SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

BEYİN DAMAR HASTALIĞI İLE HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Cenk Murat Ünverdi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

BEYİN DAMAR HASTALIĞI İLE HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Cenk Murat Ünverdi

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Hülya Tireli

Prof. Dr. Kemal Tutkavul

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle nörolojinin inceliklerini bana öğreten, mesleki ve etik değerleri uygulamada beni eğiten, en zor anlarımda her türlü destekleriyle yanımda olan, nasıl bir hekim olmam gerektiği konusunda her zaman örnek alacağım, saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Hülya Tireli ve Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana büyük katkılar sağlayan, manevi desteğiyle yanımda olan kıymetli hocam Doç. Dr. Hülya Tireli'ye ve çalışmamın en kritik anlarında yönlendirmeleriyle bana destek olan, çalışmamın planlamasında ve yürütülmesinde sayısız katkıları olan Prof. Dr. Kemal Tutkavul'a,

İhtisas sürem boyunca eğitimimde emeği geçen, tecrübeleriyle beni aydınlatan tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, bilgi paylaşımlarıyla birbirimizi geliştirdiğimiz, zor zamanlarda birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Servislerimizde güzel bir çalışma ortamı ile bir ekip olduğumuz tüm hemşire arkadaşlarıma, personellerimize, sekreterlerimize, elektrofizyoloji teknisyenlerimize,

Tanıştığım günden beri iyi ki dediğim biricik eşime ve bugüne gelmemde emeklerini ve özverilerini esirgemeyen canım aileme her şey için teşekkür ederim.

Dr. Cenk Murat Ünverdi

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i
KISALTMALAR…….iv
TABLO LİSTESİ……..v
ŞEKİL LİSTESİ……...vi
ÖZET……..vii
ABSTRACT……..viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ…….1
2. GENEL BİLGİLER……..2
2.1. İNME…….2
2.1.1. Tanım ve Sınıflama…….2
2.1.2. Epidemiyoloji……..3
2.1.3. Risk Faktörleri……3
2.2. İSKEMİK İNME……7
2.2.1. Tanım ve Sınıflama…….7
2.2.2. Patofizyoloji……9
2.2.3. Tanı, Görüntüleme ve Laboratuvar İncelemeleri……..10
2.2.4. Minör İskemik İnme…….12
2.3. GEÇİCİ İSKEMİK ATAK…….....13
2.4. BEYİN KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI……13
2.5. HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU…….....14
2.5.1. Tanım ve Sınıflama…….....14
2.5.2. Epidemiyoloji……16
2.5.3. Patofizyoloji…….....17
2.5.4. Uykuda Periyodik Ekstremite Hareketleri……17
2.5.5. Huzursuz Bacaklar Sendromu ve İnme İlişkisi…….18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER……19
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU…….19
3.2. KLİNİK VERİLER, TETKİKLER VE ÖLÇEKLER……..19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ…….20
4. BULGULAR……...21

5. TARTIŞMA……27
6. SONUÇLAR……...32
KAYNAKLAR……...33
EKLER……40
ÖZGEÇMİŞ……45

KISALTMALAR

AMH : Ak Madde Hiperintensiteleri

AMPA : Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazopropriyonik asit

ARWMC : Age Related White Matter Changes

BKDH : Beyin Küçük Damar Hastalığı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

HBS : Huzursuz Bacaklar Sendromu

INR : International Normalized Ratio

IRLSRS : International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale

LM : Limb Movements

Mİİ : Minör İskemik İnme

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRS : modifiye Rankin Skalası

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NMDA : N-metil-D-aspartat

PLMS : Periodic Limb Movements of Sleep

SSS : Santral Sinir Sistemi

STRIVE : Standarts for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging

TİA : Transient İskemik Atak

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnme Sınıflaması

Tablo 2: Kardiyoembolizm Kaynakları

Tablo 3: TOAST Sınıflamasına Göre İskemik İnme Alt tiplerinin Özellikleri

Tablo 4: Modifiye Rankin Skalası

Tablo 5: Klinik İnme Tekrarlama Risk Skorları

Tablo 6: BKDH'de MRG ve STRIVE Kriterleri

Tablo 7: HBS Tanı Kriterleri

Tablo 8: Demografik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 9: HBS Olan Gruptaki HBS Özellikleri

