

EK HASTALIĞI OLMAYAN KOAH HASTALARINDA HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU

RESTLESS LEGS SYNDROME IN COPD PATIENTS WITHOUT ACCOMPANYING DISEASE

Zeynep Munteha Başer¹, Zeynep Zeren Uçar², Aydan Mertoğlu¹, Cenk Kıraklı¹, Rifat Özacar¹

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında mortaliteyi etkileyebilen uyku problemleri sık görülmektedir, ancak KOAH hastalarında huzursuz bacaklar sendromu (HBS) kaynaklı uyku sorunları ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı ek hastalığı olmayan KOAH hastalarında HBS sıklık ve şiddeti ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ek hastalık öyküsü olmayan KOAH tanılı 50 erkek hasta ve 20 gönüllü sağlıklı erkek çalışmaya alındı. Hastalar uluslararası standart anket sorularıyla HBS varlığı ve şiddeti açısından tarandı. KOAH'lı hastalarda HBS varlığı ve şiddeti ile ilişkili olabilecek klinik ve laboratuvar parametreleri araştırıldı.

Bulgular: HBS sıklığı (KOAH: %24, kontrol grubu: %10) ve şiddeti açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. KOAH hastalarının %16'sında HBS açısından pozitif aile öyküsü saptandı. HBS varlığı ve şiddeti ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. HBS saptanan KOAH hastalarında daha fazla oranda inhale antikolinergik kullanımı saptandı (11/12 ve 22/38; p<0,05).

Sonuç: Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla KOAH dışında ek hastalığı olmayan hastalarda HBS sıklığını araştıran ve inhale antikolinergik tedavisi ve HBS arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Örneklemin küçük olması ve kadın KOAH hastalarının çalışmaya alınmamış olması ana kısıtlılıklardır. Büyük ölçekli, prospektif çalışmalar bu bulguları açıklamaya yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akciğer hastalığı, Kronik obstrüktif, Huzursuz bacak sendromu

Objective: Sleep problems, which may also affect mortality, frequently occur in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, but few studies have addressed sleep problems due to the restless legs syndrome (RLS). This study aimed to investigate the prevalence and severity of RLS and associated clinical and laboratory parameters in COPD patients without accompanying disease.

Material and Methods: Fifty male COPD patients without accompanying disease and 20 male controls were enrolled to the study. RLS and RLS severity were assessed with a standard international questionnaire. Clinical and laboratory parameters which may be associated with RLS were investigated in COPD patients.

Results: No statistically significant difference was found in the prevalence (COPD: 24%, controls: 10%) and severity of RLS. RLS family history was reported in 16% of COPD patients. No significant association existed between presence and severity of RLS and clinical and laboratory parameters. A higher proportion of inhaled anticholinergic therapy was reported in COPD patients with RLS (11/12 vs 22/38; p<0.05).

Conclusion: To our knowledge this is the first study which investigated the prevalence of RLS in COPD patients without accompanying disease and found an association between RLS and inhaled anticholinergic therapy. The major limitations were small sample size and lack of female patients. Large scale prospective studies would help to elicit these findings.

Key words: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, Restless Legs Syndrome

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir, dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde 4. sırada yer almaktadır ve önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi artışlar olacağı tahmin edilmektedir (1). KOAH; daha çok uzun süredir sigara içen, orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanmayla ilişkili başka hastalıklar da vardır. KOAH'ın kendisi de önemli sistemik etkiler yaparak ek hastalıklara yol açabilir.

KOAH'lı hastalarda solunumsal enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, osteoporoz, anemi, akciğer kanseri ile birlikte uyku bozuklukları da sık görülmektedir. Uyku kalitesinin azalması ve uyku bölünmesi, stabil KOAH'lı hastalarda bile en sık ve en önemli uyku sorunlarından biridir. KOAH'lı olguların yarısına yakın kısmının uyumakta zorluk çektiği saptanmıştır (2). Öksürük, balgam, nefes darlığı gibi solunumsal şikayetler, tedavide kullanılan teofilin, betamimetik gibi ilaçların etkileri, horlama, hipoksi ve hiperkapni gibi pek çok faktörün uyku ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS); istirahat ve uykuda, çoğu zaman ayaklarda belirgin olmak üzere uyuşma, karıncalanma gibi hisler, ağrı ve sıçramalarla karakterize, uykuya dalma ve sürdürmeye ilişkin güçlükler yaratan bir hastalıktır. Semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması; yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması,

