



Huzursuz Bacaklar Sendromunda Enflamasyonun Değerlendirilmesi

Evaluation of Inflammation in Restless Legs Syndrome

© Aylin Reyhani, © Vasfiye Kabeoğlu*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) bacakları karşı konulamaz hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize uyku bozukluğudur. HBS patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber yapılan bazı yeni çalışmalar enflamasyonun da rol oynadığını desteklemektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) oranı (MHO) son zamanlarda sistemik enflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Biz bu çalışmada HBS tanılı hastaların serumlarında enflamatuvar göstergeler olarak kabul edilen parametreleri ölçerek enflamasyonun HBS patogenezinde rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: HBS tanılı 102 olgu ve 51 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, HDL, bilirubin, ürik asit ölçümleri ve NLO, PLO, MHO düzeyleri değerlendirildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: HBS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre nötrofil değerleri daha yüksek ve lenfosit değerleri daha düşük bulundu (sırasıyla; $p=0,01$ ve $p=0,02$). Diğer ölçülen parametreler iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$). NLO hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken PLO ve MHO oranı ölçümlerinde iki grup arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,47$ ve $p=0,97$).

Sonuç: Biz bu çalışmada HBS tanılı hastalarda, sistemik enflamasyona verilen cevap ile benzer şekilde, nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma ve NLO artma olduğunu gösterdik. Bizim çalışmamız HBS patofizyolojisinde enflamasyonun rolü olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacaklar sendromu, enflamasyon, nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı, monosit-yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol oranı

Abstract

Objective: Restless Legs syndrome (RLS) is a sleep disorder characterised by an irresistible urge to move the legs. The pathogenesis of RLS has not been clearly identified besides some new studies supporting the role of inflammation. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol (HDL) ratio (MHR) have been used as markers of systemic inflammation recently. In this study, we aimed to investigate the role of inflammation in the pathogenesis of RLS by determining the levels of serum inflammatory biomarkers among RLS patients.

Materials and Methods: A total of 102 RLS patients and 51 healthy volunteers were included in the study. Complete blood count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, HDL, bilirubin and uric acid measurements, and NLR, PLR and MHR values were assessed and compared between the two groups.

Results: RLS patients had higher values of neutrophil counts and lower values of lymphocyte counts compared to the control group ($p=0.01$ and $p=0.02$, respectively). The other parameters measured were similar for the two groups (all comparisons $p>0.05$). The NLR was statistically higher in RLS patients compared to the healthy volunteers, while both groups did not differ for the PLR and the MHR ($p=0.01$, $p=0.47$ and $p=0.97$, respectively).

Conclusion: In this study, we demonstrated that RLS patients had high values of neutrophil counts, low values of lymphocyte counts and high NLR, which are consistent with the response to systemic inflammation. Our study supports the role of inflammation in the pathogenesis of RLS.

Keywords: Restless Legs syndrome, inflammation, neutrophil, lymphocyte, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Aylin Reyhani, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 225 59 08 E-posta: reyhaniaylin@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-4330-7558

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Huzursuz Bacaklar sendromu (HBS) genellikle rahatsız edici his ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği, bacakları hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize duyuusal-motor bir bozukluktur (1-3). Yakınlmalar akşam saatlerinde belirgin olup, istirahat veya hareketsizlik durumlarında ortaya çıkar, yürüme ve bacakları hareket ettirme ile kısmi veya tam olarak rahatlama sağlanır (2-4). Prevelansı %5-10 arasında değişmektedir (3,5). Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Hastaların %60-90'ına uyku bozukluğu eşlik eder (3).

İlk olarak 1945 yılında Dr. Karl Ekblom tarafından tariflenen bu sendromun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır (6). Santral sinir sisteminde demir düzeyi düşüklüğü, dopaminerjik aktivite bozukluğu ve genetik geçiş patogenezi ön planda düşünülmekle beraber, giderek artan sayıda çalışmalar enflamasyonun da rol oynadığını göstermektedir (2-4,7,8). Sistemik enflamasyonla seyreden romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, HIV enfeksiyonu gibi bazı hastalıkların HBS ile komorbidite göstermeleri, enflamatuvar mekanizmaların rolünü desteklemektedir (8,9).