Tablo 10: Akut İnmenin Şiddet Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 11: Akut İnmenin Lezyon Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 12: İnme Risk Faktörlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 13: Kullanılan İlaçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 14: Kan Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 15: ARWMC Ölçeği Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 16: HBS Süresi ve Şiddeti ile ARWMC Ölçeği Puanları Arasındaki Korelasyon

Tablo 17: HBS Semptomlarının Lateralizasyonu ile Sol-Sağ Hemisfer ARWMC Ölçeği Puanları ve Akut İnme Lezyonlarının Tarafı Arasındaki İlişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İskemik Kaskad

Şekil 2: Toplam ARWMC Ölçeği Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Şekil 3: HBS Süresi ile ARWMC Ölçeği Puanları Arasındaki Korelasyon Grafiği

ÖZET

Amaç: Beyin küçük damar hastalığı (BKDH) perforan arteriyollerin etkilendiği; lakünler, ak madde hiperintensiteleri, mikrokanamalar ve perivasküler boşluklarla karakterize bir hastalıktır. Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bacaklarda ağrı, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler ile ilişkili olarak bacakları hareket ettirme isteği ile karakterize sensorimotor bir bozukluktur. Bu çalışmada HBS'nin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile bir arada olduğunda geçici iskemik atak (TİA) veya minör iskemik inme (Mİİ) hastalarında BKDH yükü üzerinde bir artışa yol açıp açmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2018 - Kasım 2019 tarihleri arasında TİA veya Mİİ tanısıyla interne edilen hastalarda yüz yüze görüşme yapılarak Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu'nun 2014'te tanımlanan tanı kriterleri kullanılarak HBS sorgulandı. 109 hasta HBS olanlar (n=30) ve HBS olmayanlar (n=79) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik bilgileri ve inme risk faktörleri; ayrıca, HBS olan grupta HBS Şiddet Ölçeği (IRLSRS) puanları ve HBS süresi (ay) kaydedildi. BKDH yükü, tanı anındaki nörogörüntülemelerde Yaşla İlintili Ak Madde Değişiklikleri (ARWMC) Değerlendirme Ölçeği kullanılarak ölçüldü ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik bilgiler ve inme risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken HBS olan grupta ARWMC puanları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). HBS olan grupta IRLSRS puanları ile ARWMC puanları arasında korelasyon yokken HBS süresi ile ARWMC puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p=0,033$).

Sonuç: TİA veya Mİİ hastalarında HBS varlığı ve süresi BKDH için bir risk faktörü olabilir. Gruplar arasında özellikle inme risk faktörleri açısından anlamlı bir fark bulunmaması HBS varlığı ve süresinin BKDH için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Küçük Damar Hastalıkları; Huzursuz Bacaklar Sendromu; Geçici İskemik Atak; İskemik İnme

ABSTRACT

Objective: Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) is a disorder in which perforating arterioles are affected; it is characterized by lacunae, white matter hyperintensities, microhemorrhages, and perivascular spaces. Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized by the desire to move the legs associated with unpleasant sensations such as pain and tingling in the legs. The aim of this study is to determine whether RLS when combined with other cardiovascular risk factors causes an increase in CSVD burden in patients with transient ischemic attack (TIA) or minor ischemic stroke (MIS).

Materials and Methods: Between July 2018 and November 2019, patients who were hospitalized with the diagnosis of TIA or MIS were interviewed face to face, and RLS was questioned using the diagnostic criteria defined in 2014 by the International Restless Legs Syndrome Study Group. 109 patients were divided into two groups as those with RLS (n=30) and those without RLS (n=79). Demographics and stroke risk factors of patients; furthermore, RLS Severity Scale (IRLSRS) scores and duration of RLS (months) in the group with RLS were recorded. CSVD burden was measured in neuroimaging at diagnosis using the Age-Related White Matter Changes (ARWMC) Rating Scale and compared between the two groups.

Results: While there was no significant difference between the two groups in terms of demographics and stroke risk factors, ARWMC scores were found to be significantly higher in the group with RLS ($p<0,001$). While there was no correlation between IRLSRS scores and ARWMC scores, a significant correlation was found between the duration of RLS and ARWMC scores in the group with RLS ($p=0,033$).

Conclusion: The presence and duration of RLS may be a risk factor for CSVD in patients with TIA or MIS. The absence of a significant difference between the groups especially in terms of stroke risk factors indicates that the presence and duration of RLS may be an independent risk factor for CSVD.