¹Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim, Araştırma Hastanesi, Uyku Bozuklukları Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi/Submitted
02.01.2012

Düzeltilme Sonrası Kabul Tarihi
Accepted After Revision
10.01.2012

Yazışma/Correspondance
Dr. Zeynep Zeren Uçar,
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim, Araştırma Hastanesi, Uyku Bozuklukları Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel: +90 533 234 10 70
e.posta: zeynepzucar@yahoo.com

istirahat halinde ortaya çıkması ve artması HBS için karakteristiktir. Hastalık alevlenmelerle seyrederek ve uzun süreli asemptomatik dönemler olabilir (3).

HBS prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %5-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir (4, 5). HBS geç çocukluk döneminden itibaren her yaşta görülmesine rağmen genellikle ileri yaştaki erişkinlerin hastalığıdır. İdiopatik ve sekonder olmak üzere iki ayrı klinik formu vardır. Sekonder form sıklıkla anemi, son dönem böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı ve gebelik ile ilişkilidir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılabilmiş olmakla birlikte, demir ve dopamin metabolizmasındaki düzensizliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve genetik bileşeni vardır (3).

1995'te Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG; International Restless Legs Study Group) tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirilmeye dayanmaktadır. HBS'li hastalarda uyku bozuklukları sık görülür ve hastalığın primer morbiditesini oluşturur (3).

KOAH'lı hastalarda HBS semptomları nedeniyle görülen uyku sorunları hakkında az sayıda çalışma vardır. Bildiğimiz kadarıyla ek hastalığı olmayan KOAH hastalarında HBS özelliklerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı ek hastalığı olmayan KOAH'lı hastalarda HBS sıklığını, şiddetini ve ilişkili klinik ve laboratuvar parametreleri araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem

Bu çalışmaya Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Göğüs Servisi ve polikliniğinde takip edilen KOAH açısından stabil, ek kronik sistemik hastalık ve bu nedenle herhangi bir düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllü 50 erkek hasta alındı. Benzer yaş ve demografik özelliğe sahip hasta yakını ve gönüllülerden oluşan 20 sağlıklı erkek ise kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki gruba dahili ve nörolojik muayeneler yapıldı. Sekonder HBS ile ilişkili olabilecek anemi, üremi, diabetes mellitus, romatoid artrit, periferik vasküler hastalık, radikülopati, multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklara yönelik sorgulama yapıldı. Ek hastalık ve HBS ile ilişkili tedavi öyküsü olan KOAH hastaları çalışma dışı bırakıldı. Sigara kullanımı ve miktarı sorgulandı. KOAH grubunda; hastalık süresi, KOAH tedavisi için kullanılan ilaçlar, kronik solunum yetmezliği, uzun süreli oksijen kullanımı, sık hastane yatışı (bir yılda üçten fazla) sorgulandı.

HBS tanısı için IRLSSG (*International RLS Study Group*) tarafından 1995 yılında geliştirilen ve daha sonra 2003 ve 2005 yılında bir takım düzenlemeler yapılan tanı ölçütleri kullanıldı (6, 7). Buna göre, (i) bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan bir his ile birlikte olan; (ii) istirahat veya yatma, oturma gibi hareketsiz bulunduğu dönemlerde artan, (iii) yürüme, germe gibi hareketlerle -en azından hareket süresince- azalan ve (iv) geceleri gündüzden daha şiddetli olan veya sadece geceleri ortaya çıkan hareket ettirme isteği olan bireylere HBS tanısı konuldu. Her iki gruptan HBS tarama amaçlı kullanılan tanınan soruları içeren Türkçe'de geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış anket sorularını cevaplaması istendi (8). HBS tanısı alanlarda aile öyküsü sorgulandı. HBS tanısı alan hastaların HBS şiddetinin ölçümü için IRLSSG tarafından geliştirilmiş olan şiddet skalası (IRLSSGRS) kullanıldı (9).

Hasta ve kontrol grubuna solunum fonksiyon testi ve arteryal kan gazı analizi yapıldı; açlık kan şekeri, BUN (kan üre azotu), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, arteryal kan gazı parametreleri çalışıldı. KOAH evrelemesi GOLD 2006'ya göre yapıldı (10).

