

## Gebelikte huzursuz bacak sendromu

Bülent Çakmak<sup>1</sup>, Zeynep Fulya Metin<sup>1</sup>, Ahmet Karataş<sup>2</sup>, Zeki Özsoy<sup>1</sup>, Fazlı Demirtürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu

### Özet

**Amaç:** Gebelik, huzursuz bacak sendromunun oluşumu ve gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı gebelikte huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklığının ve ilişkili olabilecek demografik parametrelerin araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Üniversite hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebelerden çalışmaya katılmayı kabul eden 500 olgu araştırmamıza dâhil edildi. Tüm gebelere demografik ve gebelik özelliklerini, HBS semptomlarını değerlendiren anket formu dolduruldu. Gebeler HBS olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaş, gebelik ve doğum sayısı, vücut kitle indeksi, gebelik haftası, hemoglobin değeri, tiroid stimulan hormon (TSH), kreatinin, aspartat aminotransferaz / alanin aminotransferaz (AST/ALT) gibi biyokimyasal parametreler HBS olan ve olmayan gebelerde karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gebelikte HBS sıklığı %15.4 olarak bulundu. Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan gebelerin yaş ortalaması sırasıyla 27.5±6.6 ve 26.9±5.7 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). İki grup arasında gebelik, doğum ve düşük sayıları açısından anlamlı fark saptanmazken gebelik haftası, kilo ve vücut kitle indeksi HBS olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p<0.05). Huzursuz bacak sendromu olan gebelerde demir replasmanı alma oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.009). Fakat hemogloblin ve hematokrit değerlerinde iki grup arasında fark saptanmadı (p>0.05). TSH, tiroksin, kreatinin ve AST/ALT değerleri her iki grupta da benzerdi. Huzursuz bacak sendromu sıklığı trimesterlere göre sırasıyla %9.7, %14.5 ve %19.5 olarak bulundu.

**Sonuç:** Huzursuz bacak sendromu sıklığı ileri gebelik haftası ve yüksek vücut kitle indeksi olan gebelerde daha fazla bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi ve ileri gebelik haftası olan gebeler HBS semptomları açısından değerlendirilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Gebelik, huzursuz bacak sendromu, etiyojisi.

### Restless leg syndrome in pregnancy

**Objective:** Pregnancy is considered as a risk factor of onset and progression of restless leg syndrome. The purpose of this study was to evaluate the etiology of restless leg syndrome (RLS) in pregnant women.

**Methods:** Five hundred pregnant women who applied to a university hospital obstetrics clinic were received to this study. A questionnaire evaluating demographic and pregnancy characteristics, and RLS symptoms was conducted. Pregnant women were divided into two groups, as with and without RLS. Age, gravidity, parity, body mass index, gestational age, hemoglobin value, biochemical parameters such as thyroid stimulating hormone (TSH), creatinine and aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase (AST/ALT) values were compared between pregnant women with and without RLS.

**Results:** The incidence of RLS in pregnancy was found 15.4%. The mean age of pregnant women with and without RLS was 27.5±6.6 and 26.9±5.7, respectively, and there was no significance difference between two groups (p>0.05). There was no significant difference in number of number of pregnancy, delivery and abortion between two groups (p>0.05). Gestational age, weight and body mass index were significantly higher in pregnant with RLS (p=0.005). The rate of iron supplementation was higher in pregnant with RLS (p=0.009), but hemoglobin and hematocrit values were not different between two groups (p>0.05). TSH, thyroxine, creatinine and AST/ALT values were found to be similar in both groups. The incidence rate of RLS were found as 9.7%, 14.5% and 19.5%, respectively according to the trimesters.

**Conclusion:** The rate of restless leg syndrome was found higher in pregnant women with advanced gestational weeks and high body mass index. Pregnant with high body mass index, and advanced gestational weeks should be evaluated for RLS symptoms.

**Key words:** Pregnancy, restless leg syndrome, etiology.



## Giriş

Huzursuz bacak sendromu (HBS), hastalarda bacaklarını hareket ettirme dürtüsüyle ortaya çıkan, duyuşsal ve motor semptomlarla seyreden, kronik, ilerleyici bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> İlk kez 1685 yılında Thomas Willis tarafından uykusuzluk ve bacaklarda huzursuzluk şikayeti olan hastalarda tanımlanmıştır. Daha sonra 1945'te Dr. Karl-Axem Ekbon "*irritable legs*" ve "*restless legs*" tanımlarını kullanmış ve bu durum Ekbon sendromu olarak da tanımlanmıştır.<sup>[2]</sup> Hastalar, parestezi veya disestezi nedeniyle, bacaklarını sallama dürtüsü duyarlar ve bacak sallamakla veya yataktan kalkıp yürümekle rahatladıklarını ifade ederler. Yatakta bacaklarını salladıklarını, bacaklarında gerilme ve kasılma hissettiklerini, rahatlamak için yere doğru bacaklarını sarkıttıklarını belirtirler. Semptomlar dinlenmekle ve gece uykunun başladığı saatlerde başlar, gün içinde kaybolur.<sup>[3]</sup>