Keywords: Cerebral Small Vessel Diseases; Restless Legs Syndrome; Ischemic Attack, Transient; Ischemic Stroke

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beynin vasküler sisteminde görülen patolojik süreçlerin sonucunda gelişen tüm hastalıklar beyin damar hastalıkları kapsamında değerlendirilir. Beyin damar hastalıkları klinik olarak sessiz olabileceği gibi ani başlangıçlı geçici veya kalıcı fokal nörolojik bulgular ile de seyredebilir.

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi beyinde vasküler (iskemik veya hemorajik) kaynaklı kısmi hasarlanma sonucunda gelişen klinik tablo ile seyreden bir sendrom olarak tanımlamaktadır. İnme dünyada sakatlığın ve ölümün majör nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (1).

Farklı tanımlamaları olmakla birlikte pratik olarak özürleyici olmayan defisitlerle seyreden iskemik inmeler minör iskemik inme (Mİİ) olarak ele alınmaktadır (2). Doku kaybı olmaksızın santral sinir sisteminin (SSS); yani beyin, spinal kord veya retinanın fokal iskemisi ile ilişkili nörolojik fonksiyon kaybı ile karakterize tablo ise geçici iskemik atak (transient iskemik atak, TİA) olarak adlandırılmaktadır (3).

Beyin küçük damar hastalığı (BKDH) küçük perforan arteriyollerin etkilendiği; lakünler, ak madde hiperintensiteleri (AMH), mikrokanamalar ve perivasküler boşluklarla karakterize bir hastalıktır. BKDH, demans ve inmenin sık sebeplerinden biridir ve özellikle kognisyon, yürüyüş ve denge bozukluklarına yol açar (4).

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bacakları hareket ettirme isteği ile karakterize, sıklıkla rahatsız edici duyular ve uyku bozukluğu ile ilişkili olan bir hareket bozukluğudur. Demir eksikliği anemisi, kronik böbrek yetmezliği gibi birçok hastalık ile ilişkili olan bu sendromun yaşam kalitesini önemli ölçüde bozduğu bilinmektedir (5).

Bu çalışmada HBS'nin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile bir arada olduğunda TİA ve Mİİ hastalarında BKDH yükü üzerinde bir artışa yol açıp açmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarıyla HBS ile beyin damar hastalığı arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında bilimsel literatüre katkıda bulunulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Beynin bir bölümünün iskemi veya kanama nedeniyle geçici veya kalıcı olarak etkilendiği ve/veya beynin bir veya birden çok damarının primer olarak etkilendiği tüm hastalıklar beyin damar hastalıkları başlığı altında toplanmaktadır (6).

2.1. İNME

2.1.1. Tanım Ve Sınıflama

İnme klasik olarak vasküler bir nedene bağlı olarak SSS'de görülen akut fokal hasarlanma ile ilişkili nörolojik fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır. İskemik serebral infarkt, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji bu tanımın kapsamında değerlendirilmektedir.

Klasik tanımdan farklı olarak 2013 yılında Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği sessiz serebral infarktlar ve sessiz serebral hemorajilerle birlikte vasküler kaynaklı olduğu düşünülen, 24 saat veya daha uzun süren tüm akut nörolojik disfonksiyon epizodlarını inme tanımına dahil etmiştir.

Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği sınıflamasına göre (Tablo 1) inme, SSS infarktı, SSS hemorajisi ve tanımlanamayan olmak üzere üç ana gruba ayrılır (7).

Tablo 1: İnme Sınıflaması

SSS infarktı
- İskemik inme - Sessiz SSS infarktı - Serebral ven trombozu kaynaklı inme
SSS hemorajisi
- İntraserebral hemoraji - Sessiz serebral hemoraji - Subaraknoid hemoraji
Tanımlanamayan

2.1.2. Epidemiyoloji

Global olarak iskemik inme oranı %68, hemorajik inme (intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji) oranı %32'dir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde hemorajik inme oranı yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur (8).

Erişkinlerde yaşam boyu inme riski yaklaşık %25'tir. Doğu Asya, Orta ve Doğu Avrupa inme riski en yüksek olan bölgelerdir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık inme insidansı yaklaşık 795000'dir. Bunların yaklaşık 610000 kadarı ilk inme iken, 185000'i tekrarlayan inmedir (10).

