



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(1): 83-86

COVID-19 Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Restless Legs Syndrome in COVID-19 Patients

Özgül Ocak^{1*}, Erkan Melih Şahin²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Çanakkale, Türkiye
²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile hekimliği AD. Çanakkale Türkiye

e-mail: dr_ozgul@hotmail.com.emsahin@yahoo.com,

ORCID: 0000-0001-8276-0174

ORCID: 0000-0003-1520-8464

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özgül Ocak

Gönderim Tarihi / Received:05.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.991439

Öz

Giriş ve Amaç: COVID-19 pandemisi sürecinde birçok nörolojik hastalık yanında birlikte huzursuz bacak sendromu olan vaka bildirimleri de olmuştur. COVID-19 hastalığı uyku ve hareket bozukluğu hastalıklarına sebep olmaktadır. Çalışmamızın amacı COVID-19 polikliniğine başvuran hastalarda huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklığını değerlendirip, COVID-19 hastalarında artma olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tanımlayıcı araştırma için COVID Polikliniğine başvuran yetişkin hastalar davet edilmiştir. Hastalara HBS tanısına yönelik soru formu doldurtulmuştur. HBS tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından hazırlanan revize tanı kriterleri kullanılmıştır.

Bulgular: 440 katılımcıdan 232'si erkek, 208'i kadındı. Başvuruları herhangi bir şikayete dayalı olan 301 hastadan 33'ünde (%11,0) HBS bulunduğu değerlendirildi. HBS oranları RT-PCR test sonucu açısından anlamlı farklı değildi.

Sonuç: COVID-19 hastalığında HBS vaka bildirimleri yapılmış olmasına rağmen geniş prospektif çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada COVID-19 poliklinik başvurularında HBS olan hastalar saptamamıza rağmen HBS sıklığının RT-PCR testi ile COVID-19 olduğu gösterilen hastalarda farklı olmadığını bulduk. Bu sonuç viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte ortaya çıkabilen HBS şikayetlerinin COVID-19'a özgü özellik göstermediğini şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Huzursuz bacak sendromu; RT-PCR testi

Abstract

Objective: During the COVID-19 pandemic, there have been case reports of restless legs syndrome (RLS) as well as many neurological diseases. COVID-19 disease causes sleep and movement disorders including RLS. The aim of our study is to evaluate the frequency of RLS in patients admitted to the COVID-19 outpatient clinic and to determine whether there is an increase in COVID-19 patients.

Materials and Methods: Adult patients who applied to the COVID Outpatient Clinic were invited for cross-sectional descriptive research. The patients were asked to fill out a questionnaire for the diagnosis of RLS. Revised diagnostic criteria prepared by the International RLS Working Group were used for the diagnosis of RLS.

Results: Out of 440 participants, 232 were male and 208 were female. 33 (11.0%) of 301 patients whose applications were based on any complaint had evaluated as RLS. Rates of RLS were not significantly different according to RT-PCR test result.

Conclusion: Although RLS case reports have been made in COVID-19 disease, there are no large prospective studies. In this study, although we detected patients with RLS in COVID-19 outpatient clinic admissions, we found that the frequency of RLS was not different in patients who were shown to have COVID-19 by RT-PCR test. This result was interpreted as RLS complaints, which may occur with viral upper respiratory tract infections, are not specific to COVID-19.

1. Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacaklarda ya da kollarda hareket ettirme dürtüsü yaratan ve sıklıkla hoş olmayan duyumun eşlik ettiği bir hareket bozukluğudur. HBS tanısı, 2014 yılında Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından revize edilen tanı kriterleri kullanılarak koyulmaktadır [1]. HBS hem emosyonel durum ve kognitif işlevler gibi yaşam kalitesi öğelerini hem de uyku kalitesini etkiler [2-3].

HBS şikayetleri toplumda yaygın olarak görülür. Klinik olarak önemli ve yaygın olan hastalık klinisyenler tarafından yeterince tanımlanamamakta ve tedavi edilmemektedir. Tedavi edilebilir bir klinik durum olan HBS semptomları geniş varyasyon gösterdiğinden tanı sıklığı beklenen hastalık oranlarından düşüktür [4].

