



# Huzursuz Bacaklar Sendromunda Enflamasyonun Nötrofil-lenfosit ve Trombosit-lenfosit Oranları ile Değerlendirilmesi

## *Evaluation of Inflammation with Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Restless Legs Syndrome*

Ali Zeynal Abidin Tak<sup>1</sup>, Yıldızhan Şengül<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Huzursuz bacaklar sendromu (HBS); ekstremitelerde öncelikle bacaklarda hareket ettirme dürtüsü ve anormal duyuyla karakterize, kronik, ilerleyici sensorimotor bir bozukluktur. Semptomların başlangıcı gece olsa da hastalık ilerledikçe gün içindeki hareketsiz dönemlerde de görülebilir. Nüfusun %5-15 kadarında görülür. Çalışmamızda HBS patofizyolojisinde enflamatuvar mekanizmaların rolü olabileceği hipotezinden hareketle HBS olan hastalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) ile sistemik enflamasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 62 HBS hastası ile 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınarak her iki gruba ait sosyo-demografik özellikler incelendi. Tüm hastaların rutin biyokimya ve hemogram incelemeleri yapıldı. NLR, mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, PLR ise mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi.

**Bulgular:** NLR düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubuyla (1,80±1,10) kontrol grubu (2,01±0,67) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,26). PLR değeri ise; HBS grubunda (104,86±46,52) kontrol grubuna göre yüksek seviyede (97,78±39,09) olmasına rağmen anlamlı değildi (p=0,42). Vitamin B12 ve folat seviyeleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ferritin düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü (p=0,03).

**Sonuç:** HBS olan hastalarda NLR ve PLR ile birlikte değerlendirildiğinde her iki parametre için anlamlı bir artış olmadığı saptandı. Bu durumun nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametrelerin çeşitli durumlardan kolayca etkilenebiliyor olmasından ya da hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Gelecekte sistemik enflamasyonu ve nöroenflamasyonu göstermesi muhtemel yeni biyobelirteçlerin saptanması bu duruma açıklık getirecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Huzursuz bacaklar sendromu, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı

### Abstract

**Objective:** Restless legs syndrome (RLS) is a chronic, progressive sensorimotor disorder characterized by an irresistible urge to move the extremities-especially the legs-and abnormal sensations. Although symptoms are observed during the night at the initial stage of the disease, as the disease progresses, they can be observed at rest during the day. It is seen in 5-15% of the population. We aimed to evaluate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio and systemic inflammation in patients with RLS based on the hypothesis that inflammatory mechanisms may play a role in the pathophysiology of RLS.

**Materials and Methods:** A total of 62 patients with RLS and 40 healthy volunteers were included in the study and the sociodemographic characteristics of both groups were examined. Routine biochemistry and hemogram studies were performed on all patients. NLR was obtained by dividing the absolute number of neutrophils by the number of lymphocytes and PLR by dividing the absolute platelet count by the lymphocyte count.

**Results:** When the NLR levels were evaluated, no significant difference was found between the patient group (1.80±1.10) and the control group (2.01±0.67) (p=0.26). PLR was higher in the RLS group (104.86±46.52) than in the control group (97.78±39.09), but it was not statistically significant (p=0.45). When vitamin B12 and folate levels were evaluated, there was no significant difference between the patient and control groups. Ferritin levels were significantly lower in the patient group (p=0.03).

**Conclusion:** When we evaluated NLR and PLR in the patients with RLS, it was determined that there was no significant difference in either parameter. It can be assumed that hematologic parameters such as neutrophils, lymphocytes, and platelets are easily affected by various conditions, or may be due to the small number of patients. Identifying new bio-indicators that will probably show systematic inflammation and neuro inflammation will clarify this issue in the future.