İnme dünya genelinde sakatlığa en sık ve ölüme ikinci sıklıkta neden olan hastalıktır. İnmeye bağlı mortalite oranları dünya genelinde azalma eğiliminde olmakla birlikte inme geçiren hastaların, inme nedeniyle ölen ve sakat kalan hastaların mutlak sayısı her geçen yıl artmaktadır (11).

2.1.3. Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri:

1.Yaş: Yaş inme ile ilgili değiştirilemeyen risk faktörlerinin başında gelmektedir. İnme prevalansı yaş ile birlikte artar (10). Hemorajik inme prevalansı ise genç erişkinlerde yaşlı popülasyona göre daha yüksektir (12).

2. Cinsiyet: İnme genç ve orta yaşlarda erkeklerde daha sık görülürken, kadınlarda yaşam boyu inme riski erkeklerden daha yüksektir ve fonksiyonel sonlanım daha kötüdür (13).

3. Irk: Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırkta inme riski beyaz ırka göre daha yüksektir (14). Dünya'daki yaştan bağımsız inme prevalansı, insidansı ve mortalite oranları en yüksek olan ülke ise Çin olarak bildirilmiştir (15).

4. Aile öyküsü/genetik: Soygeçmişinde inme öyküsü olanlarda ve monozigotik ikizlerde inme görülme riski artmaktadır. Bu risk genç erişkinlerde

görülen inmelerde daha büyük bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte iskemik inme; orak hücreli anemi, Fabry hastalığı, serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati vb. tek gen hastalıklarının majör komponentlerinden biridir (16).

Değiştirilebilir risk faktörleri:

1. Hipertansiyon: Hipertansiyon inmenin en sık ve en önemli risk faktörüdür. 115/75 mmHg üzerinde tansiyon değerleri arttıkça hem iskemik hem de hemorajik inme mortalitesinin benzer oranlarda giderek arttığı epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi ile sistolik kan basıncını 10 mmHg ve diyastolik kan basıncını 5 mmHg düşürmenin inmeye bağlı mortalite riskinde %40 azalma sağladığı gösterilmiştir (17).

2. Kalp hastalıkları: Atriyal fibrilasyon, kapak hastalıkları, geçirilmiş miyokard infarktüsü, infektif endokardit vb. kalp hastalıkları embolizme bağlı inme riskini artırır. Kalp hastalıkları (Tablo 2), oluşturdukları inme riskine göre sınıflandırılabilir (18). Atriyal fibrilasyon, kardiyoembolik inmelerin en önemli nedenidir (19).

3. Diyabetes mellitus: Tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus ve prediyabet (hemoglobin A1c %5,7-6,4) inme için majör risk faktörüdür. İnme hastalarının %28'inde prediyabet ve %25-45'inde diyabetes mellitus bulunur. Bununla birlikte, diyabetes mellitus artmış iskemik inme rekürrensi ile ilişkilidir (20).

Tip 2 diyabetes mellitus iskemik inme gelişme riskini artırırken hemorajik inme ile ilişkili bulunmamıştır (21). Bununla birlikte, tip 1 diyabetes mellitusun kadınlarda hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırdığı gösterilmiştir (22).

4. Dislipidemi: Birçok epidemiyolojik kohortta kolesterol düzeyleri ile iskemik inme arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki iskemik inmenin aterosklerotik alt tiplerinde en belirgindir. Tersine, düşük kolesterol

Tablo 2: Kardiyoembolizm Kaynakları

Yüksek Riskli Kaynaklar	Düşük veya Belirsiz Riskli Kaynaklar
- Atriyal fibrilasyon - Paroksismal atriyal fibrilasyon - Bioprostetik ve mekanik kapak - Romatizmal mitral veya aort kapak hastalığı - Sol atriyal trombüs - Sol ventriküler trombüs - Hasta sinüs sendromu - Sürekli atriyal flutter - Miyokard infarktüsü (son 1 ay içinde) - Kronik miyokard infarktüsü (ejeksiyon fraksiyonu<%28) - Semptomatik konjestif kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu<%30) - Dilate kardiyomiyopati - Nonbakteriyel trombotik endokardit - İnfektif endokardit - Papiller fibroelastom - Sol atriyal miksoma	- Mitral anüler kalsifikasyon - Patent foramen ovale - Atriyal septal anevrizma - Atriyal septal anevrizma ve patent foramen ovale - Sol ventriküler anevrizma (trombüs olmayan) - İzole sol atriyal türbülans (mitral stenoz veya atriyal fibrilasyon olmayan)

düzeylerinde intraserebral hemoraji riski artmaktadır. Bununla birlikte, serebral küçük damar hastalığında da bu ters ilişkinin geçerli olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu ilişkiler lipid alt tiplerine de bağlı olup total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein alt tiplerinde en güçlüdür (23).

