

ارتباط سندرم پاهای بی قرار در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه با سطح فریتین، آهن و هموگلوبین سرم

دکتر خلیل انصارین: دانشیار بیماریهای داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Kansarin@yahoo.com

دکتر حسن ارگانی: دانشیار بیماریهای داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر جعفر شعبانپور: دستیار فوق تخصصی ریه دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۹/۴، پذیرش: ۸۷/۱/۳۱

چکیده

زمینه و اهداف: سندرم پاهای بیقرار (Restless Legs Syndrome, RLS) اختلالی است که در آن فرد احساس ناخوشایند به ویژه شبها در اندامها و نیاز به حرکت پاها دارد. این حالت با استراحت و در شبها بدتر می شود. هدف از این مطالعه بررسی سندرم پاهای بی قرار در بیماران نارسایی مزمن کلیه و ارتباط آن با عوامل احتمالی دخیل در آن.

روش بررسی: ۱۹۴ بیمار، ۱۱۶ مرد و ۷۸ زن با نارسایی مزمن کلیه انتخاب شدند که از این تعداد ۱۵۶ نفر تحت همودیالیز و ۳۸ نفر تحت درمان طبی بدون همودیالیز با سرعت فیلتراسیون گلوامرولی کمتر از ۵۰ بودند. جمع آوری اطلاعات از طریق پرسشنامه براساس معیار انجمن بین المللی بررسی سندرم پاهای بیقرار و اسکرین کردن شدت خواب آلودگی روزانه بیماران براساس معیار Epworth Sleepiness Scale تعدیل شده، بوده است.

یافته ها: بین میانگین سطح هموگلوبین (g/dl) 10.1 ± 0.31 و آهن (g/dl) 9.7 ± 0.18 ، آهن 74.3 ± 6.6 و 72.2 ± 3.6 (با $P = 0.075$) و فریتین (138 ± 519.8 و 684 ± 97.4) با $P = 0.34$ در دو گروه بیماران با نارسایی مزمن کلیه با و بدون سندرم پاهای بیقرار اختلاف معنی داری وجود نداشت. بین مدت زمان دیالیز در بیماران دیالیزی و وجود سندرم پاهای بیقرار (ماه 5.1 ± 6.7 و ماه 3.4 ± 2.5) با $P < 0.025$ اختلاف معنی دار مثبت وجود داشت. بین سندرم پاهای بیقرار و شدت خواب آلودگی روزانه بیماران اختلاف معنی داری وجود دارد (5.79 ± 0.32 و 2.95 ± 0.01) با $P < 0.001$.

نتیجه گیری: برخلاف جمعیت عادی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه وجود سندرم پاهای بیقرار ارتباطی با سطح سرمی فریتین، میزان آهن و آهن سرم ندارد. خواب آلودگی روزانه در بیماران با نارسایی مزمن کلیه مبتلا به سندرم پاهای بیقرار بطور معنی داری بیشتر از افراد بدون سندرم پاهای بیقرار است.

کلید واژه ها: نارسایی مزمن کلیه، سندرم پاهای بیقرار، فریتین، آهن سرم و کم خونی.

مقدمه

کمبود آهن، نارسایی مزمن کلیه، کاهش سطح فریتین سرم، حاملگی، کمبود فولات، نوروپاتی، دیابت، بیماری لایم، گاموپاتی مونوکلونال و کمبود ویتامین ۱۲ می باشند (۱-۳). پاتوفیزیولوژی سندرم پاهای بیقرار هنوز ناشناخته است. سیستم دوپامینرژیک نقش اصلی در سندرم پاهای بیقرار دارد. با مصرف دوز پایین لوودوپا علائم سندرم پاهای بیقرار بهبود یافته و آنتاگونیستهای دوپامینرژیک نظیر متوکلوپرامید موجب تشدید علائم سندرم پاهای بیقرار می شوند (۷) با استفاده از روش $SPECT^1$ و PET^2 نشان داده شده گیرنده دوپامین (D_2) در عقده های قاعدهای مغز افراد

اصطلاح سندرم پاهای بیقرار برای اولین بار در سال ۱۹۴۵ توسط کارل اکوم برای توصیف اختلالی بکار رفت که با نشانه های حسی و اختلالات حرکتی اندامها، عمدتاً با استراحت همراه بوده است (۱ و ۲).

