

Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Huzursuz Bacaklar Sendromunun Araştırılması

Pınar UZUN USLU¹, Duygu ARSLAN MEHDİYEV¹, Gülgün UNCU¹,
Zeynep AYAS ÖZÖZEN¹, Yasemin DİNÇ², Aylin BİCAN DEMİR²

¹ Eskişehir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) en sık görülen uyku ile ilişkili hareket bozukluğudur. HBS, yaşam kalitesini bozan önemli uyku sonuçları olan sensorimotor bir hastalık olup özellikle dinlenme sırasında ortaya çıkar. HBS semptomlarının sistemik inflamasyona sekonder oluşabileceği ya da kötüleşebileceği bilinmektedir. Covid 19 enfeksiyonu da sistemik inflamasyon yanıtına yol açabilen bir durumdur. Covid-19 enfeksiyonunun uyku bozuklukları ile ilişkisine ilişkin yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak HBS ve covid-19 birlikteliğine ilişkin çalışmalar sınırlı olup bu araştırma ile literatüre katkıda bulunulmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 enfeksiyonu. Huzursuz bacak sendromu. Uyku bozukluğu.

Evaluation of Restless Legs Syndrome after Covid-19 Infection

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is the most common sleep-related movement disorder. RLS is a sensorimotor disease with important sleep consequences that impairs quality of life and occurs especially during rest. It is known that RLS symptoms may occur or worsen secondary to systemic inflammation. Covid 19 infection is also a condition that can lead to a systemic inflammatory response. There are many studies on the relationship of Covid-19 infection with sleep disorders. However, studies on the comorbidity of RLS and covid-19 are limited and it is aimed to contribute to the literature with this research.

Keywords: Covid-19 infection. Restless legs syndrome. Sleep disorders.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) özellikle gece istirahatate geçildiğinde bacaklarda bir rahatsızlık duygusu ve bacakları hareket ettirme isteğiyle karakterize bir hastalıktır. Bu durum direk verdiği rahatsızlığın dışında uykusuzluğa yol açabilir, uyku sırasında periyodik bacak hareketi olarak devam edip fragmente uykuya neden olabilir. Bu nedenle HBS çoğu zaman medikal tedavi gerektiren önemli bir uyku sorunudur. HBS'nin anksiyete, depresyon ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir¹. Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinde anksiyete bozukluğu ve depresyon artış

göstermiştir². Anksiyete ve depresyon; uyku hastalıklarına yol açmakta, uyku hastalıkları da anksiyete ve depresyonu artırmaktadır^{3,4}. Pandemi sürecinde de artan sedanter yaşam metabolik hastalıklara ve dolaylı olarak HBS'de artışa sebep olmuştur¹. Enfeksiyonun kendisine bağlı HBS saptanma durumu ise artan akut faz reaktanları, sitokin ve interlökin düzeylerine bağlanmıştır. HBS ırksal ve etnik farklılıklar gösterebilir. Bu çalışmanın amacı kendi popülasyonumuzda COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye başvuran hastalarda HBS sıklığını ve risk faktörlerini belirlemektir.

Geliş Tarihi: 10 Mayıs 2023
Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023

Dr. Pınar UZUN USLU
Eskişehir Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği,
Eskişehir.
Tel.: 0545 817 80 03
E-posta: drpınaruzun@gmail.com

Gereç ve Yöntem

COVID-19 tanısı almış olan hastalar COVID-19 sonrası hastaların değerlendirildiği poliklinik dosya sisteminden geriye dönük olarak taranmıştır. Demografik özellikleri, kronik hastalıkları, medikal geçmişleri, uykuya ilişkin şikayet varlığı, tanı konmuş bir uyku hastalığının olup olmadığı, HBS'ye yönelik

semptomları, var ise anksiyete ve depresyon ölçekleri, serum ferritin düzeyleri oluşturulan veri formuna yazılmıştır. İnsomni için DSM-V, obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) için uyku ilişkili solunum olaylarının değerlendirildiği Berlin skorlaması, HBS için uluslararası HBS çalışma grubunun kriterleri sorgulaması yapılmıştır. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan xxx tarihli 2011-xxx sayılı yazı ile onay alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı gerekmemektedir.