Dolaşımdaki lökositler immün sistemin sistemik enflamasyona yanıtında önemli rol oynarlar. Lenfosit sayısında azalma ve nötrofil sayısında artışın enflamatuvar hastalıklarda klinik tablonun ağırlığı ile bağlantılı olduğu ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) değerinin nötrofil veya lenfosit sayısındaki değişime göre daha güvenilir bir enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (10,11). Plateletlerin lökositlerle etkileşim içinde olduğu, enflamasyonu stimüle eden mediyatörlerin salınımını sağladığı gösterilmiştir (12). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) düzeyinin C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) düzeyleri ile pozitif ilişki içinde olduğu, monositlerin pro-enflamatuvar sitokin salınımında görev aldığı, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyindeki artışın anti-enflamatuvar etkili olduğu, ürik asid ve bilirubin seviyelerinde yükselmenin ise enflamasyona yol açtığı saptanmıştır (13-16). Az sayıda çalışmada sistemik enflamatuvar hastalıklarda platelet-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-HDL oranı (MHO) değerlendirilmiş, bu değerlerin enflamatuvar gösterge olarak kullanılabilceği ve hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (14,16,17).

Biz bu çalışmada enflamasyonun HBS patogeneziinde rol oynadığı teorisine dayanarak HBS tanılı hastalarda NLO, PLO, MHO ve CRP, ESR, RDW, ortalama trombosit hacmi (MPV), bilirubin ve ürik asid düzeylerini değerlendirip, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmayı ve enflamasyonun bu sendromun patogeneziindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2016-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun 2014 yılında güncellediği kriterlere göre HBS tanısı ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi (18). HBS tanısı ile izlenen ve en az bir sene düzenli takibi yapılmış olan 102 hasta ve hastalarla yaş ve cinsiyet

olarak uyumlu 51 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Akut veya kronik enfeksiyon, enflamatuvar hastalık, vasküler hastalık veya risk faktörleri, kronik hastalık, kanser, gebelik ve son 6 ay içinde cerrahi operasyon varlığı tarifleyen hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm olguların; demografik ve klinik özellikleri ve de poliklinik takipleri sırasında elde edilen laboratuvar bulguları değerlendirildi. HBS tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, RDW, MPV, CRP, ESR, HDL, bilirubin ve ürik asid düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki grubun demir, demir bağlama kapasitesi (DBK) ve ferritin düzeyleri değerlendirildi ve ferritin düzeyi 75 ng/mL'nin altında olan olguların yüzdesi belirlendi.

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile NLO, mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile PLO ve mutlak monosit sayısının HDL değerine bölünmesi ile MHO hesaplandı ve elde edilen değerler iki grup arasında karşılaştırıldı.

Çalışma Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.12.2020 tarihinde 2020/156 numaralı sayı ile onaylandı.

İstatistiksel Analiz

Veri analizinde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) programı kullanıldı. Dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunuldu. Hasta ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi analizi kullanıldı. Kategorik verilerin farklılığının tespit edilmesi için ki-kare analizi yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan HBS tanılı 102 hastanın 71'i (%69,6) kadın, 31'i (%30,4) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $52,9 \pm 13,4$ (min-maks; 20-80) yıl olarak bulundu. Sağlıklı gönüllülerin ise 38'i (%74,5) kadın, 13'ü (%25,5) erkekti ve yaş ortalamaları $51,6 \pm 17,5$ (min-maks; 20-76) yıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,37$ ve $p=0,53$). Hastaların ortalama hastalık süreleri $5,8 \pm 4,7$ (min-maks; 1-20) yıl olarak tespit edildi.

Tam kan sayımı ölçümlerini iki grup arasında karşılaştırdığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla nötrofil sayısını yüksek ($4,7 \pm 1,2$ vs $4,0 \pm 1,2$, $p=0,01$) lenfosit sayısını ise düşük ($2,2 \pm 0,7$ vs $2,5 \pm 0,7$, $p=0,02$) olarak bulundu. Lökosit, monosit, hemoglobulin, MCV, trombosit, RDW, MPV değerleri iki grup arasında benzerdi ($p > 0,05$). Demir, DBK ve ferritin düzeyleri ölçümlerinde de iki grup arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ferritin düzeyleri hasta grubunun %78,4'ünde, kontrol grubunun %74,5'inde 75 ng/mL'nin altında bulundu. Hasta grubunda daha yüksek olan bu değer istatistiksel anlamlılığa erişemedi ($p=0,19$). CRP düzeyi ölçümleri HBS tanılı hastalarda $0,4 \pm 0,4$ mg/dL, kontrol grubunda $0,2 \pm 0,2$ mg/dL olarak, ESR düzeyi ölçümleri ise HBS tanılı hastalarda $16,7 \pm 9,7$ mm/st, kontrol grubunda $12,5 \pm 7,5$ mm/st olarak bulundu. Elde edilen değerler hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,08$ ve $p=0,10$). HDL,