حدود ۱۵-۲ درصد جمعیت عادی در جوامع غربی دچار این اختلال هستند (۳-۵). سندرم پاهای بیقرار در بیماران با نارسایی مزمن کلیه شایعتر از جمعیت عادی بوده و شیوع آن در جوامع مختلف از ۶۸-۱/۵ درصد متفاوت است (۶). علت سندرم پاهای بیقرار اغلب ناشناخته است. علل عمده موارد ثانویه آن شامل

1. Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT
2. Positron Emission Tomography, PET

ضد پارکینسون دریافت نمی‌کردند. نیز هیچکدام از آنها سابقه پیوند کلیه نداشته و از نظر بالینی مبتلا به سوء تغذیه نبودند. اطلاعات مربوط به اختلالات خواب بصورت مصاحبه حضوری با پرکردن پرسشنامه تنظیمی مشتمل بر ۱۹ بند و معاینه بالینی بیماران توسط پزشک جمع‌آوری شدند. قبل از پرکردن پرسشنامه موضوع بیماری به بیمار توضیح داده می‌شد و موافقت کتبی او به شرکت در این بررسی اخذ می‌گردید. تشخیص سندرم پاهای بی‌قرار براساس معیار انجمن بین‌المللی بررسی سندرم پاهای بی‌قرار بوده و همچنین بررسی میزان خواب آلودگی روزانه بیماران بر اساس معیار ESS^۱ تعدیل شده بوده است (۷ و ۴). علاوه بر بررسی سابقه بیماری و معاینه بالینی، پارامترهای دیگری از جمله طول مدت زمان دیالیز به ماه، میزان هموگلوبین، آهن سرم، فریتین، کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز سرم اندازه‌گیری گردید (در بیماران دیالیزی بلافاصله قبل از شروع دیالیز). بیماران دارای سندرم پاهای بی‌قرار توسط نورولوژیست معاینه تکمیلی شده و الکترومیوگرافی و سنجش سرعت انتقال عصبی به عمل آمد و بیماران دارای نوروپاتی محیطی از مطالعه خارج شدند. اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS تحت آنالیز آماری با $P < 0/05$ و T-test و Chi-Square قرار گرفتند و اختلافات آماری با $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

از ۱۹۴ بیمار با نارسایی مزمن کلیه مورد مطالعه ۱۱۶ نفر مرد و ۷۸ نفر زن بوده، از این جمعیت ۵۶ بیمار (۲۸/۹ درصد) معیارهای منطبق با سندرم پاهای بی‌قرار داشتند که شامل ۲۷ مورد (۲۳/۲ درصد) از مردان و ۲۹ مورد (۳۷/۱ درصد) از زنان بودند. این شیوع بیشتر در زنان نسبت به مردان از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0/04$). از کل بیماران با نارسایی مزمن کلیه، ۱۵۶ نفر تحت همودیالیز بودند که از آنها ۴۱ مورد (۲۶/۲ درصد) سندرم پاهای بی‌قرار داشتند و ۳۸ نفر از کل جمعیت بیماران نارسایی مزمن کلیه که تحت درمان طبی بدون همودیالیز بودند ۱۵ مورد (۳۹/۶ درصد) آنها معیارهای سندرم پاهای بی‌قرار داشتند. این تفاوت در بین دو گروه بیماران با و بدون دیالیز معنی‌دار نبود ($P = 0/108$). در بیماران با نارسایی مزمن کلیه با و بدون سندرم پاهای بی‌قرار میانگین هموگلوبین، سطح کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز طول مدت زمان شروع دیالیز تا هنگام بررسی و خواب‌آلودگی روزانه تحت بررسی قرار گرفته و نتایج آن در جدول آورده شده است. همچنین ارتباط بین میانگین فریتین سندرم پاهای بی‌قرار در نمودار آورده شده است.

دارای سندرم پاهای بی‌قرار کاهش می‌یابد (۸ و ۹). کمبود آهن نیز با سندرم پاهای بی‌قرار همراه است و تجویز آهن موجب بهبود آن می‌شود. آهن بعنوان یک کوفاکتور تیروزین هیدروکسیلاز عمل کرده و این آنزیم محدود کننده سرعت متابولیسم دوپامین است. با افزایش سطح آهن در مایع مغزی نخاعی میزان دوپامین افزایش می‌یابد. مطالعات نشان داده است که غلظت آهن در مایع مغزی نخاعی بیماران سندرم پاهای بی‌قرار پایین است (۹-۷). حدث زده می‌شود سندرم پاهای بی‌قرار در بیماران نارسایی مزمن کلیه و حاملگی ممکن است ثانوی به کمبود آهن باشد (۸).