5. Sigara: Sigara içmek iskemik ve hemorajik tüm inme tipleri için risk faktörüdür. Bununla birlikte, iskemik inme ve subaraknoid hemoraji ile güçlü, doz

bağımlı bir ilişki mevcuttur. Sigarayı bırakanlarda iki ile dört yıl içinde sigara içmelerine bağlı artan inme riskinin kaybolduğu görülmüştür (24).

6. Fiziksel inaktivite: Kısıtlı fiziksel aktivite ve sedanter yaşam inme riskini artırmaktadır. Bununla birlikte, düzenli fiziksel aktivitenin inmeden korunmada faydalı olduğu bilinmektedir (25).

7. Obezite: Obezite; hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci riskini artırarak inme dahil tüm kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırır. Bununla birlikte, kilo vermenin bu parametreleri düzelterek kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (26).

8. Karotis arter hastalığı: İnternal karotis arter aterosklerozu, tüm iskemik inmelerin %10-12 kadarından sorumlu olan majör bir risk faktörüdür. Revaskülarizasyon tedavisinin riskleri ve faydaları her hasta için farklılık gösterdiğinden tedavi kararına hasta bazında karar verilmelidir (27).

9. Alkol: Literatürde az-orta miktarda alkol tüketiminin inme riski üzerine etkisi ile ilgili birbirlerinden farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar mevcuttur. Alkol tüketiminin iskemik ve hemorajik inme riski ile ilişkisinin araştırıldığı bir meta-analizde hafif-orta miktarda alkol tüketiminin toplam inme görülme oranını azalttığı ve iskemik inmeden koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). Bir başka meta-analizde ise tüketilen alkol miktarı ile hem iskemik hem de hemorajik inme görülme oranı arasında neredeyse doğrusal, pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (29).

10. Hiperhomosisteinemi: Yüksek kan homosistein düzeyleri kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini artırır. Bununla birlikte, vitamin B kompleks takviyesi ile kan homosistein düzeylerini düşürmenin kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmadığı, inmeden korumada ise az miktarda etkili olabileceği bildirilmiştir (30).

11. Obstrüktif uyku apne sendromu: Obstrüktif uyku apne sendromu, vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış inme riski ile ilişkilidir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin obstrüktif uyku apne hastalarında inmeden korumada etkili olduğu bildirilmiştir (31).

2.2. İSKEMİK İNME

2.2.1. Tanım Ve Sınıflama

İskemik inme, fokal SSS infarktının neden olduğu bir nörolojik disfonksiyon epizodudur. SSS infarktı iskemiye bağlı beyin, spinal kord veya retinal hücre ölümüdür. SSS infarktı tanısı koyabilmek için:

1. Tanımlanmış vasküler bir alanda serebral, spinal kord veya retinal fokal iskemik hasarın patolojik, görüntüleme veya diğer objektif kanıtının veya;

2. Serebral, spinal kord veya retinal fokal iskemik hasara bağlı ≥24 saat veya ölüme kadar süren semptomlara dayandırılabilen ve diğer etyolojilerin dışlandığı klinik kanıtın gösterilmiş olması gerekmektedir (7).

İskemik inmede TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması) sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. TOAST sınıflaması iskemik inmeleri klinik özelliklerine, beyin görüntülemesine, nörovasküler değerlendirmeye, kardiyak testlere ve protrombotik duruma yönelik yapılan laboratuvar değerlendirmelerine göre majör patofizyolojik mekanizmalar üzerinden sınıflandırır (32).

Büyük arter aterosklerozu: Majör bir serebral arterin veya kortikal arterin ateroskleroza bağlı anlamlı (>%50) darlığı veya oklüzyonunun klinik, beyin görüntüleme ve nörovasküler bulgularının gösterildiği iskemik inme alt tipidir (32).

