ng/dL)	546.0 ± 277.5	720.0 ± 466.7	0.071
CaxP	47.6 ± 15.1	45.6 ± 13.2	0.517
iPTH (pg/mL)	335.7 ± 276.7	388.5 ± 373.8	0.507

EPO: Eritropoetin, VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, CaxP: Kalsiyum fosfor çarpımı, iPTH: İntak parathormon

\* Aksi bildirilmediği sürece veriler (ortalama ± standart sapma) olarak bildirildi ve karşılaştırma için Student t-testi kullanıldı.

<sup>a</sup> Veriler n(%) olarak gösterildi ve karşılaştırma için ki-kare testi kullanıldı.

<sup>b</sup> Verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

● HD hastaları için  $Kt/V_{ure}$  > 1.2, PD hastaları için  $Kt/V_{ure}$  > 1.7.

**TABLO 3:** HBS varlığı üzerine etkili faktörler için lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	B	Standart hata	Exp (B)	%95 GA	p
Kreatinin	0.188	0.095	1.206	1.002-1.453	0.048
VKİ	0.122	0.054	1.129	1.015-1.256	0.025
Aktüel hipertansiyon	1.296	0.516	3.656	1.330-10.052	0.012

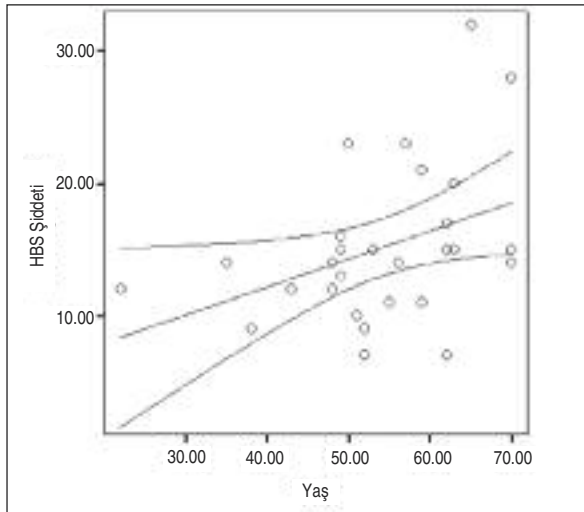
VKİ: Vücut kitle indeksi

Bağımlı değişken: HBS varlığı. Bağımsız değişkenler: Kreatinin, VKİ ve aktüel hipertansiyon.

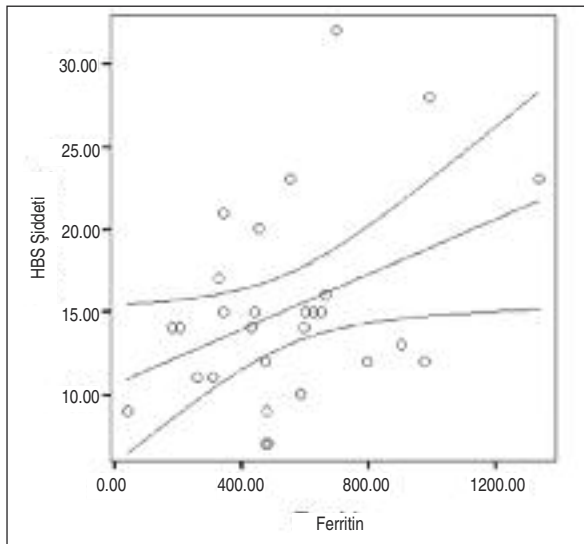
özgüllüğünün düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>3,17</sup> Bundan dolayı, nörolojik değerlendirmeye dayanmayan çalışmalarda saptanan HBS sıklığı gerçek değerleri yansıtmıyor olabilir. Bizim çalışmamızda UHBSÇG kriterlerine göre hastalarımızın %20.9'unda HBS varken, nöroloji uzmanının değerlendirmesine göre %30.8'inde HBS vardı. Daha

önce hemodiyaliz hastalarında yapılan ve HBS tanısının nöroloji uzmanı tarafından konulduğu 2 çalışmada da HBS sıklığı %33.3 ve %22.9 olarak bulunmuştu.<sup>3,17</sup> Çalışmamızda saptanan HBS sıklığı bu çalışmalarda bildirilen sonuçlarla paralel idi.

Hasta grubumuzda diyaliz modalitesinin HBS sıklığına ve şiddetine etkisi yoktu. Unruh ve ark.



ŞEKİL 1: HBS şiddeti ve yaş arasındaki ilişki ( $r=0.393$ ,  $p=0.039$ ). Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.