İstatistik

Çalışma sonrası elde edilen veriler "SPSS (Statistical package for the social sciences) 13.0 for Windows" paket programına girildi. Karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student-T test ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. HBS saptanan ve saptanmayan KOAH grubunda aile öyküsü, sigara kullanımı, solunum fonksiyon parametreleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC), GOLD evresi, KOAH takip süresi, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü, PH, pCO₂, pO₂, SpO₂, kanda hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür düzeyi, solunum yetmezliği, uzun süreli oksijen tedavisi gibi parametreler ile ilişki *Student-t* testi ile değerlendirildi. HBS şiddeti (IRLSSGRS skoru) ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi, HBS şiddetini etkileyebilecek faktörler arasındaki ilişki *Mann-Whitney U* analiz testi ile incelendi. p<0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizlerinde r katsayısının mutlak değerinin 0,2-0,4 arasında olması zayıf, 0,4-0,6 arasında olması orta, 0,6-0,8 arasında olması güçlü derecede korelasyon olarak kabul edildi (11).

Bulgular

KOAH grubunun yaş ortalaması 57,1±9,9; kontrol grubunun ise 48±5,7 yıldır. KOAH grubunun KOAH açısından ortalama takip süresi 9,5±1,8 yıldır. Ortalama sigara kullanım miktarı KOAH ve kontrol grubunda sırasıyla 31,2±21,07 ve 17,4±11,0 paket yıldır (Tablo 1).

Grupların solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında FEV₁ ve FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak FEV₁/FVC oranları arasında belirgin fark saptandı. KOAH ve Kontrol Gruplarının FEV₁/FVC oranları, arteryel kan gazları karşılaştırıldığında KOAH grubunda kontrollere göre belirgin olarak farklıydı (Tablo 2).

KOAH ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal tetkikleri karşılaştırıldığında glikoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

KOAH grubunun GOLD evrelemesi yapıldığında; 4'ü Evre 1 (%8), 18'i Evre 2 (%36), 21'i Evre 3 (%42), 7'si Evre 4 (%14) olarak saptandı.

KOAH grubunun 31'i (%62) uzun etkili beta 2 agonist, 16'sı (%32) inhale steroid, 11'i (%22) teofilin, 33'ü (%66) antikolinergik tedavisi ve 9'u (%18) kronik solunum yetmezliği nedeniyle uzun süreli oksijen tedavisi kullanmaktaydı.

HBS sıklığı (KOAH: %24, kontrol grubu: %10) ve şiddeti açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 1. KOAH ve kontrol gruplarının yaş, takip süresi ve sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

	KOAH (n=50)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	57,0±9,9	48±5,6	0,34
Takip Süresi (yıl)	9,5±1,8		
Sigara Kullanımı (paket yılı)	31,2±21,0	17,4±11,0	0,007
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir			

Tablo 2. KOAH ve kontrol gruplarının solunum fonksiyon testleri ve arteryel kan gazları açısından karşılaştırılması

	KOAH (n=50)	Kontrol (n=20)	p
FEV ₁ (L)	1,5±0,6	3,0±0,3	0,25
FVC (L)	2,6±0,9	4,0±0,4	0,43
FEV ₁ /FVC	57,3±10,1	76,7±5,0	0,001
pH	7,40±0,02	7,46±0,02	0,006
pO ₂ (mmHg)	72±11,4	95,8±1,4	0,04
pCO ₂ (mmHg)	40,1±7,1	39,4±2,3	0,45
Oksihemoglobin Saturasyonu (%)	93,0±5,8	98±1,0	0,02
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir			

Tablo 3. KOAH ve kontrol grubunun biyokimyasal tetkikleri açısından karşılaştırılması

	KOAH (n=50)	Kontrol (n=20)	p
Glikoz (mg/dL)	93,4±12,3	84,4±10,8	0,36
BUN (mg/dL)	15,8±5,0	19,0±3,8	0,29
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,79
Sodyum (mmol/L)	139,4±2,4	140,8±3,0	0,28
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,4	4,3±0,2	0,50
Klor (mmol/L)	102,5±3,9	104,5±2,1	0,90
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,3	9,4±0,2	0,89
Hemoglobin (gr/dL)	14,6±1,0	14,8±1,1	0,34
Demir (ug/dL)	86,0±47,1	113,2±29,0	0,18
Demir Bağlama Kapasitesi (ug/dL)	254,2±69,1	236,5±65,0	0,54
Ferritin (ng/mL)	104,6±71,1	95,3±50,7	0,25
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir			