Kardiyoembolizm: Kalpten kaynaklanan bir emboli sonucunda oluşan arteryel oklüzyonlar ile karakterize iskemik inmeler bu kategoride değerlendirilir. Klinik ve beyin görüntüleme bulguları büyük arter aterosklerozu ile benzerlik gösterir (32).

Küçük arter oklüzyonu (lakün): Bu alt tipteki iskemik inme hastalarında klasik laküner sendromlardan biri bulunmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon olmamalıdır. Ayrıca hastaların bilgisayarlı tomografilerinde (BT) ve manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) 1,5 cm'den küçük bir beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon olmalıdır (32).

Diğer belirlenmiş etyolojili inme: Nonaterosklerotik vaskülopatiler, hiperkoagülabilite veya hematolojik hastalıklar vb. ile ilişkili iskemik inmeler bu kategori altında toplanmıştır (32).

Nedeni belirlenemeyen inme: Yukarıda bahsedilen değerlendirmelerin sonucunda ilk dört alt tipin kriterlerini karşılamayan, yeterli değerlendirme yapılmayan veya iki veya daha fazla alt tipin kriterlerini karşılayan inmeler nedeni belirlenemeyen inme olarak kabul edilmiştir (Tablo 3) (32).

Tablo 3: TOAST Sınıflamasına Göre İskemik İnme Alt tiplerinin Özellikleri

Özellikler	Büyük arter aterosklerozu	Kardiyoembolizm	Küçük arter oklüzyonu (lakün)	Diğer neden
Klinik				
Kortikal veya serebellar disfonksiyon	+	+	-	+/-
Laküner sendrom	-	-	+	+/-
Görüntüleme				
Kortikal, serebellar, beyin sapı veya subkortikal infarkt >1,5 cm	+	+	-	+/-
Subkortikal veya beyin sapı infarktı<1,5 cm	-	-	+/-	+/-
Testler				
Ekstrakranial internal karotid arter stenozu	+	-	-	-
Kardiyak emboli kaynağı	-	+	-	-
Diğer anormal bulgular	-	-	-	+

İskemik inmenin değerlendirmesinde ve tanısal görüntülemedeki gelişmeler, potansiyel vasküler ve kardiyak nedenlerin belirlenme oranını artırmaktadır. Buna paralel olarak TOAST sınıflamasına göre iki veya daha fazla neden tespit edilen inmelerin, dolayısıyla tanım gereği nedeni belirlenemeyen inmelerin oranı artmaktadır. Bundan dolayı SSS-TOAST ve Causative Classification System (Nedensel Sınıflandırma Sistemi) sınıflandırmaları geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar beş ana katerogiyi kesin, muhtemel ve olası şeklinde alt gruplara ayırarak incelemektedir (18,33).

2.2.2. Patofizyoloji

Normal şartlarda, serebral kan akımı temel olarak serebral kan damarlarının çapları ile direkt ilişkili olan serebral arteryel direnç miktarı tarafından belirlenir. Vazodilatasyon serebral kan volümü ve akımını artırırken vazokonstriksiyon tersi bir etkiye sahiptir. Serebral kan akımı aynı zamanda serebral perfüzyon basıncındaki değişikliklere bağlıdır. Serebral perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen serebral kan akımının sabit tutulduğu fizyolojik fenomene serebral otoregülasyon denir. Serebral damar düz kas hücrelerinin ve nitrik oksit vb. mediyatörlerin serebral otoregülasyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Serebral otoregülasyon, ortalama arteryel basınç 60-150 mmHg aralığındayken serebral kan akımını sabit tutabilmektedir. Ortalama arteryel basıncın daha düşük olduğu durumlarda serebral iskemi riski, daha yüksek olduğu durumlarda ise serebral ödem riski ortaya çıkabilmektedir (34).

İskemik inmede serebral otoregülasyon bozulmaktadır. Serebral perfüzyon basıncı düşerken serebral kan akımını artırmak için serebral vazodilatasyon meydana gelir. Kompansasyon mekanizmasını aşan perfüzyona basıncı düşüklüğünde serebral kan akımı azalır. İlk olarak beynin oksijen ihtiyacını karşılamak adına oksijen daha fazla oranda kandan beyin dokusuna geçer. Serebral kan akımı 50 ml/100 g/dk'nın altına indiğinde protein sentezi inhibe olmaya başlar. 35 ml/100 g/dk'da, protein sentezi tamamen durur ve glukoz kullanımı geçici olarak artar. 25 ml/100 g/dk'da glukoz kullanımı düşer ve anaerobik glikoliz başlar, bunun sonucunda beyin dokusunda laktik asit birikir. 16-18 ml/100 g/dk'da nöronal elektriksel bozulma meydana gelir ve 10-12 ml/100 g/dk'da membran iyon dengesi bozulur ve infarkt