ŞEKİL 2: HBS şiddeti ve ferritin arasındaki ilişki ( $r=0.392$ ,  $p=0.039$ ). Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

da 669 hemodiyaliz ve 225 periton diyalizi hastasında yaptıkları çalışmada, her iki grup arasında HBS sıklığı ve şiddeti açısından bir fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir.<sup>14</sup> De Vecchi ve ark.nın uyku bozuklukları açısından karşılaştırdıkları 87 hemodiyaliz ile 84 periton diyalizi hastası, HBS sıklığı ve şiddeti açısından benzerdi.<sup>23</sup> Bulgulara bakarak, diyaliz modalitesinin HBS varlığı ve şiddetini etkilemediği söylenebilir.

Hastalarımızda HBS varlığı ile serum kreatinini, VKİ ve aktüel hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki vardı. Şu ana kadar yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmada primer HBS ile VKİ arasında ilişki gösterilmişti.<sup>20,21</sup> Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise, üremik HBS ile vücut ağırlığı arasında ilişki bildirilmişti.<sup>10</sup> Mevcut çalışmalar incelendiğinde, üremik HBS ile VKİ arasında saptadığımız bu ilişki ilk olma özelliği taşımaktadır. VKİ arttıkça HBS varlığının artmasının sebebi; obez hastaların daha hareketsiz olması ve ekstremitelerin aşırı ağırlığa maruz kalması sonucu periferik dolaşımın bozulması, dokularda laktik asit ve oksidatif stresin artışı olabilir.

HBS'li hastalarımızda serum kreatinin değeri HBS olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Daha önce Nikic ve ark. ile Walker ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmalarda bu ilişkiyi göstermişlerdi.<sup>7,24</sup> Ancak her iki çalışmada da kreatinin yüksekliği serum üre veya BUN yüksekliği ile birlikte idi. Nikic ve ark.nın yaptıkları çalışmada bu bulguların yanında  $Kt/V_{üre}$  değeri HBS'li hastalarda daha düşüktü.<sup>7</sup> Dolayısıyla kreatinin değerindeki bu yükseklik muhtemelen diyaliz yetersizliği ile ilişkiliydi. Bunun yanında hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda serum kreatinini ile üremik HBS arasında bir ilişki gözlenmedi.<sup>15,25-27</sup> Bizim HBS olan ve olmayan hastalarımızda diyaliz yeterliliği açısından fark olmaması, bir kas yıkım ürünü olan serum kreatinin yüksekliğinin VKİ artışı ile ilişkili olabileceği ve bir önceki paragrafta tartıştığımız gibi, VKİ artışı ile ilgili mekanizmaların HBS varlığını etkileyebileceğini söyleyebiliriz.

Hastalarımızda HBS varlığı ile aktüel hipertansiyon arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve üremik HBS ile hipertansiyon arasındaki bu ilişki, ilk olma özelliği taşımaktadır. Primer HBS ile hipertansiyon arasındaki ilişkili çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>21,28,29</sup> Ancak yapılan bazı çalışmalarda da primer HBS ile hipertansiyon arasında bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>19,30-32</sup> Espinar ve ark.nın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada, esansiyel hipertansiyonda uykuda periyodik bacak hareketlerinin daha sık görüldüğü ve hipertansiyonun şiddeti ile doğru orantılı olarak

arttığı bildirilmiştir.<sup>33</sup> Bunun yanında, Lusardi ve ark. uyku bölünmesinin, Muentner ve ark. ise uyku kısıtlamasının kan basıncında yükselmeye neden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>34,35</sup> Tüm bu bulgulardan yola çıkarak, hipertansiyonun HBS varlığını etkilemekten ziyade, HBS ile ilişkili uyku bozukluklarının hipertansiyon gelişimini artırdığını söyleyebiliriz.

HBS'li diyaliz hastalarımızın %25'inde (HBS'li hemodiyaliz hastalarında %41.6, HBS'li periton diyalizi hastalarında %12.5) şiddetli-çok şiddetli HBS mevcuttu. Diyaliz hastalarında HBS şiddetinin HBS-ŞÖ ile araştırıldığı yalnızca birkaç çalışma vardır. Hogg ve ark. "HBS-ŞÖ" kullanarak yaptıkları bir toplum çalışmasında idiyopatik HBS'lilerde şiddetli-çok şiddetli HBS sıklığını %21.6 olarak bulmuşlardır.<sup>30</sup> Merlino ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, HBS'li diyaliz hastalarının %47.5'inde şiddetli-çok şiddetli HBS olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup> Miranda ve ark. normal popülasyon ile hemodiyaliz hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada, normal popülasyondaki HBS'li hastaların %15'inde, HBS'li hemodiyaliz hastalarının %60'ında şiddetli HBS tespit edilmişti.<sup>9</sup> Yine Enomoto ve ark.'nın idiyopatik ve üremik HBS'li hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, üremik HBS'nin daha hızlı ilerlediği ve daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir.<sup>37</sup> Bizim HBS şiddetini karşılaştırabileceğimiz kontrol grubumuz yoktu. Bunu çalışmamızın bir limitasyonu olarak kabul edebiliriz.