ürük asid, total ve direkt bilirubin düzeyleri ölçümlerinde iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmaktadır.

NLO hasta grubunda ($2,4\pm 1,4$), sağlıklı gönüllü grubuna göre ($1,7\pm 0,9$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,01$). PLO ve MHO değerleri ise iki grup arasında benzer bulundu (sırasıyla $p=0,47$ ve $p=0,97$) (Tablo 2). HBS tanılı hastalarda hastalık süresi ve NLO arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,17$).

Tartışma

Biz bu çalışmamızda, HBS tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla lenfosit düzeylerini daha düşük, nötrofil düzeylerini ve NLO oranını ise daha yüksek bulduk. Bu sonuçlar enflamasyonun HBS tanılı hastalarda rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, HBS ile beraberlik gösterdiği bilinen hastalıkların %89'unda enflamatuvar ve/veya immünolojik değişiklikler olduğu belirtilmiştir (7). Yakınmaları aralıklı olarak

sadece ateşin yüksek olduğu enfeksiyöz dönemlerde tekrarlayan HBS olgusu tariflenmiştir (19). Streptokok, mikoplazma, borrelia, sitomegalovirüs, HIV ve HCV enfeksiyonlarından sonra gelişen post-enfeksiyöz HBS olguları bildirilmiştir (7). Kan-beyin bariyerini aşan dopamin antagonisti olan metoklorpramid ile HBS yakınmaları artarken, bu bariyeri aşamayan dopamin antagonistleri ile yakınmalarda artma görülmemektedir. Dolayısı ile HBS santral sinir sistemi hastalığı olarak kabul edilmektedir (4). Otopsi çalışmasında HBS tanılı hastaların substantia nigra hücrelerinde enflamasyonda anahtar rol oynayan nitrik oksid (NO) sentezini sağlayan NO sentaz enziminde artış olduğu belirtilmiştir (20). Altı hasta ile yapılan bir başka otopsi çalışmasında ise enflamasyonda regülasyon görevi olan HIF-1a düzeyleri HBS tanılı hastaların substantia nigra hücrelerinde yüksek bulunmuş ve enflamasyonun hücresel düzeyde olduğu gösterilmiştir (21).

Beyin demir eksikliği ve santral sinir sisteminde dopamin regülasyonundaki bozukluk HBS patofizyolojisindeki en önemli etkenlerdir (3). Ferritin seviyesindeki düşüklüğün HBS şiddeti

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar verileri	Hasta (n=102)		Kontrol (n=51)		p
	Ort ± SS	Min-maks	Ort ± SS	Min-maks	
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,6±1,4	4,2-10,1	7,3±1,6	2,8-11,8	0,19
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,7±1,2	2,2-8,1	4,0±1,2	2,1-6,7	0,01*
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,2±0,7	0,7-4,0	2,5±0,7	0,3-5,3	0,02*
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,5±0,1	0,2-1,0	0,5±0,1	0,2-1,2	0,31
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	254,8±63,5	130,0-481,0	248,6±68,4	147,0-466,0	0,58
RDW (%)	14,9±2,2	11,6-23,5	14,8±1,7	12,1-20,4	0,84
MPV (fL)	8,9±1,4	5,7-12,4	8,6±1,9	5,7-18,7	0,31
Hemoglobulin (gr/dL)	12,8±1,7	7,8-17,7	13,2±1,3	10,3-16,2	0,12
MCV (fL)	86,0±7,1	65,3-99,2	87,1±4,3	75,8-95,6	0,32
Demir ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	74,3±32,2	17,0-161,0	68,1±28,2	10,0-124,0	0,40
DBK ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	272,5±96,4	107,0-502,0	293,0±82,7	216,0-437,0	0,85
Ferritin (ng/mL)	57,9±54,6	2,0-555,0	56,1±45,3	2,8-156,8	0,72
CRP (mg/dL)	0,4±0,4	0,03-3,1	0,2±0,2	0,01-1,5	0,08
ESR (mm/saat)	16,7±9,7	2,0-56,0	12,5±7,5	2,0-28,0	0,10
HDL (mg/dL)	43,4±11,8	20,0-93,0	45,7±14,2	25,0-93,0	0,40
Total bilirubin (mg/dL)	0,4±0,2	0,1-1,4	0,5±0,2	0,2-1,0	0,85
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,1±0,1	0,07-0,6	0,18±0,08	0,07-0,36	0,72
Ürik asid (mg/dL)	5,2±1,1	2,7-9,2	4,8±1,3	3,3-7,5	0,19

SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, DBK: Demir bağlama kapasitesi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, HDL: Yüksek danisteli lipoprotein kolesterol, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun NLO, PLO, MHO değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=102)		Kontrol (n=51)		p
	Ort ± SS	Min-maks	Ort ± SS	Min-maks	
NLO	2,4±1,4	0,9-8,4	1,7±0,9	0,6-6,5	0,01*
PLO	126,9±50,1	45,2-317,7	117,0±60,6	52,3-909,0	0,47
MHO	13,1±5,8	3,7-43,0	13,1±8,5	4,0-47,6	0,97

SS: Standart sapma, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PLO: Platelet-lenfosit oranı, MHO: Monosit-HDL oranı

ile ilişkili olduğu ve ferritin seviyesinin 50-75 µg/L'nin altına düştüğünde replasman verilmesinin HBS semptomlarında rahatlamaya sağladığı bildirilmiştir (3). HBS ile yapılan bir çok çalışmada ferritin düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (8,9,22). Ancak biz çalışmamızda ferritin düzeylerini hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulduk. Hastaların takip altında olmaları ve düşüklük saptanması durumunda replasman tedavisi verilmesi bunda etken olabilir. Yapılan bir başka çalışmada ise HBS tanılı hastalarda ferritin düzeyleri NLO ve PLO düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (9). Demir dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür (2,4,22). Serumdaki demirin gece konsantrasyonu gün içindeki düzeyine göre %50-60 daha düşüktür. Geceleri beyin omurilik sıvısındaki ferritin seviyelerinin de anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir. Bunlara paralel olarak dopaminerjik aktivite sabahları artan ve gece erken saatlerde azalan bir fluktuasyon gösterir ve HBS tanılı hastalarda görülen sirkadiyen ritmi açıklayabilir (2,4,23). Hepsidin demir seviyelerini düzenleyen en önemli hormondur. Enflamasyonun hepsidin düzeyini etkileyerek beyin demir eksikliği yapabileceği öne sürülmüştür. Enflamasyon durumlarında hepsidin seviyesi artar. Hepsidin seviyesindeki bu yükselme, serum demir düzeyinde düşüşe yol açar (7). Sistemik demir eksikliğinin serebrospinal sıvıda da demir eksikliği meydana getirdiği gösterilmiştir (7).