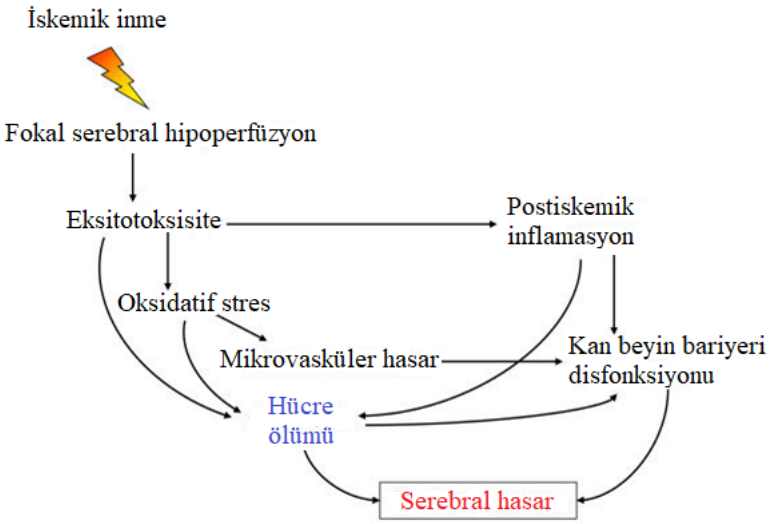
meydana gelir. Hipertansif hastalarda otoregülasyon daha yüksek arteryel basınçlarda gerçekleşecek şekilde adapte olmuştur. Bu hastalarda iskemik inme sırasında kan basıncının normal aralığa düşmesi serebral otoregülasyon bozukluğunu şiddetlendirebilir ve serebral kan akımının daha fazla düşmesine neden olabilir (34).

İskemi sırasındaki nöronal elektriksel bozulmanın sonucu olarak eksitatör bir aminoasit olan glutamatın sinaptik düzeyi artar. Bunun sonucunda N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropriyonik asit (AMPA) ve metabotropik glutamat reseptörleri aktive olur ve membran depolarizasyonu meydana gelir. Sonuç olarak iyon kanallarının aktivasyonuyla birlikte potasyum hücre dışına çıkarken sodyum ve kalsiyum hücre içine girer. Kalsiyum bir dizi hücre içi yolağı aktive ederken sodyum beraberinde suyun hücre içine taşınmasıyla sitotoksik ödem oluşumuna neden olur. Bu durum eksitotoksisite olarak isimlendirilmektedir. İskemi aynı zamanda kısmen matriks metalloproteaz vb. çeşitli proteazların salınımıyla beyin dokusunun ve kan damarlarının yapısal bütünlüğünü bozar. Bu da kan beyin bariyerini bozarak serebral ödeme ve beyin hasarının sekonder progresyonuna neden olur (35).

NMDA reseptör aktivasyonunun bir başka sonucu nitrik oksit üretiminin artmasıdır. Artan nitrik oksit reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırır ve deoksiribonükleik asit hasarı meydana gelir. Sonuç olarak apoptotik ve nekrotik yolaklar aktive olur ve hücre ölümü gerçekleşir (36). Nekrotik ürünlerin açığa çıkması inflamatuar yolakların aktivasyonuna neden olur. İnflamasyon iskemik bölgedeki kan akımını artırır ve daha fazla oksijen ve glukozun bölgeye ulaşmasını sağlar. Bununla birlikte, artan kan akımı daha fazla kalsiyumun bölgeye gelmesine ve artmış doku hasarına neden olur. İnflamasyon aynı zamanda aktive lökositlerin hasarlı dokuya göçünü tetikler. Bu lökositler bir yandan hasarlı dokuyu ortadan kaldırırken, öbür yandan sitokin salınımıyla daha fazla lökositin bölgeye göçüne neden olur. Şiddetli inflamatuar durumlarda bu sitokinler nörotoksik düzeylere ulaşır, aynı zamanda kan beyin bariyerini bozar (Şekil 1) (37,38).