اختلال خواب یک تظاهر شایع در بیماران نارسایی مزمن کلیه بوده و در مطالعات انجام شده ۸۳-۴۱ درصد بیماران دیالیزی دچار مشکلات خواب در روز می‌باشند. در بررسی مشکلات خواب بیماران دیالیزی ۷۵-۵۳ درصد دارای آپنه حین خواب، سندرم حرکت مکرر اندام یا هر دو می‌باشند. اختلالات خواب منجر به محرومیت از خواب شده و آن نیز اثرات منفی در عملکرد سیستم ایمنی و حوادث قلبی عروقی دارد که از علل شایع مرگ و میر در بیماران نارسایی مزمن کلیه است (۱۰).

در مطالعات انجام شده در بیماران با نارسایی مزمن کلیه مبتلا به سندرم پاهای بی‌قرار در مقایسه با جمعیت عادی مبتلا به سندرم پاهای بی‌قرار، تعداد دفعات حرکات اندام و تعداد بیدار شدن از خواب بیشتر و کیفیت خواب در بیماران نارسایی مزمن کلیه بدتر از افراد عادی است (۸). سندرم پاهای بی‌قرار در بیماران نارسایی مزمن کلیه با دیالیز بهتر نمی‌شود ولی با پیوند کلیه بهبود می‌یابد (۶) میزان مرگ و میر در بیماران با نارسایی مزمن کلیه با سندرم پاهای بی‌قرار در مقایسه با افراد با نارسایی مزمن کلیه بدون آن و با شرایط یکسان از نظر سن، جنس و مدت دیالیز، بیشتر بوده و نشان داده شده است که سندرم پاهای بی‌قرار در بیماران تحت درمان با همودیالیز مزمن خطر مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۱۱). علاوه بر سندرم پاهای بی‌قرار در بیماران با نارسایی مزمن کلیه منجر به ایجاد اختلال در خواب و کاهش کیفیت زندگی این افراد می‌شود (۷).

هدف از انجام این مطالعه بررسی شیوع سندرم پاهای بی‌قرار در بیماران با نارسایی مزمن کلیه در افراد ایرانی ساکن آذربایجان که تا حدی می‌تواند شاخصی از وضع جامعه ایرانی باشد و نیز بررسی ارتباط آن با عوامل فرضی دخیل در آن نظیر آهن، فریتین، میزان کم‌خونی، مدت زمان دیالیز در افراد دیالیزی و عوامل دیگر در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه است.

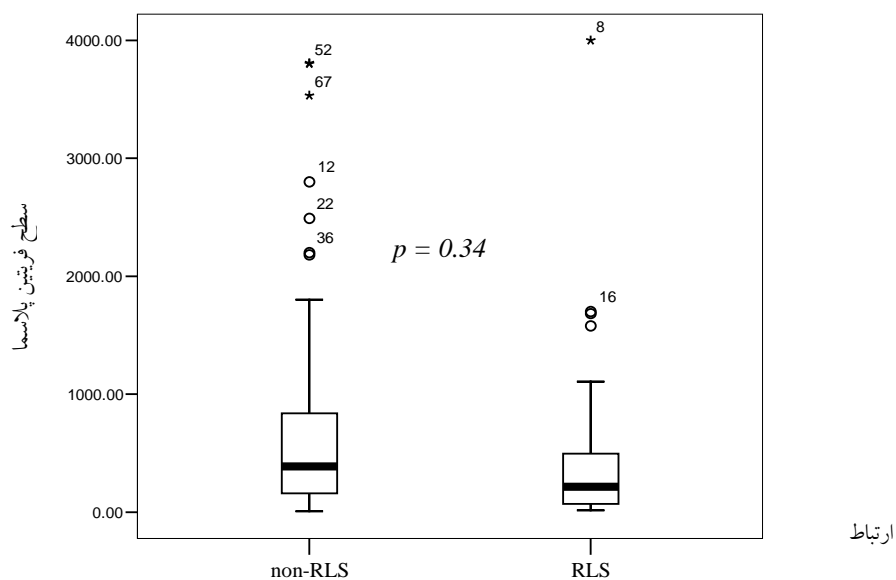
مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۱۹۴ بیمار با نارسایی مزمن کلیه شامل ۱۵۶ بیمار تحت درمان با همودیالیز و ۳۸ بیمار تحت درمان طبی (با کلیرانس بین ۵۰-۲۰ میلی لیتر در دقیقه)، مورد بررسی قرار گرفتند. همه این افراد تحت درمان دوز کافی اسید فولیک (بیش از ۳ میلی‌گرم روزانه) بوده و هیچکدام داروهایی مثل متوکلوپرامید