Viral enfeksiyonların HBS ile ilişkisini araştıran az miktarda çalışma bulunmaktadır. 129 HIV hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastalarda HBS sıklığının arttığı gözlenmiştir [5]. COVID-19 semptomları ile acil servise başvuran ve HBS şikayetleri gözlenen ve bu dönemde tanı alan bir vaka yayınlanmıştır [6]. COVID-19 enfeksiyonunda HBS görülmesi, koroid pleksustaki hepsidin üretimini artıran sitokin IL-6 üretimine yol açan COVID-19 kaynaklı sitokin fırtınası ile ilişkilendirilebilir. Hepsidin, koroid pleksus ile ilişkili ferroporine bağlanarak, santral sinir sisteminde (SSS) demir miktarının azalmasına ve HBS semptomlarına yol açar [7].

ala ilerlemekte olan COVID-19 pandemisinin bundan sonra nasıl bir yol izleyeceği bilinmemektedir. COVID-19 hastalığı ile birlikte yeni nörolojik semptomlar ve vaka bildirimleri yapılmaktadır. Huzursuz bacak sendromu COVID-19 ile birliktelik gösterebilecek klinik durumlar arasındadır.

Bu çalışmanın amacı COVID-19 polikliniğine başvuran hastalarda HBS sıklığını belirlemek, PCR tanı testi sonucuna göre bir fark olup olmadığını belirlemektir.

2. Materyal ve Metot

Çalışma, kesitsel desende tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışma veri toplama aşaması 21 Aralık 2020- 22 Ocak 2021 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi COVID Polikliniğine başvuran yetişkin (18 yaş ve üzeri) hastalar davet edilmiştir.

Çalışmaya onam veren hastalardan, çalışma için oluşturulan soru formunu doldurmaları istenmiştir. Kişisel teması azaltmak için online hazırlanan formların linkleri çalışmaya dahil olanların cep telefonlarına iletilmiştir. Soru formları poliklinik bekleme salonlarında katılımcılar tarafından doldurulmuştur. İki bölümden oluşan soru formunun ilk bölüm sosyodemografik veriler ve hastalık sürecine ilişkin, ikinci bölüm ise HBS ile ilgili soruları içermektedir.

Hastalara huzursuz bacak sendromu tanısı koyulurken; Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından ilk kez 1995 tarihinde yapılandırılmış ve en son 2014 yılında revize

edilmiş olan HBS tanı kriterleri kullanılmıştır [1]. Tanı kriterlerine ilişkin önerilen tarama soruları araştırmacılar tarafından online soru formuna işlenmiş ve kullanılmıştır. Bu konudaki ilk soruda HBS'nu tanımlayan huzursuzluk hissi sorgulanarak genel tarama yapılmakta, buna olumlu yanıt veren hastalara yöneltilen 3 soruda şikayetin otururken veya yatarken artması, hareket ettirmekle veya yürümekle geçmesi ve gece daha şiddetli olması sorgulanıp üç soruya evet yanıtını verenlerde HBS tanısı konmaktadır.

Hastaların COVID-19 hastalık süreçlerine ilişkin bilgilere hastalar telefonla aranarak veya hastane kayıt sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Hastalar poliklinik başvuruları açısından ilk başvurular ve kontrol görüşmeleri olarak incelenmiştir. Tekrarlayan başvurular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastalar RT-PCR test sonuçlarına göre pozitif (+) ve negatif (-) olarak ayrılmıştır. PCR testi sonucuna göre COVID-19 hastaları ile benzer şikayetler nedeniyle başvuran ancak COVID-19 olmadığı saptanmış olan hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

2.1 İstatistik Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler dijital ortama aktarılıp düzeltilmeleri yapıldıktan sonra kategorik veriler için sıklık ve yüzde, ordinal veriler için ortalama ve standart sapma ile tanımlayıcı bilgileri sunulmuştur. HBS ile ilgili soruların yanıtları ve tanı grupları COVID-19 hastalık sonuçları ve başvuru özellikleri açısından Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Tüm analizler için test sabitleri ve mutlak p değerleri sunulmuş, genel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

Çalışma 440 katılımcıya ait verilerden oluşmuştur. Katılımcıların 232'si (%52,7) erkek, 208'i (%47,3) kadın, ortalama yaşları $40,8 \pm 15,4$ 'tür (en az 18, en çok 88).