İstatistiksel Analiz

COVID-19 tanısı alan hastalarda HBS olan ve olmayan hastalar klinik, demografik verileri karşılaştırıldı. Değişkenlerin analizleri IBM SPSS Statistic 23 paket programı ile analiz edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler için n, ortalama ve standart sapmaları belirlendi. Bağımsız örnekler t-testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenler için ortanca değer, 25 ve 75. yüzdeler değeri belirlendi, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için yüzde verildi ve ki-kare testi ile değerlendirildi. P-değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 280 hasta dahil edildi. 280 hastanın 174'ü (%62,14) kadın, 106'sı (%37,86) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 49,3 idi. Başvuru zamanları COVID-19 enfeksiyonundan ortalama 2 ay 18 gün sonra idi. Hastaların 76'sında (%27,14) hipertansiyon, 48'inde (%17,14) diyabetes mellitus tanısı mevcut idi. 20 (%7,14) hastada koroner kalp hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği vardı. 5 (%1,78) hastada OUAS, 22 (%7,85) hastada astım tanısı mevcut idi. 57 (%20,35) hasta sigara içmekteydi. 82 (%29,28) hastada uyku ile ilişkili bir şikayet ya da hastalık vardı. 47 (%16,78) hastada insomnia, 21 (%7,5) hastada OUAS ya da OUAS şüphesi, 14 (%5) hastada HBS tanısı mevcuttu. HBS olan bu hastaların 9'u (3,21) semptomlarının enfeksiyon sırasında kötüleştiğini ifade etti. Ayrıca 10 (3,57) hastada yalnızca COVID-19 sırasında HBS semptomları vardı (Tablo-I).

HBS ile ilişkili demografik ve klinik özellikler değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, koroner arter hastalık tanısı olması, vitamin B12 düzeyi, hemogram düzeyi, serum kreatinin düzeyi ve serum folik asit düzeyi ile arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Ancak sigara içicisi olmak ($p=0,02$) ve serum ferritin düzeyi ($p=0,008$) ile anlamlı istatistiksel ilişki saptandı (Tablo II).

Tablo I. Post-COVID hastalarda sorgulanan uyku hastalıkları ve dağılımı

| Uyku ile ilgili şikayet/bulgu varlığı | Kriterleri karşılayan hasta sayısı | Önceden tanı konulmuş ve tedavi altında olan hastalar | Hastalığın post-Covid toplam sıklığı |
|---|------------------------------------|---|--------------------------------------|
| İnsomni (DSM-V) | 47 | 7 | %19,2 |
| OSAS (Risk of SDB Berlin Questionnaire) | 21 | 5 | %9,2 |
| HBS (International Restless Legs Syndrome Study Group Criteria) | 14 | 3 | %6 |
| Toplam | 82 | 15 | %34,6 |

Tablo II. HBS semptomu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişkenler | HBS semptomları olan COVID-19 hastaları n=14 | HBS semptomları olmayan COVID-19 hastaları n=266 | P değeri |
|-----------------------------------|---|---|--------------|
| Yaş* (ortalama±SS) | 47.71±15.35 | 49.96±14.67 | ns |
| Cinsiyet** (Kadın cinsiyet) | 8(%57.14) | 166(%62.40) | ns |
| Hipertansiyon** | 5(%35.71) | 71(%26.69) | ns |
| Diabetes mellitus** | 5(%35.71) | 43(%16.16) | ns |
| KY/KAH** | 0(%0) | 20(%7.51) | ns |
| Sigara içiciliği** | 7(%50) | 50(%18.79) | 0.02 |
| Ferritin(ml/ng)* ortalama±SS) | 41.14±78.78 | 71.49±136.55 | 0.008 |
| Vitamin B12(pg/mL)* (ortalama±SS) | 864.66±983.47 | 363.66±232.45 | ns |
| Hemogram(g/dL)* (ortalama±SS) | 12.89±2.25 | 13.82±1.45 | ns |
| Kreatinin (mg/dL)* (ortalama±SS) | 0.82±0.33 | 1.52±6.82 | ns |
| Folik asit(ng/mL)* (ortalama±SS) | 97.00±41.30 | 93.59±68.83 | ns |

*Mann-Witney U testi, **Pearson ki-kare testi/continuty correction testi/Fisher exact testi

Kısaltmalar, SS, standart sapma, HBS, huzursuz bacaklar sendromu, KY, kalp yetmezliği, KAH, koroner arter hastalığı, ns, non significant