Periferik kandaki lökositler, sistemik enflamasyona yanıt olarak lenfosit sayısını azaltır, nötrofil sayısını artırır (11). Lenfositopeni ve nötrofili bakteriyeminin göstergesi olarak kabul edilmektedirler ve sepsiste klinik tablonun ağırlığı ile ilişkili bulunmuşlardır (10). İlk olarak Zahorec (11) 2001 yılında sepsis, sistemik enflamatuvar cevap sendromu ve büyük cerrahi operasyonlardan sonra artmış nötrofil ve azalmış lenfosit değerlerine dikkat çekmiş ve NLO değerinin sistemik enflamatuvar cevabı belirlemede kullanılabileceğini belirtmiştir. Bakteriyemi göstermede lenfositopeninin, CRP düzeyi, lökosit sayısı ve nötrofil sayısına göre daha güvenilir olduğu ancak NLO düzeyinin de lenfosit düzeyine göre daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (10). NLO düzeyinin onkolojik hastalıklardan kardiyovasküler hastalıklara kadar uzanan geniş bir yelpazedeki sistemik enflamatuvar hastalıklarda prognozu belirlemede bağımsız bir faktör olabileceği yönünde sonuçlar bildirilmektedir (10). Biz çalışmamızda, HBS tanılı hastalarda nötrofil değerini yüksek, lenfosit değerini düşük ve NLO değerini yüksek bularak bu sendromun patogenezinde enflamasyonun rolünü destekledik. Tak ve Şengül'ün (9) 62 HBS tanılı hasta ile yaptığı ve Sonkaya ve Ceylan'ın (1) 93 HBS tanılı hasta ile yaptıkları çalışmalarda NLO düzeyleri kontrol grubu ile farklı bulunmamıştır. Buna karşılık, Varım ve ark.'nın (8) 75 HBS tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, lenfosit düzeylerinde fark saptanmazken, nötrofil sayısı ve NLO düzeyleri bizim çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve bu sendromun enflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Biz çalışmamızda trombosit, MPV ve PLO değerlerini hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulduk. Trombositler enflamasyon, aterogenez ve tromboz arasındaki bağlantıyı sağlarlar (24). Endotel ve lökositlerle etkileşerek enflamasyonu

tetikleyen mediyatörlerin salınımında görev alırlar (24,25). Trombosit aktivitesindeki artış, lökositlere bağlanmayı artırarak, pro-enflamatuvar lökosit salınımını tetikler (25). Bunlara ek olarak plateletler NO sentaz enziminin temel bir formunu içerirler. Enflamasyonda önemli bir rol oynayan NO oluşumunu sağlayan NO sentaz enzimi HBS tanılı hastalarda artmış bulunmuştur (12). Ancak HBS tanılı hastalarla yapılan iki çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, platelet düzeyi ölçümlerinde kontrol grubu ile fark bulunmamıştır (8,9). MPV düzeyleri trombosit aktivasyonunun iyi bir göstergesidir (25). Enflamasyon durumunda salgılanan akut faz reaktanları ve pro-enflamatuvar sitokinlerin kemik iliğini baskılayarak, platelet hacmini küçültebileceği bildirilmiş ve MPV düzeylerinin NLO ve PLO değerleri ile negatif ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (26). PLO düzeylerinin ESR ve CRP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği ve sistemik enflamatuvar hastalıkların prognozu için gösterge olabileceği bildirilmiştir (17,26). Patofizyolojisinde enflamasyonun önemli rol oynadığı kanser hastalığında ve kardiyovasküler hastalıklarda PLO ile hastalık prognozu arasında anlamlı ilişkisi saptanmıştır (16,26). Polimiyalji romatika tanılı hastalarda PLO değerinin hastalık aktivitesindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gösterilmiştir (17). HBS tanılı hastalarda MPV düzeyini araştıran çalışmaya rastlayamadık. PLO düzeyi ise tek bir çalışmada değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (9).

ESR ve CRP pozitif akut faz reaktanları arasındadır. Enfeksiyon veya diğer enflamatuvar faktörlerin varlığında yükselirler ancak hastalığa özgül değillerdir (26). Biz çalışmamızda CRP ve ESR değerlerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulduk ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa erişemedi. CRP ve ESR değerlerinin akut enflamatuvar durumu göstermesi, buna karşılık HBS'unda kronik enflamatuvar bir durumun olması beklediğimiz anlamlı yüksekliğin olmayışını açıklayabilir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Olgun Yazar ve ark. (22) 197 HBS hastası ile yaptıkları çalışmada CRP düzeylerini yüksek bularak enflamasyonun varlığını destekledi. Trotti ve ark. (27) ise 137 HBS tanılı hasta ile yaptığı çalışmada uykuda saatte en az 45 periyodik bacak hareketi olan hastalarda CRP ile değerlendirilen sistemik enflamasyonun daha belirgin olduğunu belirtti.