**Keywords:** Restless legs syndrome, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ali Zeynal Abidin Tak, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Tel.: +90 530 606 19 32 E-posta: atak@adiyaman.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3783-184X

**Geliş Tarihi/Received:** 09.11.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacakları hareket ettirme dürtüsü veya isteği ile ortaya çıkan, anormal duyularla karakterize, semptomları gece artan ve uyku kalitesini bozan, kronik, ilerleyici bir sensorimotor nörolojik durumdur (1,2). Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen HBS ilk kez 1945 yılında Dr. Ekbom (3) tarafından tanımlanmıştır. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu "International Restless Legs Syndrome Study Group" (IRLSSG) tarafından HBS için tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler 2014 yılında aynı grup tarafından geliştirilmiş, daha önce 4 olan tanı kriterleri 5'e çıkarılmış, kesin olmayan olgular için 4 destekleyici özellik, klinik seyir ve anlamlılık ile ilişkili belirteçler tanımlanmıştır. Bu kriterleri sıralayacak olursak:

1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı duymak.
2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlaması veya kötüleşmesi.
3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlaması.
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşmesi, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkması.
5. Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; miyalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler (1).

Uluslararası tanı kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda görülme sıklığı %0,25 ile %15,3 arasında değişmekte, kadınlarda daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (4). Ülkemizde Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından yürütülen uyku bozuklukları epidemiyolojisinin araştırıldığı çok merkezli çalışmada; HBS sıklığı erkeklerde yüzde 3, kadınlarda yüzde 7,3 oranlarında saptanmıştır (5). HBS idiyopatik olarak tek başına görülebildiği gibi ikincil olarak demir eksikliği, kronik böbrek yetmezliği ve gebelik gibi hastalık ya da durumlarda ortaya çıkabilir (6).

Hastalığın etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir (7). En yaygın görüş HBS'nin dopaminerjik disfonksiyondan kaynaklandığı yönündedir (8). Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda HBS ile romatoid artrit, sistemik lupus, Chron hastalığı ve Çölyak hastalığı gibi enflamatuvar hastalıklar ilişkilendirilmiş (9,10,11,12) ve etiyolojide enflamasyonun olası rolü tartışılmıştır. Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) enflamasyonda regülatör olarak rol oynar (13). Patton ve ark.'nın (14) yapmış oldukları çalışmada, HBS hastalarının substantia nigra nöronlarında yüksek oranlarda HIF-1 $\alpha$  değerleri gösterilmiştir ve bu durum HBS'de enflamasyonun hücresel düzeydeki rolünü göstermektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) sistemik enflamasyon belirteci olarak son yıllarda çalışılan ve diğer enflamasyon belirteçlerine göre düşük maliyetli ve enflamatuvar durumu değerlendiren pratik ve basit uygulanabilen yeni bir yöntemdir (7,15). Çeşitli akut ya da kronik enflamasyon durumlarında NLR ve PLR değerlerinin yüksek bulunduğuna dair çalışmalar mevcut olup literatürde HBS'nin NLR ile değerlendirildiği tek çalışmada ise benzer şekilde NLR değeri hasta grubunda yüksek saptanmıştır (7). PLR'nin de benzer şekilde NLR gibi sistemik enflamasyon göstergesi olduğu hatta

NLR ile birlikte değerlendirildiğinde daha belirleyici olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur (16,17,18).