Hastalığın etiopatogenezi henüz tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, hastaların dopaminerjik tedaviden fayda görmeleri santral kökenli dopamin sistemindeki disfonksiyondan kaynaklandığını düşündürmektedir.<sup>[4]</sup>

Gebelik, HBS semptomlarının başlamasında ve/veya kötüleşmesinde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gebelikte meydana gelen hormonal (prolaktin, progesteron, östrojenler seviyeleri), psikomotor ve davranışsal değişikliklerin, uyku alışkanlıklarında ve folik asit-demir düzeylerinde oluşan değişikliklerin etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>[5,6]</sup>

Bu çalışmada, gebelikte ortaya çıkan huzursuz bacak sendromunun etyolojisinde etkili olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Ocak 2013-Mart 2013 tarihleri arasında Üniversite hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebelerden çalışmaya katılmayı kabul eden 500 olgu araştırmamıza dahil edildi. Tüm gebelerin demografik ve gebelik özelliklerini, HBS semptomlarını değerlendiren anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile dolduruldu. Huzursuz bacak sendromu tanı kriterlerini içeren anket formu 4 sorudan oluşmakta ve Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) tarafından 1995 yılında hasta öyküsüne dayanarak oluşturulmuş olup tüm sorulara da "evet" yanıtının verilmesi durumunda HBS tanısı konulmaktadır.<sup>[7]</sup>

Sorular şu şekildedir:

1. Bacaklarınızda ağrı, sızı, ürperti gibi hoş olmayan, rahatsızlık veren ve bacaklarınızı hareket ettirmeye zorlayan bir his oluyor mu? (Birinci soruya evet yanıtı verenler aşağıdaki soruları yanıtlayacaktır).
2. Bu şikayetleriniz otururken veya yatariken artıyor mu?
3. Bacağınızı hareket ettirmekle veya yürümekle kısmen veya tamamen geçiyor mu?
4. Gündüz saatlerine göre akşam ve geceleyin daha mı şiddetli oluyor?

Gebeler HBS olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, gebelik ve doğum sayıları, vücut kitle indeksi, gebelik haftası, hemoglobinin değeri, tiroid stimulan hormon (TSH), kreatinin, aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz (AST/ALT) gibi biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı.

İstatistiksel karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, ortalamalar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sonuçlardan  $p<0.05$  hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 18; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD).

## Bulgular

Gebelerin yaş ortalaması  $27.0\pm 5.9$  olarak saptandı. Huzursuz bacak sendromu olanların yaş ortalaması  $27.5\pm 6.6$ , olmayanların ise  $26.9\pm 5.7$  olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmaya katılan gebelerin 77'si HBS tanı kriteri sorularının tümüne evet cevabı vermiş olup gebelikte HBS sıklığı %15.4 olarak saptandı. Evet yanıtı verenlerin sıklığı trimester arttıkça anlamlı olarak artmaktaydı. Birinci trimesterde HBS sıklığı %9.7, ikinci trimesterde %14.5 ve üçüncü trimesterde %19.5 olarak tespit edildi. Trimester arttıkça HBS görülme sıklığı artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.774$ ).

Gebelik, doğum ve düşük sayıları açısından HBS olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Gebelik haftası, kilo ve vücut kitle indeksi HBS olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Diyabet, hipertansiyon ve guatr oranları her iki grupta da benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Huzursuz bacak sendromu olan gebelerde demir replasmanı alma oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.009$ ). Fakat hemoglobin ve hematokrit değerle-

rinde iki grup arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Multivitamin kullanım oranları arasında fark bulunmadı. **Tablo 2'**de de görüldüğü gibi TSH, tiroksin ve AST/ALT değerleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## Tartışma

Bacakları hareket ettirme isteği ile ortaya çıkan ve ekstremitelerde huzursuzluğa neden olan HBS sıklığı popülasyonda her yaşta görülmekle birlikte özellikle yaşın ilerlemesi ve gebelik durumlarında daha sık görülmektedir.<sup>[8]</sup> Genel popülasyonda HBS sıklığı yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir.<sup>[9]</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda gebelikte HSB sıklığı %11-22.5 olarak bildirilmektedir.<sup>[10-13]</sup> Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise gebelikte HBS sıklığı %19-26 olarak rapor edilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Çalışmamızda gebelikte HBS sıklığı %15.4 olarak bulunmuş olup mevcut literatür ile uyumlu görülmektedir.