جدول ۱: میانگین هموگلوبین، آهن، کلسیم، آلکالن فسفاتاز، مدت زمان دیالیز، خواب آلودگی روزانه و کیفیت دیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با RLS و بدون RLS

P	NON-RLS	RLS	
۰/۰۲	۳۴ ± ۲/۵	۵۰/۷ ± ۶/۷	مدت همودیالیز (ماه)
۰/۵۳	۱/۲۷ ± ۰/۰۵	۱/۳۴ ± ۰/۰۷	KT/V
۰/۲۸	۹/۷ ± ۰/۱۸	۱۰/۱ ± ۰/۳۱	هموگلوبین g/dl
۰/۷۵	۷۲/۱ ± ۳/۶	۷۴/۳ ± ۶/۶	آهن سرم g/dl
۰/۳۴	۸/۶۵ ± ۰/۱	۸/۶۱ ± ۰/۱۸	کلسیم سرم mg/dl
۰/۸۳	۴۴۵ ± ۳۴/۷	۴۲۵ ± ۵۲/۵	آلکالن فسفاتاز سرم iu/l
۰/۷۵	۶/۰۱ ± ۰/۱۵	۵/۹۵ ± ۰/۳۲	فسفر mg/dl
۰/۰۰۱	۲/۹۵ ± ۰/۳۴	۵/۹۲ ± ۰/۷	*MESS

* MESS=Modified Epworth Sleepiness Scale



نمودار ۱: ارتباط بین سطح فریتین پلاسما در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه دارای سندرم پاهای بیقرار (RLS) و بدون آن (non-RLS).

بحث

محدود انجام شده قبلی در آسیا، در هندوستان ۱/۵ درصد، ژاپن ۱۲/۲ درصد و در چین ۶۲ درصد گزارش شده است (۱۳ و ۶). در این مطالعه نزدیک یک سوم بیماران با نارسایی مزمن کلیه دارای سندرم پاهای بیقرار بودند و میزان آن در زنان نسبت به مردان بیشتر بود که مشابه وضع موجود در جمعیت عادی بدون نارسایی مزمن کلیه است. در بیماران با نارسایی مزمن کلیه دارای سندرم پاهای بیقرار نیز ارتباطی بین شیوع سندرم پاهای بیقرار و سطح هموگلوبین، آهن، فریتین، کلسیم و آلکالن فسفاتاز سرم وجود ندارد. هر چند شدت خواب آلودگی روزانه بر اساس ESS تعدیل شده در زنان با نارسایی مزمن کلیه دارای سندرم پاهای بیقرار بیشتر از مردان بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

مطالعه حاضر نشان می دهد که سندرم پاهای بیقرار در حدود ۲۸/۹ درصد از بیماران با نارسایی مزمن کلیه ساکن آذربایجان وجود دارد. ضمناً ابتلا به این سندرم ارتباطی با آهن، فریتین، هموگلوبین و وجود یا عدم وجود کم خونی در این افراد ندارد. در مطالعات انجام شده شیوع سندرم پاهای بیقرار در نژادهای مختلف متفاوت بوده است. Katner و Bliwis نشان دادند که در بیماران تحت همودیالیز مزمن علائم و نشانه های سندرم پاهای بیقرار در آفریقای ها کمتر از اروپایی ها می باشد (۶). همچنین شیوع سندرم پاهای بیقرار در بیماران با نارسایی مزمن کلیه در آمریکایی های آفریقای تبار ۴۸ درصد و در سفید پوستان آمریکا ۶۸ درصد گزارش شده است (۱۵). همینطور شیوع آن در مطالعات

شاخص KT/V بر اساس میزان کلیرانس اوره (K) مقدار کل اوره (که بصورت حجم توزیع اوره یا V بیان میشود) و مدت زمان دیالیز (T) محاسبه می‌شود. در حال حاضر KT/V به میزان $1/2$ در هر درمان حداقل استاندارد کیفیت دیالیز می‌باشد (۱۶). در این مطالعه کیفیت دیالیز بر اساس شاخص (KT/V) در بیماران با نارسایی مزمن کلیه با وبدون سندرم پاهای بیقرار بررسی شد و کیفیت دیالیز در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (ترتیب $17/0 \pm 134$ و 0.05 ± 127 یا $0.53/P$).