Çalışmaya dahil edilen 440 hastadan 273'ü (%62,0) ilk başvuru, 167'si (%38,0) kontrol görüşmesi için başvurmuştur. İlk başvurulardan 26'si (%9,5) temas sonrası evde izolasyonda kalanların başvurularından oluşmuştur. RT-PCR testi uygulanan 266 ilk başvurudan 44'ünde (%16,5) pozitif sonuç alınmıştır.

Başvurusunda herhangi bir şikayeti olduğunu bildiren 301 (%68,4) katılımcıdan HBS tanı kriterlerine göre oluşturulan soru formunu yanıtlaması istenmiş, 290 (%96,3) geçerli yanıt alınmıştır. 'Vücudunuzda ağrı, sızı, ürperti gibi hoş olmayan, rahatsızlık veren ve bacaklarınızı hareket ettirmeye zorlayan bir his oluyor mu?' sorusuna 100 (%34,5) katılımcı evet yanıtı vermişti. Bu soruya evet yanıtı veren hastaların oranı RT-PCR testi pozitif (%40,8) ve negatif olanlar (%33,8) arasında anlamlı farklı değildir ($X^2=1,163$; $p=0,281$).

Bu tarama sorusuna evet yanıtı vermiş olan 100 katılımcıya HBS tarama soruları yöneltilmiştir. 'Bu şikayetiniz otururken veya yatarken artıyor mu?' sorusuna 64 (%64,0), 'Bu şikayetiniz bacağınızı hareket ettirmekle veya yürümekle kısmen veya tamamen

geçiyor mu?’ sorusuna 47 (%47,0) ve ‘Bu şikayetiniz gündüz saatlerine göre akşam ve geceleyin daha mı şiddetli oluyor?’ sorusuna 65 (%65,0) katılımcı evet yanıtı vermiştir. Tarama sorularının toplu değerlendirilmesi sonrası 33 hastada (%11,0) HBS bulunduğu değerlendirilmiştir.

BS taraması pozitif olan hasta oranları ilk başvurular (22 hasta, %10,7) ve kontrol görüşmeleri (11 hasta, %11,5) arasında anlamlı farklı değildir ($X^2=0,035$; $p=0,851$).

RT-PCR test sonucu pozitif olan hastalarda HBS görülme oranı (13 hasta, %16,9), negatiflerden (20 hasta, %9,5) anlamlı farklı değildir ($X^2=3,049$; $p=0,081$). Kontrol başvuruları hariç bırakıldığında HBS görülme oranı RT-PCR test sonucu pozitif (6 hasta, %16,2), ve negatif (16 hasta, %9,8) olan ilk başvuru hastaları arasında anlamlı farklı değildir ($X^2=1,293$; $p=0,256$).

3.2. Tartışma

Huzursuz bacak sendromu motor ve duyuşsal bulgular ortaya çıkaran ve buna bağlı olarak istemsiz hareket ettirme dürtüsü oluşturan bir hastalıktır. Semptomlar özellikle dinlenmekle veya uykuyla başlar, bacaklar hareket ettirildiğinde azalır [8]. HBS'nin etiyojisi ve patofizyolojisi henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

Uyku ve bağışıklık sistemi iki yönlü olarak ilişkilidir. Genel olarak bağışıklık modülatörlerinin (sitokinler) etkileri ve uyku mekanizmaları, uyku-uyanıklık döngüsünde ortaya çıkan değişiklikler ve nörotransmitterlerin bağışıklık tepkisi sırasında uykuyu modüle edici etkisi üzerinden bağlantılıdır. IL-1 gibi bazı sitokinlerin NREM uyku süresinde %60-70 artışa neden olduğu belirlenmiştir. Aynı etkiye sahip olan TNF-alfa ve IFN-beta etkilerine de IL-1 aracılık edebilir. IL-1 reseptörleri beyin çeşitli yapılarında mevcuttur ve IL-1'e karşı immünoaktif hipotalamik nöronlar vardır; bu nöronlar, IL-1'in serotonerjik sistem üzerindeki etkileriyle birleştiğinde sitokinlerin uykuyu nasıl kolaylaştırdığını açıklayabilir. Çalışmalar, uyku yoksunluğunun lenfosit blastogenezi ve NK hücre aktivitesini azalttığını ve IL-1 ve IL-2'yi arttırdığını göstermiştir. Bazı bulaşıcı hastalıklar uyku bozuklukları ile ilişkilidir. Özellikle virüsler, bakteriler ve parazitler gibi enfeksiyöz ajanlar, enfeksiyona karşı oluşan bağışıklık tepkisi veya patojenin doğrudan etkileriyle SSS'ni enfekte eder ve uyku bozukluklarına neden olur [9]. Virüsler ile enfekte olan organa ve sisteme bağlı olarak çeşitli semptomlarla klinik olarak kendini gösterir ve bu bulguların çoğuna uyku bozuklukları, yorgunluk ve ateş eşlik eder [10-11].