HBS olan hastalarımızda, HBS şiddeti ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardı. HBS olan ve olmayan hastalarımızın CRP değerleri arasında fark olmamasından dolayı, bu ferritin değerlerinin normal depo demir değerlerini yansıttığını düşünüyoruz. Bu bulgunun aksine, O'Keefe ve ark. ile Sun ve ark.'nın idiyopatik HBS'li hastalarda yaptıkları çalışmalarda, ferritin düzeyleri normal sınırlarda olsa bile, HBS şiddeti ile serum ferritin düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> O'Keefe ve ark. demir tedavisi ile HBS semptomlarının azaldığını da bildirmişlerdir.<sup>38</sup> Borreguero ve ark. idiyopatik HBS'li hastalarda HBS-ŞÖ total skoru ile objektif şiddet ölçüm skorlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, HBS-ŞÖ total skoru ile serum ferritin düzeyi arasında bir ilişki

bulmamalarına rağmen, HBS şiddetinin bir göstergesi olan Periodic Leg Movement of Wakefulness in polysomnography (PSG-PLMW) ile ferritin arasındaki pozitif ilişkiyi göstermişlerdi.<sup>40</sup> HBS şiddeti ile serum ferritin düzeyi arasındaki bu ilişki, intravenöz demir tedavisinde çok hassas davranmamız gerektiğini göstermektedir. İntravenöz demir tedavisi yetersiz yapıldığında anemi gelişmekte ve anemi de HBS varlığını etkilemektedir. Öte yandan intravenöz demir tedavisi oksidatif stresi artırmaktadır.<sup>41-44</sup> Parkinson hastalığında olası fizyopatolojik mekanizmalardan bir basamakta, substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona yol açan demirin rol oynadığı oksidatif streştir.<sup>45</sup> Benzer şekilde, yüksek doz intravenöz demir oksidatif stres üzerinden HBS şiddetini etkiliyor olabilir.

HBS olan hastalarımızın yaşı arttıkça HBS şiddeti artmaktaydı. HBS şiddeti ile yaş arasındaki ilişki az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Merlino ve ark.'nın hemodiyaliz ve hemodiyafiltrasyon hastalarında, Borreguero ve ark.'nın ise idiyopatik HBS'lilerde yaptıkları çalışmalarda; HBS-ŞÖ total skoru ile yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır.<sup>36,40</sup> Ancak Unruh ve ark. CHEQ semptom skalası (CHOICE Health Experience Questionnaire) kullanılarak diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, 45 yaşın altındaki HBS'li hastalarda, şiddetli-çok şiddetli HBS'nin daha sık olduğunu bildirmişlerdir. (45 yaşın altında %21.6, 45 yaşın üzerinde %13.2).<sup>14</sup> Ancak bizim hastalarımızdan sadece 4'ü 45 yaşın atındaydı. Yaşlı hastalarda artan komorbidite nedeniyle tanı konmasında zorluklar olmakta ve tanı atlanabilmektedir. Yaş arttıkça HBS şiddetinin artması, yaşla birlikte artan aterosklerozun yol açtığı periferik vasküler hastalığa veya yaşla birlikte nöron sayısındaki azalmaya bağlı olabilir.

Hastalarımızın hemoglobin ve demir değerleri ile HBS arasında bir ilişki saptanmadı. Diyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise anemi ile HBS arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>27,46</sup> Aneminin eritropoetin ve intravenöz demir tedavisi ile düzeltilmesinin HBS semptomlarını geriletmediği de gösterildi.<sup>46,47</sup> Ancak yapılan birçok çalışmada HBS ile anemi ve demir eksikliği arasındaki bu ilişki gösterilemedi.<sup>9,14,26,48</sup> Diyaliz hastalarında rutin olarak

yüksek doz intravenöz demir ve EPO kullanılmasının, beklenen bu ilişkinin ortaya çıkarılmamasının sebebi olabileceği araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.<sup>49</sup> İntravenöz demir tedavisinin rutin olarak kullanılmadığı renal transplantlı hastalarda, demir eksikliğinin HBS için önemli bir bağımsız faktör olması da bu bulguyu desteklemektedir.<sup>23</sup> Periferik demir depolarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin beyin demirini doğru yansıtmayabileceği ve HBS'nin periferik değil de beyin demiri ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Hemodiyaliz hastalarında Telarovic ve ark. tarafından yapılan çalışmanın yeni açıklanan ön raporunda, kalsiyum antagonisti kullanımı ile üremik HBS'nin ilişkili olduğu açıklandı.<sup>51</sup> Bu bulgunun ilk

