



Huzursuz Bacaklar Sendromunda 25 (OH) Vitamin D Düzeylerinin Hastalık Şiddeti ve Uyku Kalitesi ile Olan İlişkisi

The Relationship Between 25 (OH) Vitamin D Level and the Severity of Disease and Sleep Quality in Restless Legs Syndrome

Arife Çimen Atalar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bireyin fiziksel sağlığı, duyu durumu ve hayat kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan ve toplumda sık rastlanan sensorimotor özellikte kronik nörolojik bir hareket bozukluğudur. HBS patofizyolojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, genetik alt yapının yanı sıra demir metabolizması bozuklukları ve dopaminerjik disfonksiyon sorumlu tutulmakta ve son zamanlarda vitamin D eksikliğinin de hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğu iddia edilmektedir. Bu çalışmada, idiyopatik HBS tanısı alan hastalarda, bir vitamin D metaboliti olan 25 (OH) vitamin D düzeylerinin HBS şiddeti ve bireylerdeki uyku kalitesi ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Nöroloji Polikliniği'ne Eylül 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında başvurmuş, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu çalışma grubu tanı kriterlerine göre HBS tanısı almış, 18-75 yaş arası 152 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu vitamin D değeri düşük (<20 ng/mL) ve normal (>20 ng/mL) olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki gruba HBS şiddetinin belirlenebilmesi amacıyla Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddeti Değerlendirme Skalası ve subjektif uyku kalitelerinin belirlenebilmesi amacıyla Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PQI) uygulandı. Gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 152 hastanın 89'u 25 (OH) vitamin D değeri düşük grup (grup 1) ve 63'ü 25 (OH) vitamin D değeri normal (grup 2) olan gruba dahildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup 1 ve 2 arasında üst ekstremitte tutulum oranları, ferritin değerleri, PQI skorları ve HBS şiddetini gösteren IRLS skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız 25 (OH) vitamin D eksikliği olan hastalarda HBS şiddetinin daha fazla olduğunu ve uyku kalitesinin belirgin derecede bozulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacaklar sendromu, uyku kalitesi, vitamin D

Abstract

Objective: Restless legs syndrome (RLS) is a common chronic sensory-motor neurologic disease with serious disabling effects on affected individuals' physical and emotional health and quality of life. The underlying pathophysiology of the disease is not clear but iron metabolism disorders and dopaminergic dysfunction along with a genetic predisposition are blamed, and recently vitamin D deficiency was considered to play an important role in RLS. In this study, we aimed to investigate the relationship of concentrations of a vitamin D metabolite, 25 (OH) vitamin D, with RLS severity and quality of sleep.

Materials and Methods: We enrolled 152 patients aged between 18 and 75 years who were referred to our general neurology outpatient clinic in Istanbul Training and Research Hospital, and diagnosed with RLS according to the International Restless Legs Syndrome Study Group diagnostic criteria, between September 2016 and September 2018. The patients were classified as the vitamin D deficiency group (<20 ng/mL, group 1) and normal vitamin D group (>20 ng/mL, group 2). Both groups were evaluated for their RLS severity index and Pittsburgh Sleep Quality Index (PQI). Both groups are compared statistically.

Results: Of the 152 patients, 89 patients had low vitamin D concentrations (<20 ng/mL) (group 1) and 63 had normal vitamin D concentrations (>20 ng/mL) (group 2). There was no significant difference in terms of age, sex, body mass index, and cigarette consumption ($p>0.05$). There were significant differences between the two groups in terms of upper extremity involvement, ferritin concentrations, PQI, and RLS severity scores ($p<0.05$).

Conclusion: The present study demonstrated that patients who are vitamin D deficient might have more severe RLS symptoms and an impaired quality of sleep compared with other patients with RLS.