Uyku sırasında yutma ve nefes alma zorluklarına ek olarak meydana gelen beyin sapındaki motor nöronların işlev bozukluğunda gözlenen periyodik uzuv hareketlerinin, solunum bozukluklarında rol oynayan, muhtemelen uyku ile ilişkili, anormal dopamin üretiminden kaynaklandığı gösterilmiştir [12]. Son çalışmalar, HBS'de immün ve inflamatuvar mekanizmaların potansiyel rolünü desteklemeyecek şekilde, hipoksiyle indüklenen faktör-1a (HIF-1a) ve nitrikoksit sentetazın (NOS) muhtemel rolleri olabileceğini göstermektedir [13].

İkincil HBS'nin bilinen nedenleri ve genel olarak HBS'ni şiddetlendiren risk faktörleri arasında inflamasyon, bağışıklık bozuklukları, ince bağırsaklarda aşırı bakteri çoğalmasının yanı sıra demir eksikliği ve periferik nöropati de yer almaktadır. Temel demir düzenleyici hormon olan ve karaciğerde artan demir depoları ve inflamasyon ile artan Hepsidin de HBS'nda değişmektedir. Enflamasyonla yakın ilişkisi nedeniyle, HBS'da immünolojik diyatez olduğu düşünülebilir. Alternatif bir açıklama ise bu yolun aktivasyonunun hücrel demir eksikliğinden kaynaklanabileceği veya buna katkıda bulunabileceğidir [14-15].

Huzursuz bacak sendromu ve COVID-19 arasındaki etkileşim henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. COVID-19 ve HBS birlikte görülen olgularda, aşırı uyarılan immün sistem tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artması ile karakterize “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan klinik tablonun rolü olduğu düşünülmektedir. Bu tablo, semptomların başlamasından 7 ile 14 gün sonra gelişir. Lenfosit döngüsünü daha da bozan lenfoid organ atrofisi ile ilişki olabilir [16]. Kritik hastalığa sahip olanlar başta olmak üzere COVID-19 hastalarında IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-7 ve IL-10, granülosit koloni stimulan faktör, monosit kemoatraktan protein-1, TNF- α gibi enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin arttığı belirlenmiştir [17].

Bazıları uykunun çeşitli aşamalarını teşvik ederken, diğerleri ritmini bozmakta veya yok etmekte olsa da viral enfeksiyonların neden olduğu değişiklikler iyi tanımlanmamıştır. Bu etkilere, virüsün SSS'ne karşı doğrudan etkileri veya bilinmeyen bu enfeksiyonlarla mücadele etmek için üretilen bağışıklık tepkisi aracılık edebilir.

HBS oluşumunu arttırabilen birçok sebep gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar HBS'nun immünolojik ve enflamatuvar mekanizmalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Enfeksiyonlar ve enflamasyon ile seyreden hastalıklar HBS ile ilişkilidir [18-19]. Buna rağmen şu ana kadar COVID-19 hastalarında HBS yaygınlığını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu konuyu incelemek amacıyla yürütülen çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında HBS olan hastalar saptanmıştır. Fakat RT-PCR testi ile teyit edilen COVID-19 olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında HBS görülmesinin COVID-19 hastalığına özgü olmadığı gösterilmiştir. Buradan çıkan sonuç COVID-19 hastalığında HBS görülmesine neden olan süreçlerin COVID-19'a özgü değil, benzer hastalık süreçleri içeren viral üst solunum yolu hastalıklarında ortak olduğu şeklindedir. Bu tür enfeksiyonlar yukarıda ayrıntıları verilmiş şekilde HBS şikayetleri ortaya çıkarırlarken, COVID-19 hastalığında da benzer oranlarda HBS görülmesi şaşırtıcı değildir. COVID-19 hastalığında çeşitli nörolojik hastalıklarla birliktelik ve yaygınlıklarda artışlar bulunmasına rağmen henüz etiyojistik süreçleri tam aydınlatılmamış olan HBS, COVID-19 için farklı özellik gösteren bir klinik durum değildir.