olduğu ve yeni yapılacak çalışmalarda araştırılması gerektiği belirtilmekteydi. Ancak bizim HBS olan ve olmayan hastalarımız arasında kalsiyum antagonisti kullanımı açısından fark yoktu. Dolayısıyla bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; HBS üremik hastalarda oldukça sık görülmektedir. Diyaliz tipi, HBS sıklığı ve şiddetini etkilemiyor görünmektedir. Üremik HBS varlığında, HBS varlığı ve şiddetini etkileyen faktörler; serum kreatinini, serum ferritini, VKİ ve hipertansiyona olarak saptanmıştır. Düzeltilebilir olan bu faktörlere yönelik yaklaşımlar, HBS tedavisinde yeni pencereler açabilir. Ayrıca oksidatif stres ile HBS ilişkisinin araştırılması, HBS etiopatogenezinin anlaşılmasında yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Aksu M. [Restless legs syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(26):44-7.
- Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C, Oertel WH. Restless legs syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;7(1):21-5.
- Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R, Buzzi G. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):302-6.
- Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, Brown JB, Rice ML, Hyde PR, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2323-9.
- Comella CL. Restless legs syndrome: treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002;58(4 Suppl 1):S87-92.
- Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003;4(2):143-6.
- Nikić PM, Andrić BR, Stojanović-Stanojević M, Dorđević V, Petrović D, Stojimirović BB. [Restless legs syndrome prevalence in patients on chronic hemodialysis in central Serbia] *Vojnosanit Pregl* 2007;64(2):129-34.
- Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 2006;66(6):440-6.
- Miranda M, Araya F, Castillo JL, Durán C, González F, Arís L. [Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients] *Rev Med Chil* 2001;129(2):179-86.
- Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C, Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101(3):c155-60.
- Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, et al. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):783-8.
- Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med* 2002;3(6):497-500.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10(5):634-42.
- Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):900-9.
- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):372-8.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1052-60.
- Yüksel S, Colbay M, Yaman M, Uslan I, Acartürk G, Karaman O. Evaluation of the diagnostic criteria of restless legs syndrome in hemodialysis patients. *Eur J Gen Med* 2007;4:145-8.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4(2):121-32.
- 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(II):1562-9.
- Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2137-41.
- Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53(1):547-54.
- Çölbay M, Yüksel Ş, Acartürk G, Uslan İ, Karaman Ö. [Sleep quality in hemodialysis patients with restless leg syndrome]. *Genel Tip Derg* 2007;17(1):35-41.
- De Vecchi A, Finazzi S, Padalino R, Santagostino T, Bottaro E, Roma E, et al. Sleep disorders in peritoneal and haemodialysis patients as assessed by a self-administered questionnaire. *Int J Artif Organs* 2000;23(4):237-42.
- Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):751-6.



25. Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IE. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):723-7.
26. Collado-Seidel V, Kohlen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):324-8.
27. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):833-9.
28. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16(6):1159-63.
29. Oboler SK, Prochazka AV, Meyer TJ. Leg symptoms in outpatient veterans. *West J Med* 1991;155(3):256-9.
30. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64(11):1920-4.
31. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;6(4):307-12.
32. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164(2):196-202.
33. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51(3):103-7.
34. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1996;9(5):503-5.
35. Muentner NK, Watenpaugh DE, Wasmund WL, Wasmund SL, Maxwell SA, Smith ML. Effect of sleep restriction on orthostatic cardiovascular control in humans. *J Appl Physiol* 2000;88(3):966-72.
36. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):184-90.
37. Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 2008;23(6):811-6.
38. O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200-3.
39. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21(4):371-7.
40. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Granizo JJ, Allen R. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5(6):561-5.
41. Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, Adachi M, Suenga A, Maruyama T, et al. Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66(2):841-8.
42. Yoshimura K, Nakano H, Yokoyama K, Nakayama M. High iron storage levels are associated with increased DNA oxidative injury in patients on regular hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2005;9(2):158-63.
43. Sezer MT, Akin H, Demir M, Erturk J, Aydin ZD, Savik E, et al. The effect of serum albumin level on iron-induced oxidative stress in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 2007;20(2):196-203.
44. Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, Nakano H, Yamamoto H, Yokoyama K, et al. Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(5):1407-12.
45. Olanow CW, Jenner P, Tatton NE, Tatton WG. Neurodegeneration and Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Williams Wilkins; 1998. p. 67-104.
46. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991;337(8756):1551.
47. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999;34(6):1089-95.
48. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(3):571-7.
49. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, 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* 2004;43(4):663-70.
50. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5(3):231-5.
51. Telarović S, Relja M, Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. A preliminary report. *Eur Neurol* 2007;58(3):166-9.