Keywords: Restless legs syndrome, sleep quality, vitamin D

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Arife Çimen Atalar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 459 60 00-6600 E-posta: cimenatarlar@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0328-9607

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bireyin fiziksel sağlığı, duyu durumu ve hayat kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etkileri olan ve toplumda sık rastlanan sensorimotor özellikle kronik nörolojik bir hareket bozukluğudur (1). Özellikle kadın popülasyonda ve ileri yaştaki hastalarda sık rastlanmakla birlikte her yaştaki popülasyonda görülebilir (2). Geniş çaplı, toplum temelli çalışmalarda, prevalansı %4-29 gibi oldukça değişken oranlarda bulunmasına karşın, çoğu zaman tanı atlanabilmekte veya hastalar yanlış tanı alabilmektedir (3). Klasik olarak alt ekstremitelerde, fakat zaman zaman üst ekstremitelerde ve gövdede de görülebilen, rahatsızlık uyandıran hisler ve duyumsamalar ile önüne geçilmez bir hareket ettirme arzusu şeklinde kendini gösterir (1,4). Semptomlar günün ilerleyen saatlerinde ve istirahat halinde iken kötüleşme eğilimindedir ve hastalar tipik olarak hareket ile semptomlarda rahatlatma tarif ederler (5).

HBS, etiyolojik olarak primer ve sekonder olarak sınıflanabilir. İdiyopatik HBS olarak da bilinen primer formu, altta genetik bir yatkınlığın olduğu düşünülen, erken başlangıçlı ve hayatın 2. dekadında pik yapan formudur. Tüm HBS olgularının yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır (6). Genetik faktörlerin rolü iyi bilinmesine karşın sorumlu genler halen tam olarak belirlenememiştir ve multifaktöriyel bir genetik alt yapısının olduğu düşünülmektedir (7). Sekonder tipte HBS, genellikle ileri yaşlarda başlayan, altta yatan gebelik, son dönem böbrek yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları, romatolojik hastalıklar, bazı ilaçlar, diabetes mellitus, Parkinson hastalığı ve benzer ekstrapiramidal sistem rahatsızlıkları ile multipl skleroz gibi birtakım tıbbi durumlara ikincil olarak ortaya çıkan formdur (8). HBS patofizyolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte, temel olarak genetik alt yapının yanı sıra demir metabolizması bozuklukları ve dopaminerjik disfonksiyon sorumlu tutulmakta ve özellikle son zamanlarda birtakım nörotransmitterlerin rolü ve vitamin D eksikliğinin de hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğu iddia edilmektedir. (7).

Vitamin D, kas-iskelet sistemi fonksiyonlarının yanı sıra glukoz metabolizması, kardiyovasküler sistem, immünolojik sistem ve dopaminerjik sistem fonksiyonlarının sürdürülmesinde efektif rol üstlenen bir prohormondur (9). Özellikle dopaminerjik yolların regülasyonunda ve beyin dopamin seviyelerinin yükselmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Düşük vitamin D düzeylerinin Parkinson hastalığı, multipl skleroz, demans, depresyon gibi birtakım nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rolü olabileceğine dair literatürde yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (10,11,12). Yakın tarihli birtakım çalışmalarda düşük vitamin D düzeylerinin dopaminerjik yollarda disfonksiyona neden olarak HBS oluşumuna yol açabileceği bildirilmiştir. Vitamin D takviyesinin bu hastalardaki semptomlarda gerilemeye neden olduğunun gösterilmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (13).

Bu çalışmada, idiyopatik HBS tanısı alan hastalarda, bir vitamin D metaboliti olan 25 (OH) vitamin D düzeylerinin HBS şiddeti ve bireylerdeki uyku kalitesi ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Nöroloji Polikliniğine, Eylül 2016 ile Eylül 2018 tarihleri arasında

başvurmuş ve Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tanı kriterlerine göre (4) HBS tanısı almış, 18-75 yaş arası 221 hasta değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların detaylı klinik sorgulama ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Sekonder HBS nedeni olabilecek altta yatan olası bir etiyolojik neden saptanan (kronik renal yetmezlik, osteoporoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gebelik gibi) veya yapılan sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografik incelemeleri polinöropati ile uyumlu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan 152 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan venöz kan örneği alınarak tam kan sayımı, alkalin fosfat (ALP), kalsiyum, fosfor, ferritin ve bir vitamin D metaboliti olan 25 (OH) vitamin D düzeyleri incelemeleri yapıldı. Hasta grubu kendi içerisinde 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre 25 (OH) vitamin D <20 ng/mL olanlar vitamin D düşük olan grup (grup 1) ve ≥20 ng/mL olanlar 25 (OH) vitamin D normal grup (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastalara HBS şiddetinin belirlenebilmesi amacıyla IRLSSG Şiddet skalası (14) ve subjektif uyku kalitelerinin belirlenebilmesi amacıyla Türkçe validasyon çalışması yapılmış olan Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PQI) uygulandı (15,16).

Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onayladı (Protokol no: 2011-KAEK-50).

Biokimyasal İncelemeler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan şeffaf cam biokimya tüpüne, tüm gece açlık sonrasında, venöz kan örneği (10 mL) alınarak santrifüj edildi ve -80 °C'de saklandı. Örnekler toplandıktan sonra serum kalsiyum, fosfor, ALP, ferritin değerleri ve uygun ELISA kiti yardımıyla 25 (OH) vitamin D değerleri aynı laboratuvarında ve uygun şartlarda analiz edildi. Vitamin D eksikliği <20 ng/mL olarak tanımlandı.

IRLSSG Hastalık Şiddeti Skalası

Tüm hastalara IRLSSG tarafından 2001 yılında hastalık şiddetinin belirlenebilmesi amacıyla geliştirilmiş olan 10 soruluk IRLSSG hastalık şiddeti değerlendirme ölçeği uygulandı (14). Bu skala hastalığın klasik belirtilerini içeren sorulardan oluşturulmuş olup, her bir soru 0-4 arası derecelendirilen yanıtlardan oluşmaktadır. 0-10 arası puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan belirgin ve 31-40 puan ağır şiddette HBS şeklinde sınıflandırılır.

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

Ağargün ve ark. (16) tarafından 1996'da Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, subjektif olarak uyku kalitesinin ölçümünde sık tercih edilen bir ölçektir. Toplam 7 başlıktan ve 19 sorudan oluşur ve subjektif uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, uyku etkinliği, uykuda bozulma, uyku ilacı kullanımı ve uykunun gündelik aktiviteler üzerine olan etkisini ölçmeyi amaçlar. Her bir soru 0-3 arası değerlendirilir. Ardından 7 başlıktaki elde edilen puanlar toplanarak ölçek skorlanır. Toplam skor 0-21 arasında değişir. Beş puan ve üzeri değerler uyku kalitesinde bozulmayı gösterir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. 25

(OH) vitamin D düzeyleri düşük (grup 1) ve normal olan (grup 2) gruplararası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için uygunluk durumuna göre Student's t-test veya Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 152 hastanın 89'u 25 (OH) vitamin D değeri düşük olan gruba (grup 1) ve 63'ü 25 (OH) vitamin D değeri normal (grup 2) olan gruba dahildi. Grup 1 ve grup 2'de yer alan hastaların kadın/erkek sayıları sırasıyla 43 kadın (%48,3), 46 erkek (%51,6) ve 28 kadın (%44,4), 35 erkek (%55,5) şeklinde dağılmaktaydı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Tüm grubun yaş ortalaması $46,13 \pm 13,30$ yıl, ortalama hastalık süresi $27,02 \pm 14,99$ ay idi. IRLSSG skoru ortalaması $20,40 \pm 9,86$, PQI ortalaması $8,16 \pm 5$ olarak hesaplandı. Tablo 1'de, 25 (OH) vitamin D değeri düşük ve normal olan gruplar arasındaki parametrelere ait veriler özetlenmiştir.

Grup 1 ve 2 arasında üst ekstremitte tutulum oranları, ferritin değerleri, PQI skorları ve HBS şiddetini gösteren IRLSSG skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,01$).

Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu olarak, 25 (OH) vitamin D değerleri düşük olarak saptanan HBS hastalarında HBS şiddetini

gösteren IRLSSG skorlarının ve subjektif uyku kalitesi ölççeği olan PQI değerlerinin, 25 (OH) vitamin D değeri normal olan HBS'li gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu dolayısıyla bu hastalarda HBS semptomlarının daha belirgin olduğu ve şiddetli seyrettiğini, ayrıca uyku kalitesinin belirgin düzeyde daha bozuk olduğunu gördük ($p < 0,01$). Bu hastalarda ayrıca ferritin değerleri daha düşük ($p < 0,05$), üst ekstremitede tutulum oranlarını daha yüksek ($p = 0,047$) ve hastalık süresini daha kısa olarak tespit ettik ($p = 0,02$).