Tartışma ve Sonuç

COVID-19 döneminde HBS semptomlarında artış genellikle anksiyete ve depresyon düzeyindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Pandemi süresince bireysel ya da toplumsal olan kısıtlamalar insanlarda psikiyatrik hastalıkları artırmıştır. Bunlardan en sık görülenler de anksiyete ve depresyondur. HBS inde anksiyete ve depresyonla beraber görülme olasılığı yüksektir. HBS ve duygudurum değişikliklerinin birlikteliğinin mekanizmasının dopaminerjik yollar üzerinden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ve antipsikotiklerin HBS semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir^{1,2}. Pandemi döneminde sedanter yaşamın artması ile hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde de artış saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalara göre hipertansiyon ve diyabetes mellitus hastalarında HBS sağlıklı bireylerden daha fazladır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte diyabetin dopaminerjik reseptörlerdeki azalma, vasküler bozukluklar ve ilaç kullanımının HBS semptomlarına yol açabileceği öne sürülmektedir⁵⁻⁸. Ayrıca HBS ve periyodik bacak hareketlerinin birlikte çok sık görülmesi ve periyodik bacak hareketlerinin olan uykunun fragmentasyonu ve arousallar sempatik sistemi aktive ederek hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Yani HBS ve kardiyovasküler hastalıklarda çift taraflı bir neden-sonuç ilişkisi var gibi gözükmektedir. COVID-19 süresince fiziksel inaktivite artış olmasının da yine dolaylı olarak HBS semptomlarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Çünkü egzersiz hem nörotransmitterler aracılığı ile depresyon ve anksiyeteyi azaltmakta hem de kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaktadır. Bu hastalıkların azalması da HBS riskini azaltmaktadır^{9,10}. HBS prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerikada %2-5 iken Türkiye ortalama %3,19'dur. Ülkemizden yapılan en geniş prevalans çalışmasının verilerine göre ise Türkiye'de yetişkin bireylerin %15,3'ünde insomnia, %13,7 sinde OUAS bulguları ve %5,2 sinde HBS bulguları saptanmıştır¹¹. COVID-19 döneminde ortaya çıkabilecek nörolojik semptomları derleyen bir çalışmada saptanan HBS oranı %1,7 dir¹². Bizim çalışmamızda ise COVID-19 geçiren hastalarda HBS sıklığı %6 bulunmuştur. Ancak hastalık döneminde HBS semptomları tarif eden grup da dahil edildiğinde bu oran %9,6'a kadar çıkmaktadır. Enfeksiyonun kendisine bağlı HBS saptanma durumu ise artan akut faz reaktanları, sitokin ve interlökin düzeylerine bağlanmıştır. Örneğin sitokin fırtınasının önemli bir elemanı olan İnterlökin-6 (IL-6) arttığı zaman uyku latansı uzamakta ve uyku kalitesi düşmektedir¹³. IL-6 koroid pleksustaki hepsidin üretimini up-regüle eder. Bu hepsidin, koroid pleksus ile ilişkili ferroportine bağlanarak, santral sinir sistemi için gerekli serbest

demirin azalmasına yol açar ve HBS ye yol açabilir. Ayrıca akut faz reaktanlarından biri olan ferritin düzeyi de artmaktadır. Böylece inflamasyon sürecinde serumdaki serbest demir de azalarak kan beyin bariyerinden demir geçişi azalır^{14,15}. Çalışmamızda hastaların %12,8'inde yüksek ferritin düzeyleri saptanmıştır ve bu yüksek ferritin düzeyi olan hastalığı şiddetli geçiren grupta HBS sıklığı (%11,1) düşük ferritin düzeyli gruba göre (%4) belirgin yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda HBS saptananlarda sigara içme oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. (p= 0,02) Literatürde bu konu tartışmalıdır. Birkaç çalışmada Parkinson ve HBS hastalıklarında sigaranın içerdiği tütün nedeni ile toksinlerin dejeneratif etkilerine karşı nöronları koruduğu tespit edilmiştir. Tütün ve içerdiği nikotinin nörotoksinlerin indüklediği nigral dopaminerjik nöronları nörotropik faktör aracılığıyla koruduğu öne sürülmüştür¹⁶. ABD'de yapılan bir anket çalışmasında; sigara içen hastalarda ise HBS semptomu bildirme oranı daha fazla bulunmuştur¹⁷. Vaka sunumlarında ise sigaranın HBS semptomlarına iyi geldiği ya da sigarayı bırakarak HBS semptomlarının gerilediği hastalar vardır^{17,18}. Bir başka epidemiyolojik çalışmada ise HBS olan ya da olmayanlar arasında sigara içen ya da daha önceden içmiş olanların yüzdesi farklı saptanmamıştır¹⁸. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da HBS grubunda sigara içiciliği olanların sayısı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır¹⁹. Bizim verilerimiz de HBS grubunda sigara içiciliğinin fazla saptandığı çalışmaları desteklemektedir.