Tablo 4. KOAH ve kontrol grubunun huzursuz bacaklar sendromu sıklığı açısından karşılaştırılması

	Huzursuz Bacaklar Sendromu				p
	Var		Yok		
	n	%	N	%	
KOAH	12	24	38	76	0,18
Kontrol	2	10	18	90	

HBS saptanan KOAH grubunda; HBS ve diğer klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında, sigara paket yılı, takip yılı, arteryel kan gazı değerleri, solunum fonksiyon test parametreleri ve biyokimyasal parametrelerle HBS görülmesi açısından. HBS saptanan hastaların 2'sinde aile öyküsü mevcuttu (Tablo 5).

KOAH grubunda tedavide kullanılan bronkodilatatör ilaçlar ve uzun süreli oksijen tedavisinin HBS ile ilişkisi araştırıldığında uzun etkili beta 2 agonist, teofilin ve inhale steroid ilaç kullanımı ile

Tablo 5. Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) saptanan (+) ve saptanmayan (-) KOAH grubunun klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması

	HBS (+) KOAH (n=12)	HBS (-) KOAH (n=38)	p
Yaş (yıl)	55,6±12,5	57,5±9,1	0,73
Sigara paket yılı (yıl)	25,1±1,8	33,9±2,1	0,53
Takip Süresi (yıl)	13±1,3	8,2±1,2	0,30
pH	7,4±0,1	7,4±0,1	0,20
pO ₂ (mmHg)	70,4±13,1	73,3±10,9	0,60
pCO ₂ (mmHg)	38,1±5,4	40,7±7,5	0,32
Oksihemoglobin Saturasyonu (%)	92,2±7,1	93,2±5,4	0,24
FEV ₁ (L)	1,6±0,7	1,5±0,5	0,45
FVC (L)	2,7±1,1	2,6±0,8	0,39
FEV ₁ /FVC	59,8±10,6	56,8±10	0,17
GOLD Evre			
Evre 1, n (%)	1 (8,3)	3 (7,9)	0,43
Evre 2, n (%)	1 (8,3)	16 (42,1)	
Evre 3, n (%)	7 (58,3)	14 (36,8)	
Evre 4, n (%)	3 (25,1)	5 (13,2)	
Hastaneye Sık Yatış Öyküsü (var/yok)	3/9	3/35	0,11
Glikoz (mg/dL)	93,2±15,5	93,5±11,4	0,50
BUN (mg/dL)	15,0±5,1	16,1±5	0,74
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,1	0,8±0,1	0,51
Sodyum (mmol/dL)	139,5±2,8	139,3±2,3	0,61
Potasyum (mmol/dL)	4,5±0,3	4,3±0,4	0,71
Klor (mmol/dL)	102,1±3,5	102,6±4,0	0,68
Kalsiyum (mg/dL)	9,3±0,4	9,6±0,3	0,32
Demir (ug/dL)	90,5±49,5	84,6±46,9	0,20
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	280,2±56,1	246,0±71,4	0,42
Ferritin (ng/mL)	72,5±32,6	84,6±46,9	0,44
Hemoglobin (gr/dL)	14,6±1,3	14,6±0,9	0,32
Antikolinergik ilaç kullanımı (var/yok)	11/12	22/38	0,03
Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir			

HBS görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, antikolinergik ilaç kullanımı ile HBS (HBS: 11/12, %91,6, HBS olmayan KOAH: 22/38, %57,8) arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 5).