Şahin ve ark.<sup>[14]</sup> yaptıkları çalışmada gebelerin yaş, gebelik, doğum ve abortus sayılarının HBS olan ve olmayan gruplarda benzer olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu demografik özellikler açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda gebelik haftası HBS olan olgularda daha fazla bulunmuştur. HBS (+) olan gebelerde gebelik haftası 24.5±9.1 iken HBS (-) olanlarda ise 22.1±9.9 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda gebelikte HBS sıklığının 3. trimesterde daha fazla olduğu ve mevcut semptomların daha da ağırlaştığı bildirilmiştir.<sup>[10-12]</sup> Çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HBS sıklığı 3. trimesterde diğer trimesterlere göre daha fazla saptanmıştır.

Obezite ile HBS sıklığı arasında yakın ilişki söz konusudur. Vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile HBS görülme sıklığının arttığını rapor eden çalışmalar mevcuttur.<sup>[16,17]</sup> Gebelikte VKİ ile HBS ilişkisini net olarak ortaya konulmamıştır. Bununla beraber gebelik HBS ilişkisini araştıran çalışmalarda vücut ağırlığı ve VKİ ile HBS arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>[14,18]</sup> Çalışmamızda HBS (+) olan gebelerde VKİ ve vücut ağırlığı daha yüksek tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada HBS patogeneğinde önemli faktörlerden birinin de demir eksikliği olduğu bildirilmiştir. Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğinin en iyi göstergesidir. Ferritin düzeyi ve HBS şiddeti arasında ters yönde anlamlı bir ilişki olduğu, serum ferritin düzeyleri düşük olanlarda semptomların daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir. Bu yüzden dopaminerjik tedavi ile birlikte demir replasmanının, hastaların çoğunluğunda fayda-

**Tablo 1.** Gebelerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	HBS (+) olan gebeler n=77	HBS (-) olan gebeler n=423	p değeri
Yaş (yıl)*	27.5±6.6	26.9±5.7	0.706
Gravida*	2.4±1.2	2.4±1.3	0.608
Parite*	1.0±0.9	1.1±1.1	0.785
Abortus*	0.3±0.7	0.3±0.7	0.650
Gebelik haftası*	24.5±9.1	22.1±9.9	<b>0.040</b>
Ağırlık (Kilogram)*	71.5±13.1	66.8±12.3	<b>0.003</b>
Boy (cm)*	161.3±5.5	161.9±29.9	0.700
VKI (kg/m <sup>2</sup> )*	27.3±5.6	25.8±4.6	0.037
Demir replasmanı	53 (%68.8)	223 (%52.7)	<b>0.009</b>
Multivitamin replasmanı	59 (%76.6)	294 (%69.5)	0.207
Diyabet	4 (%5.2)	16 (%3.8)	0.529
Hipertansiyon	3 (%3.9)	10 (%2.4)	0.433
Guatr	7 (%9.1)	49 (%11.6)	0.694

\*Ortalama±SD, HBS: Huzursuz bacak sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi.

**Tablo 2.** Gebelerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar bulgusu	HBS (+)	HBS (-)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	11.8±1.1	11.9±1.2	0.400
Hematokrit (%)	35.8±3.2	36.1±3.0	0.375
TSH (mIU/mL)	2.3±1.4	1.8±1.4	0.063
sT4 (ng/mL)	1.0±0.2	1.8±0.2	0.105
BUN (mg/dL)	7.6±2.9	8.5±3.4	0.329
Kreatinin (mg/dL)	0.50±0.10	0.56±0.11	0.370
AST (IU/L)	20.5±14.6	17.0±8.3	0.621
ALT (IU/L)	14.2±5.4	16.1±13.9	0.796

AST / ALT: Aspartat aminotransferaz / alanin aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, HBS: Huzursuz bacak sendromu, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon.

lı olduğu rapor edilmiştir.<sup>[19,20]</sup> Ülkemizden yapılan bir çalışmada Tunç ve ark.<sup>[15]</sup> serum demir, ferritin ve hematokrit değerleri açısından herhangi bir fark olmamakla birlikte hemoglobin değerlerinin HBS (+) olan gebelerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hübner ve ark.'nın<sup>[21]</sup> yapmış oldukları çalışmada hemoglobin ve serum ferritin düzeylerinin HBS olan ve olmayan gebelerde benzer olduğunu bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda serum hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından HBS (+) olan grup ile HBS (-) olan grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak HBS olan gebelerde demir kullanım oranı daha fazla tespit edilmiştir. Chen ve ark.<sup>[18]</sup> 461 gebenin katıldığı çalışmada HBS sıklığını %10.4 olarak saptamış olup HBS (-) olan grupta folat ve

demir tedavisi kullanım oranının HBS (+) olan gebelerden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer taraftan, HBS tanısı konmuş bireylerin aileleri incelendiğinde yakın akrabalarının da HBS tanısı aldığı ve ailesel geçişli HBS olgularında, bu geçişin daha çok otozomal dominant karakterde olduğu ve ailesel geçiş oranının %60-65 civarında olduğu bildirilmiştir.<sup>[22,23]</sup> Perdecı ve ark.<sup>[24]</sup> HBS tespit edilen hastalarda yüksek otozomal dominant geçiş düşünülerek ailenin bir bütünlük içinde ele alınmasının önemli bir unsur olduğuna dikkat çekmektedir.