Monositler, pro-enflamatuvar ve prooksidant sitokin salınımı ile enflamasyonda görev alırlar (14). HDL, anti-enflamatuvar, antioksidant ve antitrombotik etkilidir. HDL enflamatuvar cevabı direkt monosit üzerinden etkileyerek engeller (14). HDL monosit aktivitesini inhibe ederek, monositlerin makrofajlara dönüşümünü engeller. Bu hücrelerden kolesterolü alarak enflamatuvar cevabı kısıtlar (14). Dolayısıyla bu iki parametrenin birbirine oranı olan MHO'nun sistemik enflamasyonu göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir (14). MHO, sigara kullanımı ve psöryazis gibi bazı hastalıklarda yüksek bulunmuş, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve prognozda gösterge olabileceği bildirilmiştir (14,28). Biz HBS tanılı hastalarda MHO değerini araştıran çalışma bulamadık, kendi hastalarımızda ise sonuçları kontrol grubu ile benzer olarak saptadık.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda enflamatuvar hastalıklarda yükseldiği gösterilen bilirubin, ürik asid ve RDW düzeyleri, bizim çalışmamızda HBS tanılı hastalarla kontrol grubu arasında

farklı bulunmadı. Ürik asid, lökosit aktivasyonunu sağlayarak enflamasyona yol açar ve ürik asid düzeyi CRP düzeyi ile bağlantılı bulunmuştur (16). Enflamasyon aterotrombozun tüm evrelerinde yer alır. Başvuru sırasında ölçülen ürik asid seviyesinin, koroner kan akımındaki bozulmanın bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (16). RDW düzeyi ile CRP ve ESR düzeyleri arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu gösterilmiş ve kalp yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğu saptanmıştır (13). Patofizyolojisinde enflamasyonun rol oynadığı bir çok çalışma ile desteklenen migren hastalarında ise RDW düzeyleri atak süreleri ile bağlantılı bulunmuştur (29). Sık görülen bir sepsis komplikasyonu olan hiperbilirubinemi enflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyebilmektedir (15). Sepsisteki hastalarda ARDS riskinde artma ve mortalite ile bağlantılı bulunmuştur (15). Bilirubin ve RDW düzeylerini HBS tanılı hastalarda değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Hemodiyalize giren HBS tanılı hastalarda ürik asid seviyelerine bakılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmamıştır (5).

Çalışmamızda, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve NLO dışındaki diğer ölçtüğümüz değerlerin kontrol grubu ile farklı bulunmaması çeşitli etkenlere bağlı olabilir. HBS, santral sinir sistemi hastalığı olarak kabul edilmektedir. HBS tanılı hastaların, serebrospinal sıvıdaki ferritin düzeyleri düşük saptanırken, serum ferritin düzeyleri kontrol grubu ile farklı bulunmamıştır (30). Bizim periferik kandan ölçüm almamız da benzer şekilde, bazı parametreler için hasta grubunda daha yüksek değerler elde etmememizi açıklayabilir. HBS'deki sirkadiyen ritme paralel olarak, bu hastalarda serum demir ve beyin omurilik sıvısı ferritin düzeylerinin, gün içindeki konsantrasyonlarına göre geceleri daha düşük olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamıza dahil olan hastaların kan alma işlemlerinin sabah yapılması, iki grup arasında fark olmayan değerlerde bir diğer etken olabilir. Bunlara ek olarak, hasta sayımızın az olması ve ölçülen parametrelerin çeşitli klinik durumlardan kolayca etkilenebilmesi de, kontrol grubu ile benzer olan sonuçlarda rol oynayabilir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında, lenfosit sayısındaki azalma veya NLO düzeyindeki artışın, enflamasyona yanıtı değerlendirmede en fazla kullanılan ve en çok kabul gören CRP düzeyindeki veya lökosit sayısındaki artışa göre daha güçlü göstergeler olduğu bildirilmiştir (10). Dolayısıyla, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, lenfosit sayısı ve NLO düzeyinin daha öncelikli ve anlamlı bulgu vermesi ve diğer faktörlerden daha az etkilenmesi beklenir.