HBS saptanan KOAH grubunda IRLSSGRS ortalaması 17,16±1,35 idi. IRLSSGRS derecelendirmelerinde olguların 1'i hafif (%8,3), 8'i orta (%66,7), 3'ü ciddi (%25) grupta yer aldı. Korelasyon analizinde IRLSSGRS derecelemesine göre değerlendirilen HBS şiddet sko-

ru ile hasta özellikleri ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada KOAH tanısıyla takip edilen ek hastalığı olmayan erkek hastalarda HBS görülme sıklığı %24 iken, kontrol grubunda %10 olarak saptandı. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla inhale antikolinerjik tedavisi ve HBS arasındaki ilişki bildiren ilk çalışmadır. Bunun dışında KOAH hastalık derecesi, hipoksi düzeyi dahil olmak üzere hiçbir KOAH klinik ve laboratuvar parametresi ile HBS görülmesi arasında ilişki saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda toplumda HBS prevalansının ortalama %5-15 olduğu bildirilmektedir (4, 5). Türkiye’de yapılan bir çalışmada HBS prevalansı %3,19 olarak bildirilmiştir (8). KOAH’lı hastalarda HBS sıklığını araştıran az sayıda yayın vardır. Cinsiyet ayrımı olmaksızın, 84 KOAH hastası ve 110 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada, KOAH’lı hastalarda HBS görülme sıklığı (%36,8) kontrol grubuna (%11) kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Semptomatik HBS ile ilişkili ek hastalıkların dışlanmadığı bu hastaların %15,6 sında KOAH’a eşlik eden ek bir hastalık öyküsü saptanmamıştır (9). Türkiye’den bir başka çalışmada KOAH’lı hastalarda HBS görülme sıklığı %29,1 olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda HBS sıklığı hem kontrol hem de KOAH grubunda Türkiye için bildirilen genel popülasyondaki HBS sıklığından daha yüksek bulundu (8). KOAH hastalarında HBS prevalansını araştıran diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ise bulgularımız çalışmalarda bildirilen rakamlardan daha az olarak saptandı (10, 13). Araştırmamıza ek hastalığı olmayan KOAH hastalarını almamız ve ikincil HBS nedenlerini dışlamamız bu farkı açıklayabilir.

HBS herhangi bir yaşta başlayabilmekte fakat en fazla orta ve ileri yaşlarda görülmekte ve kronik ilerleme göstererek ömür boyu sürmektedir (13). Altmış beş yaş üzerinde hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (14). Bu çalışmada HBS saptanan olguların yaş ortalaması hasta grubunda 56,5 kontrol grubunda ise 46,5 saptandı. Araştırmamızda yaş ortalamasının çok yüksek olmaması da HBS görülme sıklığının bazı çalışmalardan daha düşük saptanmasının nedenlerinden biri olabilir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HBS’nin %40-60 oranında ailesel özellik gösterdiği, ailesel olguların başlangıç yaşlarının daha erken olduğu, daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (15, 16). Çalışmamızda HBS saptanan KOAH grubunda iki (%16) olguda, HBS saptanan kontrol grubunda ise bir (%50) olguda aile öyküsü saptandı ve HBS varlığı ve aile öyküsü arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Ancak aile öyküsü olan ve olmayan KOAH ve kontrol grupları arasında HBS şiddeti açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

HBS hastalarında kontrolden düşük serum demir düzeyi bildirilmiştir (5, 17). Bu çalışmaların bazılarında HBS belirtilerinin şiddetiyle ferritin düzeyleri ve transferrin saturasyonunun ters orantılı olduğu gözlenmiştir (18). Düşük demir düzeylerinin HBS ile ilişkisi, onun, dopamin sentezinde hız belirleyici enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörü olması; tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gerekmesi ile açıklanabilir (18). Bu çalışmada KOAH’lı hastalarda demir metabolizma ölçütleriyle (demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin) HBS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hem HBS saptanan KOAH grubunda hem de kontrol grubunda demir, demir bağlama, ferritin düzeyleri klinik açıdan normal ka-

bul edilen değerler arasındaydı. HBS saptanan hasta grubunda üç (%25) hastada ferritin düzeyi 45 ng/ml altında saptandı. Ferritin düzeyleri ve HBS şiddetleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