مطالعات قبلی نشان داده است که سندرم پاهای بیقرار در بیماران نارسایی مزمن کلیه موجب افت کیفیت زندگی و ایجاد اختلال خواب می‌شود (۸). در این مطالعه نیز بیماران با نارسایی مزمن کلیه مبتلا به سندرم پاهای بیقرار در مقایسه با بیماران بدون ابتلا به آن شدت خواب آلودگی روزانه بیشتر و اختلال خواب بیشتری داشتند. مطالعات نشان داده است که اختلالات خواب در بیماران دیالیزی دچار سندرم پاهای بیقرار موجب افزایش مرگ و میر در دراز مدت می‌شود (۶ و ۷)، و لذا تشخیص بموقع و درمان آن در این بیماران میتواند اهمیت ویژه‌ای داشته باشد و این خود نیاز به توجه بیشتر به این سندرم و اتخاذ اقدامات درمانی مناسب در این زمینه را نشان می‌دهد.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر شیوع نسبتاً قابل توجه سندرم پاهای بیقرار در نزدیک به یک سوم بیماران با نارسایی مزمن کلیه در این قسمت از جوامع شرقی را نشان می‌دهد که با شیوع گزارش شده بسیار کم و یا بسیار بالا در مطالعات محدود قبلی در این زمینه متفاوت است. در ضمن این مطالعه بر خلاف جمعیت عادی، عدم وجود ارتباط بین سندرم پاهای بیقرار و تغییرات سطح آهن و فریتین سرم در بیماران نارسایی مزمن کلیه را نشان می‌دهد و این میتواند بیانگر این باشد که بررسی بیشتر این سندرم و ارتباط آن با ورود آهن به سیستم عصبی مرکزی، سطح آهن، متابولیسم آهن و دوپامین در سیستم عصبی مرکزی این بیماران می‌تواند در رهیافت به درمان موثرتر این بیماری کمک کننده باشد.

مطالعات قبلی نشان داده است که در جمعیت عادی شیوع سندرم پاهای بیقرار با میزان هموگلوبین، آهن و فریتین سرم ارتباط معنی دار دارد. Okeefe و همکارانش نشان دادند که سندرم پاهای بیقرار اولیه ارتباط بسیار قوی با سطح سرمی فریتین دارد. ایشان همچنین نشان دادند که درمان با آهن موجب بهبود علائم RLS میشود (۶). در یک سطح معین از فریتین سرم در افراد دارای سندرم پاهای بیقرار در مقایسه با افراد سالم میزان فریتین مایع مغزی نخاعی در بیماران با سندرم پاهای بیقرار پایین می‌باشد و میزان غلظت آهن در ماده سیاه (Substantia Nigra) و پوتامین در این افراد کمتر است (۸). لیکن مطالعه ما نشان داد که در بیماران با نارسایی مزمن کلیه بین سندرم پاهای بیقرار و سطح هموگلوبین، آهن و فریتین سرم ارتباط معنی داری وجود ندارد. علت آن میتواند ناشی از آن باشد که این بیماران به علت کم خونی بطور مکرر خون و آهن دریافت کرده اند. بطوریکه میانگین سطح سرمی فریتین بیماران با نارسایی مزمن کلیه در این مطالعه بیش از 500 ng/ml بود. البته احتمال دارد ایجاد سندرم پاهای بیقرار در این بیماران با تغییرات در ورود آهن به نسج مغز و تغییرات در متابولیسم دوپامین در سیستم عصبی مرکزی که قبلاً گزارش شده است ارتباط داشته باشد (۸).