Biz bu çalışmamızda; HBS'nin patofizyolojisinde enflamasyonun rolünün olabileceği hipotezinden hareketle, literatürde daha önce yapılmış olan HBS'de enflamasyonun NLR ile değerlendirildiği tek çalışmadan farklı olarak hastalarda hem NLR hem de LR ile enflamasyonu değerlendirmeyi amaçladık. Bununla birlikte hastalarda serum B12, folat ve hastalıkla ilişkisi iyi bilinen ferritin düzeylerine de bakıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma primer HBS olan hasta grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştıran retrospektif olgu çalışmasıdır. Çalışmaya Adıyaman Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nden takipli 18-55 yaş arası kadın ve erkekten oluşan ve IRLSSG 2014 tanı kriterlerine (1) göre primer HBS tanısı alan 62 hasta (30 erkek, 32 kadın), ve 18-55 yaş arası kadın ve erkeklerden oluşan tamamen sağlıklı 40 kontrol grubu (18 erkek, 22 kadın) alındı. Her iki gruba ait sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum vb.) incelendi. Hasta ve kontrol gruplarında yapılmış olan rutin tetkiklerinden biyokimya ve hemogram incelemeleri değerlendirildi. Polinöropati, lumbosakral radikulopati, amiyotrofik lateral skleroz, multipl miyelom, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, poliomyelit, diabetes mellitus, üremi, amiloidoz, kanser, periferik vasküler hastalıklar, akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, Cushing sendromu, hipo ya da hipertiroidi, gebelik, laktasyon, kronik böbrek yetmezliği, nöroleptik ya da antidepresan kullanımı, sigara kullanımı, steroid tedavisi (ne sebeple olursa olsun), sistemik enflamatuvar hastalıklar ve hematolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. NLR, mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, PLR ise mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. Bu çalışma için T.C. Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.04.2017 tarihli ve 2017/2-3 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, yüzde dağılımı ve frekans analizi kullanıldı. Sayımların karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare analizi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Karşılaştırmalarda independent sample t-test kullanıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NLR ve PLR değerleriyle ferritin düzeyi arasındaki korelasyon ilişkisi çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı (versiyon 21.0, Microsoft Co., Chicago, IL, USA).

## Bulgular

Çalışmamıza 62 primer HBS olan hasta ile 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 102 kişi alındı. Sosyo-demografik veriler açısından her iki grupta benzer özelliklerde idi. HBS olan hastaların yaş ortalaması 41,61±10,92 olup 30'u erkek (%48,39) ve 32'si kadın (%51,61) idi. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 41,55±9,10 olup 18'i erkek (%45,00) ve 22'si kadın (%55,00) idi. Sosyo-demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

NLR değerleri HBS grubunda  $1,80 \pm 1,10$ , kontrol grubunda ( $2,01 \pm 0,67$ ) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,29$ ). PLR değeri ise; HBS grubunda ( $104,86 \pm 46,52$ ) kontrol grubuna ( $97,78 \pm 39,09$ ) göre yüksek seviyede olmasına rağmen anlamlı değildi ( $p=0,45$ ). Vitamin B12 ve folat seviyeleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Ferritin düzeylerinin ortalaması hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,03$ ). Bununla birlikte hasta grubunun ferritin düzeyleri ile NLR ve PLR arasında anlamlı düzeyde korelasyon vardı ( $p=0,003$  ve  $0,001$ , sırasıyla). ROC analizi kullanılarak yapılan kesme puan hesaplamasında NLR değerleri ve hastalık arasında anlamlı seviyede bir birliktelik bulunamadığı için kesme puanı da hesaplanamadı.

## Tartışma

HBS'de, dopaminerjik hiperstimülasyon, demir eksikliği, tubero-infundübül alanda dopamin reseptörlerinde duyarsızlaşma gibi birçok hipotezden bahsedilmekle beraber patofizyolojisi henüz yeterince açık değildir (19). Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise HBS patofizyolojisinde sistemik enflamasyonun rolü tartışılmıştır. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, insan immün yetmezliği virüsü enfeksiyonu, enflamatuvar barsak hastalıkları gibi sistemik enflamasyon ile ilişkili birtakım hastalıklar ile HBS birlikteliği gösterilmiş ve HBS'nin immünolojik ve enflamatuvar mekanizmalar ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir (9,10,11,12,20).

NLR ve PLR, enflamasyonu değerlendirmeyi sağlayan yeni, maliyeti düşük ve basit uygulanabilir yöntemlerdir. Yüksek NLR

ve/veya PLR değerleri akut pankreatit (21), kronik tonsillit (22), akut mezenter iskemisi (23), koroner arter hastalığı (24), diyabet (25), kalp yetmezliği (26) ve maligniteler (27,28) gibi akut ya da kronik enflamasyon durumlarında saptanmıştır. Ayrıca iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar, miyastenia gravis ve multipl skleroz gibi birtakım santral ve sistemik nörolojik hastalıklarda da NLR değerlendirilmiş ve prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (29,30,31,32).