KOAH’da HBS’nin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Beşinde amfizem ve bronşit, üçünde ise amfizem ile birlikte diffüz fibrozisin olduğu 8 ağır KOAH’lı hastada, HBS ağır hipoksi ve hiperkapni ile ilişkilendirilmiş ama psikolojik kökenli olabileceği de bildirilmiştir (19). KOAH açısından takip süresi uzun olan hastalarda HBS daha sık görülmüş (12, 20) ancak regresyon analiziyle HBS ve KOAH açısından takip süresi arasında korelasyon bulunmamıştır (20). Bu çalışmada HBS saptanan hastaların KOAH açısından takip süresi 13±1,3 saptandı. HBS varlığı ve şiddeti ile hastalık takip süresi arasında farklılık saptanmadı. Bu çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğu Evre 3 ve 4 KOAH tanılılarıyla takip edilmekte olan ağır KOAH hastalarıydı. HBS varlığı ve şiddeti ile GOLD evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca KOAH klinik ve laboratuvar takip parametrelerinin HBS varlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde; sigara kullanımı, miktarı, hastalık süresi, inhale antikolinerjikler dışındaki hastalığa özel tedavi, hemogram, demir metabolizması ölçütleri, biyokimyasal, kan gazı değerleri, solunum fonksiyon testi parametreleri, solunum yetmezliği, uzun süreli oksijen tedavisi, sık hastane yatışı ile HBS varlığı ve şiddeti arasında korelasyon saptanmadı.

Yüzde 49’una KOAH nedeniyle akciğer transplantasyonu yapılan hastaların %50’sinde HBS semptomları saptanmıştır. Yüksek doz steroid kullanımı ve bununla ilişkili diyabet, nöropatinin bu hastalarda HBS nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür (21). Bu çalışmada KOAH atak nedeniyle sık hastane yatışı, sistemik steroid gereksinimi ile ilişkilendirilememiştir.

Lo Coco ve arkadaşları (20) KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlarla HBS varlığı arasında ilişki saptanmamışsa da bu çalışmada inhale antikolinerjik kullanımıyla HBS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Inhaler antikolinerjikler mukozadan minimal oranda absorbe edildiklerinden sistemik yan etki çok fazla görülmemektedir. Prostatizm, mesane boynunda obstrüksiyon, konstipasyon ve glomkomda artış bildirilmiştir (22). Antikolinerjik tedavi ve HBS arasındaki pozitif yöndeki korelasyon, örneklem grubundaki yüksek kullanım sıklığıyla (%66) ilişkilendirilmekle birlikte, konuyla ilgili geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KOAH olgularında uykusuzluk ve uyku ile ilişkili yakınmaların %12-49 arasında değişen yüksek bir sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (23). Hastalığın belirtileri, kullanılan ilaçların yan etkileri, hastalığa bağlı anksiyete, hipoksi ve hiperkapni total uyku süresi ve uyku kalitesini azaltan, bilenen nedenlerdir. KOAH’da HBS belirtileri ile ilişkili olabilecek uyku bozukluklarının araştırıldığı çalışmaların sayısı azdır. *Epworth* Uykululuk Skalası değerlerinin HBS saptanan KOAH hastalarında hem kontrol grubuna, hem de HBS saptanan KOAH hastalarına göre daha yüksek olduğu, KOAH olgularında HBS’nin uyku kalitesini azaltan sebeplerden biri olabileceği bildirilmiştir (20). Çalışmamızda HBS saptanan hasta grubunda HBS semptomları nedeniyle uyku bozukluğunun düzeyini beşi (%41,6) hafif, altısı (%50) orta, biri (%8,4) şiddetli olarak; yorgunluk ve uykusuzluk halini ise altısı (%50) hafif, beşi (%41,6) orta, biri (%8,4) şiddetli olarak tanımladı. Uyku bozukluğu, yorgunluk, uykusuzluk düzeyini şiddetli olarak belirten hasta uzun süreli oksijen tedavisi kullanan ağır KOAH’lı olan bir hastaydı.

Bu çalışmadaki olgulardan %20'sinde (KOAH grubunda %24, kontrol grubunda %10) HBS semptomları olmasına rağmen, hiçbiri daha önceden HBS tanısı ve tedavisi almamıştı. HBS pek çok vakada nonspesifik bulgularla seyrederek ve tanıda zorluk oluşturur. Bir çalışmada HBS hastalarının çoğuna tanı konulmadığını ve hastaların sadece %25'ine tanı konulduğu ileri sürülmüştür (24).