COVID-19 enfeksiyonu da sistemik inflamasyon yanıtına yol açabilen bir durumdur. COVID-19 enfeksiyonunun uyku bozuklukları ile ilişkisine ilişkin yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak HBS ve COVID-19 birlikteliğine ilişkin çalışmalar sınırlı olup bu araştırma ile literatüre katkıda bulunulmak istenmiştir. Çalışmamızda hasta sayılarının düşük olması istatistiksel karşılaştırma açısından güvenilirliği azaltmaktadır. Bu nedenle bu alanda yüksek hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 06/12/2022
Karar No: 2022-19/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: P.U.U., D.A.M., G.U., Z.A.Ö.; Veri toplama ve işleme: P.U.U., D.A.M., G.U., Z.A.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: P.U.U., Y.D., A.B.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: P.U.U., Y.D., A.B.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede finansal destek yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Franco, Beatriz, et al. "Impact of Covid-19 on the restless legs syndrome." *Sleep Science* 13.3 (2020): 186.
2. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920.
3. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(1):101–105.
4. Becker PM, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) *J Clin Psychiatry*. 2014 Jul;75(7):e679–e694.
5. Akin S, Bölük C, Börtü UT, Tasdemir M, Gezer T, Sahbaz FG, et al. Restless legs syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2019 Feb;13(1):87–91.
6. Yoshihisa A, Misaka T, Kanno Y, Yokokawa T, Sato T, Oikawa M, et al. Prognostic impact of restless legs syndrome on patients with heart failure. *Int Heart J*. 2019 Sep;60(5):1098–1105.
7. Kawahara Y, Kawahara H, Westerink BH. Comparison of effects of hypotension and handling stress on the release of noradrenaline and dopamine in the locus coeruleus and medial prefrontal cortex of the rat. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1999 Jul;360(1):42–49.
8. Kucukdemirci Kaya P, Kucukdemirci O, Caliskan G, Kelebek Girgin N. Effects of COVID-19 variation on the treatment response and disease severity in critical illness: a retrospective observational cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 26(7): 2602-2609
9. Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2019 Aug;41(17):2006–2014.
10. Esteves AM, Mello MT, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Effect of acute and chronic physical exercise on patients with periodic leg movements. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):237–242.
11. Demir, Ahmet U., et al. "Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study." *Sleep and Biological Rhythms* 13.4 (2015): 298-308.
12. Karadaş, Ömer, Bilgin Öztürk, and Ali Rıza Sonkaya. "A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19." *Neurological Sciences* 41.8 (2020): 1991-1995
13. Lasselin, J., Ingreb, M., Regenbogenb, C., Olssonb, M.J., Garkeb, M., Bryttinge, M., Edgarf, R., Lekandera, M., Axelssona, J., 2019. Sleep during naturally occurring respiratory infections: a pilot study. *Brain Behav. Immun.* 79 (2019), 236–243.
14. Weinstock, L.B., Walters, A.S., Pauksakon, P., 2011 aug. Restless legs syndrome – theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med. Rev.* 16 (4), 341–354.
15. Tony, Abeer A., et al. "COVID-19-associated sleep disorders: a case report." *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 9 (2020): 100057.
16. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group, Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23 (2):246-52.
17. Barbara Phillips, MD, MSPH, FCCP; Wayne Hening, MD; Pat Britz, MEd, MPM; and David Mannino, MD, FCCP, Prevalence and Correlates of Restless Legs Syndrome* Results From the 2005 National Sleep Foundation Poll.
18. Oksenberg A., Alleviation of severe restless legs syndrome (RLS) symptoms by cigarette smoking. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6 (5):489-90.
19. DÜNDAR, Fidan. Huzursuz bacak sendromu ve sigara. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara Üniversitesi, 2016.