HBS patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen mekanizmalar arasında dopamin disfonksiyonu ve demir eksikliği yapılmış çalışmalarda öne çıkmaktadır (17,18). Yakın zamanda yapılmış olan flor-18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi çalışmalarında, düşük endojen dopamin düzeylerine yanıt olarak dopamin reseptörlerinde up-regülasyon meydana geldiği ve bunun HBS hastalarında hipoaktif dopaminerjik nörotransmisyonu gösterdiği iddia edilmektedir (19). HBS hastalarında putamen ve substantia nigra dopamin düzeylerinin değişime uğradığını gösteren çalışmalar da bu hipotezi destekler niteliktedir (20). Ek olarak, HBS tedavisinde kullanılmakta olan dopamin agonistlerinin, semptomlarda rahatlamaya yol açıyor olduğu da son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir (21).

Vitamin D, dopaminerjik sistem fonksiyonlarının devamında önemli rol oynayan bir prohormon olmakla birlikte vitamin D'nin HBS patofizyolojisindeki rolü halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (22). Vitamin D'ye spesifik reseptörlerin beyinde nöronal ve glial dokuda bulunduğu yönünde veriler bulunmakta ve vitamin D'nin beyin glutatyon

Tablo 1. 25 (OH) vitamin D düşük (grup 1) ve normal (grup 2) arası demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=89)	Grup 2 (n=63)	p değeri
Yaş (yıl)	45,29±13,50**	47,33±13,03	0,314
Cinsiyet			
Kadın (n/%)	43 (%48,3)	28 (%44,4)	0,742
Erkek (n/%)	46 (%51,7)	35 (%55,6)	
Hastalık süresi (ay)	27,11±14,30	31,12±15,09	0,02*
Üst ekstremitte tutulumu			
Var (n/%)	29 (%32,6)	12 (%19)	0,047*
Yok (n/%)	60 (%67,4)	51 (%81)	
IRLSSG skoru	27,24±6,50	10,73±3,84	<0,01*
Pittsburgh skoru	11,64±3,36	3,25±1,25	<0,01*
25 (OH) vitamin D (ng/mL)	14,82±2,70	31,80±4,68	<0,01*
Ferritin (ng/mL)	24,19±8,88	54,57±9,75	<0,05*
ALP (IU/L)	73,65±10,29	78,82±10,58	0,180
Kalsiyum (mg/dL)	8,77±0,44	8,46±0,82	0,260
VKİ (kg/m ²)	27,45±4,24	27,82±4,49	0,604
Sigara			
Var (n/%)	30 (%33,71)	22 (%24,71)	0,877
Yok (n/%)	59 (%66,29)	41 (46,06)	

* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.
 **Veriler ortalama \pm standart sapma cinsinden belirtilmiştir.
 VKİ: Vücut kitle indeksi, ALP: Alkalen fosfataz, IRLSSG: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu

düzeylerinde artışa yol açarak nöronlarda detoksifikasyon etkisine yol açtığı düşünülmektedir (23). Ayrıca vitamin D'nin nigrostriatal dopaminerjik yolları etkilemek suretiyle dopamin ve dopamin metabolitlerinin artışına yol açtığı ve bu yolla nöroprotektif etki gösterdiği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13). Dolayısıyla vitamin D ve metabolitlerinin eksikliğinin dopaminerjik disfonksiyona ve bunun sonucunda HBS oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (5). Yine yapılmış olan çalışmalarda HBS hastalarının beyin omurilik sıvılarında, vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonlarının artmış bulunması da vitamin D'nin hastalık oluşumundaki rolünü desteklemektedir (24). Wali ve ark.'nın (13) 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada vitamin D eksikliği olan primer HBS tanılı 12 hastaya 3-8 ay arası sürelerle vitamin D3 tedavisi verilmiş ve tedavi öncesi ile sonrası arasındaki HBS şiddeti karşılaştırılmıştır. HBS şiddetinin tedavi öncesi değerlere kıyasla (IRLSSG 26), tedavi sonrasında belirgin derecede gerilediği (IRLSSG 10) ($p=0,002$) gösterilmiştir. Yine Balaban ve ark.'nın (8) 36 hasta üzerinde yapmış olduğu bir başka çalışmada, özellikle kadın hastalarda 25 (OH) vitamin D düzeylerinin, hastalık şiddeti ile negatif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ($p=0,01$). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde 25 (OH) vitamin D düzeyi normal ve düşük olan hastalar arasında HBS şiddeti karşılaştırıldığında 25 (OH) vitamin D düşük grupta IRLSSG skorları belirgin derecede yüksek dolayısıyla hastalık şiddeti çok daha belirgin olarak artmış bulundu.

HBS olan hastalarda hastalık semptomlarının ciddi uyku düzeni bozuklukları ve buna bağlı hayat kalitesinde ciddi bozulmalara yol açabileceği, daha önce yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir (25). Bir hemodiyaliz merkezinde 317 hasta üzerinde yapılmış olan 2017 tarihli bir çalışmada, hastaların 244'ünde (%77) HBS tespit edilmiş ve bunların %15,6'sında depresyon ve uyku kalitesinde bozulma olduğu ve hastalık şiddeti ile uyku bozukluğu arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (26). Yine bir başka yakın tarihli çalışmada, 232 kronik diyaliz hastasında uyku kalitesi araştırılmış ve PSQI skorlarının hastalık şiddeti ile korele olarak arttığı dolayısıyla hastalık şiddeti arttıkça uyku kalitesindeki bozulmanın belirginleştiği bildirilmiştir. Yazarlar, bu durumu demir homostazındaki bozukluk ve metabolik değişikliklerin yanı sıra dopaminerjik disfonksiyonla da açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir (27). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde özellikle 25 (OH) vitamin D eksikliği olan grupta uyku kalitesindeki bozulmanın belirgin olduğunu ve hastalık şiddeti ile doğru orantılı olduğunu gördük ve bu durumun vitamin D eksikliği olan hastalarda dopaminerjik disfonksiyonun bir yansıması olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın bir diğer sonucu grup 1'de ferritin değerlerinin daha düşük bulunmasıydı. Ferritin düşüklüğü demir metabolizması bozukluğunun bir yansıması olup yapılan çalışmalarda HBS hastalarında santral sinir sistemi demir eksikliğinin hastalık oluşumunda rolü olduğu bildirilmektedir (28). Demir aynı zamanda tirozin hidroksilaz üzerinden dopamin üretim mekanizmasında bir kofaktör olarak fonksiyon gördüğünden dolayı demir eksikliğinin dopaminerjik disfonksiyona yol açabileceği ve HBS'yi şiddetlendirebileceği düşünülmektedir (29). Her iki gruptaki hastalar da HBS tanılı ve herhangi bir tedavi almayan hastalar olduğu için ferritin düşüklüğü her iki grup hasta