Sunulan çalışma KOAH dışında ek hastalığı olmayan hastalarda HBS sıklığını araştıran ilk çalışma olma niteliğini taşımakla birlikte, genelleme yapma açısından kısıtlayan özellikleri vardır. En önemli kısıtlayıcı özellik, olgu sayısının az olmasıdır. Bu çalışmaya gönüllülük esas alınarak, ardışık hastalar dahil edilmiştir. Semptomatik HBS ile ilişkili olabilecek ek hastalık ve tedavi öyküsü olan KOAH hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. KOAH; daha çok uzun süredir sigara içen, orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanmayla ilişkili başka hastalıklar da vardır, bu durum çalışmaya dahil edilebilir özellikte olgu sayısını kısıtlamaktadır. Çalışmanın sadece erkek hastalar dahil edilerek yapılmış olması genelleme yapmak için diğer bir kısıtlayıcıdır. Bilindiği üzere HBS prevalansı kadınlarda erkeklere oranla iki-üç kat daha yüksektir. KOAH prevalansının kadınlarda daha az olması nedeniyle polikliniğe başvuran ve serviste yatan hastalar arasında kadın KOAH olgu sayısının çok az olması ve kadın hastaların demir eksikliği anemisi, Tip 2 diabetes mellitus, renal yetmezlik gibi ek hastalıklarının olması nedeniyle çalışmaya erkek hastalar dahil edilmiştir. HBS'nin KOAH hastalarında kontrol grubuna göre iki kat daha sık görülmesine rağmen, HBS saptanan KOAH ve kontrol grupları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olmasını ise örneklem gruplarının az olmasıyla açıklanabileceğini düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, ek hastalığı olmayan erkek KOAH hastalarında HBS'ü sıklığını ve şiddetini araştırmış ve HBS'nun KOAH'lı hastalarda sık görüldüğünü tezini doğrulamamıştır. Ancak bu sonuç kadın hastaların da bulunduğu ayrıca ek hastalıkların çoğu zaman KOAH hastalığına eşlik ettiği KOAH popülasyonuna uyarlamaz ve bu hastalarda HBS daha sık görülebilir bu nedenle özellikle uykusuzluk ve gündüz aşırı uykululuk tarifleyen KOAH hastalarında HBS araştırılması gereken tanıları arasında olmalıdır. KOAH'da HBS gelişiminin patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Çalışmamızda inhale antikolinergik tedavi alan KOAH'lı hastalarda HBS görülme sıklığı artmış bulunmuştur. Bu bulgunun sınanması ve açıklanması için geniş kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık katkıları: Fikir ve deneylerin tasarlanması: ZZU. Deneylerin uygulanması: ZMB, ZZU. Verilerin analizi: ZMB, CK. Yazının hazırlanması: ZMB, ZZU, RÖ, AM. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

- Mathers CD, Loncor D. Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006; 3: e442. [CrossRef]
- Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uyku sorunları. In: Umur S, Erduinç E, editörler. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi: Ankara; 2000. s.167-87.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-42. [CrossRef]

- Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2137-41. [CrossRef]
- Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: The REST (RLS epidemiology, symptoms and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-46. [CrossRef]
- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA. Restless legs syndrome diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnostic and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-19. [CrossRef]
- American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- 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; 6: 1562-9.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-32. [CrossRef]
- Pauwels RA, Buist SA, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Comitee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1256-76.
- Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology*. 2003; 227: 617-22. [CrossRef]
- Kaplan Y, İnönü H, Yılmaz A, Ocal S. Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 352-7.
- Chokroverty S. Restless Legs syndrome. *Sleep Disorders*. In: Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM, editors. *Neurology In Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Butterworth Heinmann; 2004.p. 2021-4.
- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberkstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome in elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000; 54: 1064-8.
- Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006; 7: 175-83. [CrossRef]
- Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, et al. Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; 52: 297-302. [CrossRef]
- Norlander NB. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand*. 1953; 145: 453-7.
- O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Aging*. 1994; 23: 200-3. [CrossRef]
- Spillane J. Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. *BMJ*. 1970; 4: 796-8. [CrossRef]
- Lo Coco D, Mattaliona A, Lo Coco A, Randisi B. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med*. 2009; 10: 572-6. [CrossRef]
- ai OA, Golish JA, Yataco JC, Budev MM, Blazey H, Giannini C, et al. Restless legs syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 24-9.
- Akkoca Ö. Bronkodilatör tedaviler. In: Saryal BS, Acıcan T, editors. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. p. 107-27.
- Kutty K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 104-12. [CrossRef]
- Van de Vijver DAMC, Walley T, Petri H. Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care. *Sleep Med* 2004; 5: 435-40. [CrossRef]