HBS'nin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Demir eksikliği, dopaminerjik aktivite bozukluğu ve genetik yapıya ek olarak enflamasyonun da dahil olduğu çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda, HBS tanılı hastaların serumlarında nötrofil düzeyini yüksek, lenfosit düzeyini düşük ve nötrofil-lenfosit oranını artmış olarak bulduk. Bizim elde ettiğimiz bu değerler HBS patofizyolojisinde enflamasyonun rolünü destekler ve sendromun patofizyolojisini daha iyi anlamamıza katkıda bulunabilir. Bu çalışma aynı zamanda yüksek nötrofil düzeyi, düşük lenfosit düzeyi ve artmış nötrofil-lenfosit oranının HBS

tanılı hastalarda potansiyel enflamatuvar belirteçler olabileceğini göstermiştir. Bu tetkikler birinci basamak dahil tüm sağlık kuruluşlarında yapılabilen, düşük maliyetli, yaygın kullanılabilen ve umut vadeden parametrelerdir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları tek merkezli, retrospektif çalışma olması ve hasta sayısının görece az olmasıydı. HBS'de enflamasyonun rolü henüz çok az sayıda çalışmada gösterilmiştir ve bu konuda yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.12.2020 tarih ve 2020/156 sayı ile onay almıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.R., V.K., Dizayn: A.R., V.K., Veri Toplama veya İşleme: A.R. Analiz veya Yorumlama: A.R., V.K., Literatür Arama: A.R., V.K., Yazan: A.R., V.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Sonkaya AR, Ceylan M. Investigation of inflammation with neutrophil/lymphocyte ratio in restless legs syndrome. J Surg Med 2019;3:288-91.
2. Filiz MB, Çakır T. Restless legs syndrome with current diagnostic criteria. Turk J Osteoporos 2015;21:87-95.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
4. Bayram SN, Egemen A. Restless legs syndrome. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007;16:245-54.
5. Higuchi T, Abe M, Mizuno M, Yamazaki T, Suzuki H, Moriuchi M, Oikawa O, Okawa E, Ando H, Okada K. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. Sleep Med 2015;16:941-8.
6. Ekbohm KA. Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand 1945;158:1-123.
7. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome - theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. Sleep Med Rev 2012;16:341-54.
8. Varım C, Acar BA, Uyanık MS, Acar T, Alagoz N, Nalbant A, Kaya T, Ergenc H. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. Singapore Med J 2016;57:514-6.
9. Tak AZA, Şengül Y. Evaluation of inflammation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in restless legs syndrome. Turk J Neurol 2018;24:259-63.
10. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care 2010;14:R192. doi: 10.1186/cc9309.

11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
12. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. *Thromb Res* 2014;134:17-22.
13. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-632.
14. Yılmaz M, Kayanççek H. A new inflammatory marker: elevated monocyte to hdl cholesterol ratio associated with smoking. *J Clin Med* 2018;7:76.
15. Zhai R, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, Wang Z, Convery MP, Thompson BT, Christiani DC. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax* 2009;64:784-90.
16. Acet H, Ertaş F, Akıl MA, Özyurtlu F, Yıldız A, Polat N, Bilik MZ, Aydın M, Oylumlu M, Kaya H, Yüksel M, Akyüz A, Ayççek H, Alan S, Toprak N. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myocardial infarction: platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Anatol J Cardiol* 2015;15:648-56.
17. Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e23000. doi: 10.1002/jcla.23000.
18. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
19. Buratti L, Petrelli C, Viticchi G, Provinciali L, Silvestrini M. Severe recurrent restless legs syndrome associated with systemic inflammation. *Sleep Med* 2017;29:90-1.
20. Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Paulus W, Peglau I, Eisensehr I, Illig T, Wichmann HE, Pfister H, Golic J, Bettecken T, Pütz B, Holsboer F, Meitinger T, Müller-Myhsok B. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23:350-8.
21. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011;18:1329-35.
22. Olgun Yazar H, Yazar T, Özdemir S, Kasko Arici Y. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2019;58:61-5.
23. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007;12:101-12.
24. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84.
25. Avcı AY, Akalın O. Migraine and peripheral inflammation. *Acta Med Alanya* 2017;1:20-7.
26. Kilic E, Rezvani A, ToprakAE, Erman H, Ayhan SK, Poyraz E, Ozaras N. Evaluation of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis. *Dicle Med J* 2016;43:241-7.
27. Trotti LM, Rye DB, De Staercke C, Hooper WC, Quyyumi A, Bliwise DL. Elevated C-reactive protein is associated with severe periodic leg movements of sleep in patients with restless legs syndrome. *Brain Behav Immun* 2012;26:1239-43.
28. Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Aridogan BC, Cetin ES, Yildirim M. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2020;95:575-82.
29. Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, Tanik N. Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol* 2013;35:620-8.
30. Krieger J, Schroeder C. Iron, brain and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2001;5:277-86.