için de beklenebilir bir durumdu. Bizim çalışmamızda vitamin D düşük olan grupta ferritin değerlerinin diğer gruba kıyasla daha düşük bulunması, bu grupta hastalık şiddeti skorlarının vitamin D normal gruba göre daha yüksek çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda üst ekstremité tutulum oranlarının vitamin D deplase grupta belirgin olması, bu grupta hastalık şiddetinin diğer gruba oranla daha yüksek olması ve dolayısıyla hastalığın daha yaygın olması ile açıklanabilir. Hastalık şiddetinin belirgin olması bu hastalarda kötü uyku kalitesi ve hayat kalitesinde bozulmalara yol açtığından, hastaların daha erken hekime başvurabileceğini ve dolayısıyla hastalık sürelerinin daha kısa olarak tespit edilmiş olabileceğini düşündük.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, üçüncü basamak bir merkezin verilerini yansıtmaktadır, dolayısıyla popülasyonun tamamını yansıtmada yetersiz kalabilir. İkincisi, hastalarda 25 (OH) vitamin D replasman tedavisi verilerek HBS şiddeti ve uyku kalitesi üzerindeki olası prospektif değişikliklerin değerlendirilememiş olması çalışmamızın sonuçlarını sınırlamaktadır. Son olarak, hasta popülasyonumuzun hafif seyirli olgulardan çok üçüncü basamağa başvurmuş daha belirgin yakınmaları olan orta-ağır seyirli olgulardan seçilmiş olması çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız 25 (OH) vitamin D eksikliği olan hastalarda hastalık şiddetinin daha belirgin olduğunu ve hastaların uyku kalitesinde ciddi bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir. Hekimlerin HBS hastalarında etiyolojik araştırma yaparken vitamin D düzeylerini de ayırıcı tanıda değerlendirmesi ve düşük bulunan hastalarda takviye etme yoluna gitmesi hastalardaki semptomlarda rahatlama ve hayat kalitesinde artışa neden olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak prospektif ve vitamin D tedavisinin sonuçlarının da değerlendirilebileceği yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol no: 2011-KAEK-50).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Innes KE, Selve TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2012;16:309-339.
2. 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;164:196.

3. Chokroverty S. Editor's corner: restless leg syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. *Sleep Med* 2003;4:91-93.
4. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-873.
5. Oran M, Unsal C, Albayrak Y, et al. Possible association between vitamin D deficiency and restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;21:953-958.
6. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless Legs Syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007;28:37-46.
7. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martín E, et al. Latest perspectives in genetic risk factors for restless legs syndrome. *Eur Neurol Rev* 2013;90-96.
8. Balaban H, Yıldız ÖK, Çil G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in restless legs syndrome patients. *Sleep Medicine* 2012;13:953-957.
9. Ritu G, Ajay Gupta. Vitamin D Deficiency in India: Prevalence, Causalities and Interventions. *Nutrients* 2014;6:729-775.
10. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, et al. Vitamin D attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001;904:67-75.
11. Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S. Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(Suppl 1):12-19.
12. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, et al. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005;252(Suppl 1):67-71.
13. Wali S, Shukr A, Boudal A, Alsaiani A, Krayem A. The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep Breath* 2015;19(Suppl 2):579-583.
14. Hening WA, Walters AS, Rosen R. The International RLS Group Rating Scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56(Suppl 3):A4.
15. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
16. Ağargün MY, Kara H, Anlar O, ve ark. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Turk Psikiyatri Derg* 1996;7:107-111.
17. Heldenberg D, Tenenbaum G, Weisman Y. Effect of iron on serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr* 1992;56(Suppl 3):533-536.
18. Oner P, Dirik EB, Taner Y, Caykoylu A, Anlar O. Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med* 2017; 213(Suppl 3):269-276.
19. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-2028.
20. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937.
21. Burke RA, Faulkner MA. Review of the treatment of restless legs syndrome: focus on gabapentin enacarbil. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;17(Suppl 4):147-156.
22. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65(Suppl 10):1348-1352.
23. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999;73:859-866.
24. Patton SM, Cho YW, Clardy TW, et al. Proteomic analysis of the cerebrospinal fluid of patients with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Fluids Barriers CNS. Fluids Barriers CNS* 2013;10:20.
25. Zucconi M, Manconi M. Sleep and quality of life in restless legs syndrome. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Streiner D (eds) *Sleep and quality of life in clinical medicine*. Humana Press, Totowa, NJ, 2008.
26. Örsal Ö, Ünsal A, Balcı-Alparslan G, Duru P. Restless Legs Syndrome and Sleep Quality in Patients on Hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2017;44(Suppl 2):167-176.
27. Kaya T, Acar BA, Sipahi S, et al. Relationships Between Malnutrition, Inflammation, Sleep Quality, and Restless Legs Syndrome in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2015;19(Suppl 5):497-502.
28. Trotti LM. Restless Legs Syndrome and Sleep-Related Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(Suppl 4):1005-1016.
29. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2014;15(Suppl 11):1288-1301.