Bununla birlikte NLR artışının gözlemlendiği bu nörolojik durumlarda HBS'nin daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (33,34,35).

Literatürde HBS'de NLR ile enflamasyonun değerlendirildiği tek çalışmada, NLR HBS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve etiolojide enflamasyonun etkisi tartışılmıştır (7). Biz de bu çalışmaya ek olarak HBS etiolojisinde enflamasyonun rolünü araştırmak için NLR'ye ilaveten PLR ile birlikte değerlendirdiğimizde her iki parametre için HBS grubunda anlamlı artış olmadığını saptadık. HBS'de dopaminerjik agonistlerle semptomlarda düzelmeye olduğu gibi, antidopaminerjik ajanlarla şiddetlenme olduğu da bilinmektedir. Bu şiddetlenme, metoklopramid gibi kan beyin bariyerini aşabilen dopamin antagonistlerinde belirginken, bariyeri aşamayanlarda herhangi bir etki gözlenmez. Bu durum, HBS'nin periferik değil, santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu olduğunu göstermektedir (8). Ayrıca Patton ve ark. (14) yapmış oldukları çalışmada ise enflamasyonda regülatör rol oynayan HIF-1 $\alpha$ 'yı HBS hastalarında substantia nigrada yüksek oranda saptayıp ve enflamasyonun hücresel düzeydeki etkisini göstermişler. Bu iki çalışmanın sonuçlarından hareketle elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, Varım ve ark.'nın (7) yapmış oldukları çalışmadan farklı olarak NLR ve PLR için anlamlı ilişki bulmamamız ve NLR değerlerini hasta grubunda düşük bulmamız, HBS'de SSS'deki enflamatuvar değişikliklerden ziyade sistemik enflamasyonun etiolojide rolü olmadığını düşündürülebilir. Ayrıca nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametrelerin, etnik grup, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörler gibi çok çeşitli durumlardan kolayca etkilenebiliyor olması (36) ya da olgu sayısındaki yetersizlik de böylesi bir sonuca katkı sağlamış olabilir. Varım ve ark. (7) çalışmalarında B12 vitamini, folat, ferritin düzeylerini normal sınırlarda bulmuştur fakat onların çalışmasında bu

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametre	HBS grubu (n=62)	Kontrol grubu (n=40)	p değeri
Erkek	30 (%45,00)	18 (%48,39)	$p=0,84$
Kadın	32 (%55,00)	22 (%51,61)	
Yaş	$41,61 \pm 10,92$	$41,55 \pm 9,10$	$p=0,98$

HBS: Huzursuz bacaklar sendromu

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri

Parametre	HBS grubu (n=62)	Kontrol grubu (n=40)	Normal aralık	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	$14,19 \pm 1,93$	$14,63 \pm 2,25$	12,2-18,1	0,29
Hematokrit (%)	$43,25 \pm 5,19$	$43,72 \pm 6,05$	37,7-53,7	0,67
Lökosit (K/ $\mu$ L)	$7,95 \pm 1,94$	$9,22 \pm 2,24$	4,6-10,2	<0,01
Nötrofil (K/ $\mu$ L)	$4,39 \pm 1,41$	$5,47 \pm 1,55$	2,0-6,9	<0,01
Lenfosit (K/ $\mu$ L)	$2,7 \pm 0,83$	$2,87 \pm 0,76$	0,6-3,4	0,28
Platelet (K/ $\mu$ L)	$256,26 \pm 54,76$	$260,69 \pm 63,96$	142-424	0,71
NLR	$1,80 \pm 1,10$	$2,01 \pm 0,67$	-	0,26
PLR	$104,86 \pm 46,53$	$97,78 \pm 39,09$	-	0,43