مطالعات قبلی بین سندرم پاهای بیقرار و سطح کلسیم و الکالین فسفاز ارتباط معنی دار نشان نداده است (۶) و در این مطالعه نیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه تفاوت معنی داری بین سطح کلسیم، فسفر و الکالین فسفاتاز سرم با سندرم پاهای بیقرار وجود نداشت.

بررسی سندرم پاهای بیقرار در بیماران تحت همودیالیز طولانی مدت بعلت وجود علائم نورولوژیک در پاهای نظیر پارستزی، خارش، کرامپ عضلانی و نوروپاتی محیطی مشکل می‌باشد (۶). در این مطالعه بین مدت زمان دیالیز و RLS ارتباط معنی داری وجود داشت و با طولانی تر بودن مدت دیالیز سندرم پاهای بیقرار شایعتر بود. همان طور که در بالا ذکر شد در بیماران با نارسایی مزمن کلیه هر چه مدت زمان دیالیز طولانی تر باشد احتمال نوروپاتی محیطی نیز بیشتر است و نوروپاتی محیطی هم در تشخیص سندرم پاهای بیقرار تداخل ایجاد میکند (۱۲)، لذا در این مطالعه بیماران دارای نوروپاتی محیطی قابل توجه از مطالعه جارج شدند و اثر تداخلی آن تا حد امکان حذف شده است.

دوز دیالیز که بصورت میزان تصفیه اوره در طول مدت دیالیز منفرد تعریف می‌شود، توسط اندازه بدن بیمار، عملکرد باقی مانده کلیه ها، میزان دریافت پروتئین در رژیم غذایی، درجه آنابولیسم و کاتابولیسم و وجود بیماریهای همراه تعیین می‌گردد. تا حال یک روش استاندارد دقیق برای نشان دادن کیفیت دیالیز ارائه نشده است. ولی در بین روشهای ارائه شده شاخص KT/V یکی از حساسترین شاخصها برای ارزیابی کفایت دوز دیالیز می‌باشد.

References

1. Lattorre J, William G. Restless legs syndrome. *Last up date* 2001; **10**: 19-28.
2. Montplaisir J, Allen R, Walters A. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep in: Kryger M, Roth T, Dement W. *Text book of Sleep Medicine* 4th ed. Elsevier Sanders, Philadelphia 2005; 839-852.
3. Thory M, Ehrinberg B, Hening W, Mahowald M, Malow B, Phillips B, et al. Restless legs syndrome detection and management in primary care. *American family physician* 2000; **7**: 434 - 438.
4. kumar VGP, Bhatia M, Tripathi M, Srivastave AK, Jain S. Restless legs syndrome, diagnosis and treatment. *JAPI* 2003; **51**: 782-783.
5. Phillips B, Young T, finn L. Epidemiology of Restless legs syndromes in adult. *Arch Intern Med* 2000, **160**: 2137-2141.
6. kavanagh D, Siddiqui S. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Ajkd* 2004; **43**: 763-711.
7. Mucsi I, Molnar M.Z, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A.Z, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 571-577.
8. Earley C.J, Allen R.P, Beard J.L, Conner J.R. Insight into the pathophysiology of Restless legs syndrome. *Journal of Neuroscience Research*. **62**: 623-628, 2000.
9. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C. An FDOPA Pet study in Patients with periodic limb movement disorder and Restless leg syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 502-506. .
10. Collado – Seidel V, Kazenwaldel J, Wetter T. A Controlled study of additional sr-l-dopa in L-dopa responsive restless legs syndrome with late – night syndromes. *Neurology* 1999; **52**: 285-289.
11. Robert L, Mark R, Edward T, Donald D. Potential novel predictors of mortality in end stage renal disease patients with sleep disorders. *AJKD* 2000; (35): 1052-1060.
12. Takaki J, Nishi T, Nagaku M. Clinical and psychological aspects of Restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *AJKD* 2003; **41**: 833-839.
13. Berger K, Luendemann 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- 202.
14. Nancy G. kutner and Donald L. Restless legs complaint in African–American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep medicine* 2002; **3(6)**: 497-500.
15. Bhowmik D, Bhatia M, Tiwari S, Mahajan S, Gupta S, anjay. Agarwal SK , et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Advanced Chronic Renal Failure in the Indian Population. *Renal failure* 2004; **25(1)**: 69-72
16. Sing AK, Brenner BM. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo DL, Jameson J.L. *Text book of Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. McGraw-hill, New York 2005; 1663-1667.