4. Sonuç

Birçok çalışmada HBS'nun viral enfeksiyonlar ve inflamasyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında nörolojik birçok bulgu tanımlanmış olsa da HBS ile olan ilişkisi netlik kazanmamıştır ve bu konuda yeterli prospektif çalışma yoktur. Sadece COVID-19 ile birlikte HBS görülen olgular bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada erken dönem COVID-19 hastalığı sırasında HBS olan hastalar bulunmasına rağmen bunun COVID-19 enfeksiyonuna özgü olmadığı saptanmıştır.

Referanslar

1. Allen, R.P, Picchiatti, D.L, Garcia-Borreguero, D, et al, Restless legs syndrome / Willis- Ekbohm disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance, *Sleep Medicine*, 2014, 15(8), 860-873.
2. Cuellar, N.G, Strumpf, N.E, Ratcliffe, S.J, Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007, 55(9), 1387-1392.
3. Pearson, V.E, Allen, R.P, Dean, T, Gamaldo, C.E, Lesage, S.R, Earley, C.J, Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS), *Sleep Medicine*, 2006, 7(1), 25-30.
4. Phillips, B, Young, T, Finn, L, Asher, K, Hening, W.A, Purvis, C, Epidemiology of restless legs symptoms in adults, *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160(14), 2137-2141.
5. Happe, S, Kundmüller, L, Reichelt, D, Husstedt, I.W, Evers, S, Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection, *Journal of Neurology*, 2007, 254(10), 1401-1406.
6. Tony, A.A, Tony, E.A.E, Ali S.B, Ezzeldin, A.M, Mahmoudi A.A, COVID-19-associated sleep disorders: A case report, *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 2020, 9, 100057.
7. Weinstock, L.B, Walters, A.S, Pauksakon, P, Restless legs syndrome – theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms, *Sleep Medicine Reviews*, 2011, 16(4), 341-354.
8. Allen, R.P, Early, C.J, Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001, 18(2), 128-147.
9. Ibarra-Coronado, E.G, Pantaleón-Martínez, A.M, Velazquez-Moctezuma, J, Prospéro-García, O, Méndez-Díaz, M, Pérez-Tapia, M, Pavón, L, Morales-Montor, J, The bidirectional relationship between sleep and immunity against infections, *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015, 678164.
10. Fang, J, Tooley, D, Gatewood, C, Renegar, K.B, Majde, J.A, Krueger, J.M, Differential effects of total and upper airway influenza viral infection on sleep in mice, *Sleep*, 1996, 19(4), 337-342.
11. Toth, L.A, Williams, R.W, A quantitative genetic analysis of slow-wave sleep and rapid-eye movement sleep in CXB recombinant inbred mice, *Behavior Genetics*, 1999, 29(5), 329-337.
12. Silva, T.M.E, Moreira, G.A, Quadros, A.A.J, Pradella-Hallinan, M, Tufik, S, Oliveira, A.S.B, Analysis of characteristics in post-polio syndrome patients, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2010, 68(4), 535-540.
13. Patton, S.M, Ponnuru, P, Snyder, A.M, Podskalny, G.D, Connor, J.R, Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients, *European Journal of Neurology*, 2011, 18(11), 1329-1335.
14. Clardy, S.L, Wang, X, Boyer, P.J, Earley, C.J, Allen, R.P, Connor, J.R, Is ferroportin hepcidin signaling altered in restless legs syndrome? *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 247(2), 173-179.
15. Ganz, T, Heparidin and its role in regulating systemic iron metabolism, *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2006, 29-35, 507.
16. Li, T, Lu, H, Zhang, W, Clinical observation and management of COVID-19 patients, *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(2), 687-690.
17. Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020, 395(10223), 497-506.
18. Happe, S, Kundmüller, L, Reichelt, D, Husstedt, I.W, Evers, S, Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection, *Journal of Neurology*, 2007, 254(10), 1401-1406.
19. Allen, R.P, Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome, *The American Journal of Medicine*, 2007, 120(1 Suppl 1), S13-S21.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