HBS: Huzursuz bacaklar sendromu, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı

değerler hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (7). Biz çalışmamızda böyle bir fark saptamadık. Buna rağmen ferritin düzeyleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun değerleri düşük olmasına rağmen bu düzey istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıyordu. Bu durum hastaların daha önce almış olabilecekleri replasman tedavilerine bağlı da olabilir. Bununla birlikte sistemik enflamasyon ve ferritin ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (37). Biz de ferritin düzeyleri ile NLR ve PLR değerleri arasında anlamlı ilişki saptadık.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Enflamasyonu değerlendiren C-reaktif protein, sedimantasyon ve interlökin-6 gibi diğer biyobelirteçlerin değerlendirilmemesi ve olgu sayısının düşük olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

#### Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmamızda HBS patofizyolojisinde enflamasyonun rolünü NLR ve PLR ile birlikte değerlendirdiğimizde hasta grubunda enflamasyon lehine anlamlı bir ilişki saptamadık. Konu ile ilgili yapılacak çok merkezli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif olgu çalışmamız için T.C. Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 20.04.2017 tarih ve 2017/2-3 sayı ile onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif olgu çalışmasıdır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Z.A.T., Dizayn: A.Z.A.T., Y.Ş., Veri Toplama veya İşleme: A.Z.A.T. Analiz veya Yorumlama: Y.Ş., Literatür Arama: A.Z.A.T., Yazan: A.Z.A.T., Y.Ş.

**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

- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. 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;15:860-873.
- Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;4:465-475.
- Ekbom K. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945;158:1-123.
- Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165:641-649.
- Demir AU, Ardic S, Firat H, et al. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep and Biological Rhythmes* 2015;13:298-308.
- Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585-2593.

- Varım C, Acar BA, Uyanık MS, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome. *Singapore Med J* 2016;57:514-516.
- Allen RP. Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):13-21.
- Hassan N, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Ng R, Bernatsky S. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011;38:874-876.
- Gjevre JA, Taylor Gjevre RM. Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2013;2013:352782.
- Weinstock LB, Bosworth BP, Scherl EJ, et al. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:275-279.
- Weinstock LB, Walters AS, Mullin GE, Duntley SP. Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1667-1673.
- Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;345:105-120.
- Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011;18:1329-1335.
- Wang YQ, Zhi QJ, Wang XY, Yue DS, Li K, Jiang RC. Prognostic value of combined platelet, fibrinogen, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017;14:4331-4338.
- Zhao QT, Zhang XP, Zhang H, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:112085-112093.
- Ming L, Jiang Z, Ma J, Wang Q, Wu F, Ping J. Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet indices in patients with acute deep vein thrombosis. *Vasa* 2018;47:143-147.
- Chen K, Zhan MX, Hu BS, et al. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio as a useful predictor for recurrence following radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2018;15:315-323.
- Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 2004;5:317-328.
- Happe S, Kundmüller L, Reichelt D, Husstedt IW, Evers S. Comorbidity of restless legs syndrome and HIV infection. *J Neurol* 2007;254:1401-1406.
- Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013;17:675-681.
- Yenigün A. The efficacy of tonsillectomy in chronic tonsillitis patients as demonstrated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Laryngol Otol* 2015;129:386-391.
- Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur SH, Ugurlucan M, Ozlem N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:363-368.
- Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:50-54.
- Lou M, Luo P, Tang R, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord* 2015;15:9.
- Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:433-438.
- Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
- Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215-220.
- Yang DH, Qian MZ, Wei MM, et al. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and activity of myasthenia gravis. *Oncotarget* 2017;8:76099-76107.

30. Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1971-1979.
31. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget* 2017;8:57489-57494.
32. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;18:213-217.
33. Schlesinger I, Erikh I, Nassar M, Sprecher E. Restless legs syndrome in stroke patients. *Sleep Med* 2015;16:1006-1010.
34. Sieminski M, Bilinska M, Nyka WM. Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2012;68:166-170.
35. Sorgun MH, Aksun Z, Atalay YB, Yücesan C. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Turk J Med Sci* 2015;45:1268-1273.
36. El-Hazmi MA, Warsy AS. Normal reference values for hematological parameters, red cell indices, HB A2 and HB F from early childhood through adolescence in Saudis. *Ann Saudi Med* 2001;21:165-169.
37. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev* 2012;16:341-354.