Dopaminerjik etkili L-DOPA (L-dihidroksi fenil alanin) kullanımı ile HBS semptomlarında azalma olması bu hastalığın dopaminerjik yoldaki bir disfonksiyon ile ilişkili olabileceği ve dopaminerjik sistemin tiroid etkileşimi bilindiği için tiroid fonksiyon bozukluğunun HBS gelişiminde etkili olabileceği savunulmuştur.<sup>[25]</sup> Bununla ilgili yapılan klinik çalışmalar HBS olan kadınlarda sekonder hipotiroidizmin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermiştir.<sup>[26]</sup> Ancak başka bir yazıda ise tiroid hastalığı olan ve olmayan hastalarda HBS sıklığında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiş olup HBS ve tiroid hastalıklarının ilişkisi netlik kazanmamıştır.<sup>[27]</sup> Bu çalışmada da HBS (+) olan gebelerle HBS (-) olanlar arasında gerek özgeçmişlerinde guatr olup olmaması, gerekse laboratuvar bulgusu olarak tiroid hormon değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak, gebelikte HBS ileri gebelik haftalarında fazla görülen ve kadın-doğum pratiğinde çok sık olarak sorgulanmayan ve iyi bilinmeyen bir durumdur. İleri gebelik haftalarında artmış vücut kitle indeksi olan ve demir tedavisi alan gebelerin HBS semptomları açısından değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Gebelik ile HBS etiyolojik ilişkisinin değerlendirildiği daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

- Silber MH. Restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:261-4.
- Ekbom KA. Asthenia crurum paraesthetica (irritabl legs). New syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in legs, responding to certain extent to treatment with Priscol and Doryl; note on paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1944;118:197-209.
- Acar S, Gencer AM. Huzursuz bacak sendromunda genetik. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005;51:156-60.
- Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 2004;5:317-28.
- Ondo W, Jankovic J. Restless leg syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-41.
- O'Keeffe ST. Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:281-2.
- Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
- Manconi M, Govoni V, De Vito A. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004;63:1065-9.
- Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. Restless leg syndrome. *Am Fam Physician* 2008;78:235-40.
- Sarberg M, Josefsson A, Wirehn AB, Svanborg E. Restless legs syndrome during and after pregnancy and its relation to snoring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:850-5.
- Goodman JDS, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *Br Med J* 1988;297:1101-2.
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
- Balendran J, Champion D, Jaaniste T, Welsh A. A common sleep disorder in pregnancy: restless legs syndrome and its predictors. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 2011;51:262-4.
- Şahin KF, Köken G, Coşar E, Solak Ö, Saylan F, Fidan F, Ünlü M. Gebelerde huzursuz bacak sendromu sıklığı. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007;4:246-9.
- Tunc T, Karadağ YS, Dogulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord* 2007;22:627-31.
- Philips 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.
- Gao X, Schwarzschild MA, Wang H, Ascherio A. Obesity and restless legs syndrome in men and women. *Neurology* 2009;72:1255-61.
- Chen PH, Liou KC, Chen CP, Cheng SJ. Risk factors and prevalence rate of restless legs syndrome among pregnant women in Taiwan. *Sleep Med* 2012;13:1153-7.
- Allen RP. Race, iron status and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;3:467-8.
- Kolster KS, Trenkwalder C, Fogel W, Greulich W, Hahne M, Lachenmayer L, et al. Restless legs syndrome-new insights into clinical characteristics, pathophysiology and treatment options. *J Neurol* 2004;251(Suppl 6):39-43.
- Hübner A, Krafft A, Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Bassetti CL. Characteristics and determinants of restless legs

- syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology* 2013;80:738-42.
22. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005;62:591-6.
  23. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597-602.
  24. Perdeci Z, Özgen F, Özmenler KN. Huzursuz bacak sendromlu bir aile: olgu sunumu. *Yeni Symposium* 2010;48: 49-53.
  25. Pereira JC Jr, Rocha e Silva IR, Pradella-Hallinan M. Transient Willis-Ekbom's disease (restless legs syndrome) during pregnancy may be caused by estradiol-mediated dopamine overmodulation. *Med Hypotheses* 2013;80:205-8.
  26. Tan EK, Ho SC, Eng P, Loh LM, Koh L, Lum SY, et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:149-51.
  27. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchiotti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999;22:970-99.