2.2.3. Tanı, Görüntüleme ve Laboratuvar İncelemeleri

İskemik inme tanısı koyarken ilk önce ayırıcı tanıya giren nöbet, senkop, migren, hipoglisemi, hiperglisemi, ilaç toksisitesi vb. diğer hastalıkları dışlamak için



Şekil 1: İskemik Kaskad

öykü ve fizik muayeneden yararlanılmalıdır (39). "National Institutes of Health İnme Ölçeği (NIHSS)" yapılandırılmış, ölçülebilir bir nörolojik değerlendirme için en sık kullanılan skaladır. NIHSS 11 maddeden oluşmaktadır ve 0 ile 42 arasında bir puan ile derecelendirilir (40).

Akut iskemik inmeden şüphelenilen hastalarda kontrastsız beyin BT veya difüzyon MRG, parmak ucu kan şekeri, oksijen satürasyonu, elektrokardiyografi (kontrastsız beyin BT'yi geciktirmemelidir) tam kan sayımı, troponin, protrombin zamanı ve INR (international normalized ratio, uluslararası normalleştirilmiş oran), aktive parsiyel tromboplastin zamanı ivedilikle değerlendirilmesi gereken incelemelerdir (39).

Beyin ve nörovasküler görüntüleme (BT ile BT veya MR anjiyografi) akut inmede iskemi ve hemoraji ayrımında, tümör benzeri inme taklitçilerinin ayrımında, büyük servikal ve intrakranial arterlerin durumunu değerlendirmede, infarkt korunu ve iskemik penumbrayı değerlendirmede, intravenöz trombolitik ve mekanik trombektomi için uygun hasta seçiminde önemli role sahiptir (41).

Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter taraması amacıyla iskemik inmenin başlangıcından sonra en az 24 saat boyunca kardiyak monitörizasyon, kardiyoembolizm araştırması amacıyla transtorasik ve/veya transözofageal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (39).

2.2.4. Minör İskemik İnme

Mİİ literatürde farklı tanımlamaları olan bir klinik durumdur. Sıklıkla NIHSS puanı 5 ve daha az olan inmeler Mİİ olarak tanımlanmıştır ancak bu tanımlamaya dahil olan hastaların bazılarının inmeye bağlı yaşam kalitesi diğerlerinden daha düşüktür. Bunun nedeni NIHSS puanı ile defisit ve özürlülük arasında lineer bir korelasyon bulunmamasıdır. Bazı çalışmalarda NIHSS puanı 3 ve daha az olan inmelerin Mİİ olarak tanımlanması önerilse de özürleyici olmayan defisitlerin gerçek yaşam tanımları hekimler asında değişkenlik gösterebilen klinik değerlendirmeye bağlıdır (2).

NIHSS kullanılarak yapılan tanımlamalardaki bu zorluklardan ötürü bir çalışmada inme uzmanı tarafından ilk değerlendirmede modifiye Rankin skalası (mRS) 0 ve 1 olan iskemik inmeler Mİİ olarak tanımlanmıştır (Tablo 4) (42,43).

Tablo 4: Modifiye Rankin Skalası

0. Hiç semptom yok
1. Belirgin sakatlık yok: hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
2. Hafif sakatlık: Hastalık öncesi yaptığı bütün görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kişisel işlerini yapabiliyor
3. Orta derecede sakatlık: Kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor
4. Ağır sakatlık: Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor
5. Çok ağır sakatlık: Yatağa bağımlı, inkontinans, devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
6. Ölüm

Mİİ hastalarında uygun acil yaklaşım ve kapsamlı etyolojik araştırma özürlülüğü azaltırken maliyetleri düşürmektedir. Görüntüleme tedaviyi belirlemede ve inme riskini tahmin etmede anahtar rol oynamaktadır. Etyolojide büyük damar oklüzyonu olan hastalarda fonksiyonel sonlanım daha kötüdür ve mekanik trombektomiden fayda görebilirler (2). İntravenöz trombolitik tedavinin başka bir kontrendikasyon yoksa yaş ve inme şiddetinden bağımsız olarak ilk 4,5 saatte uygulanması iyi fonksiyonel sonlanım ile ilişkilidir (44). Statin tedavisi, semptomatik

karotis stenozu olan hastalarda karotid endarterektomi ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda antikoagülasyon inme tekrarlama riskini ve özürlülüğü azaltmaktadır (2). NIHSS puanı 3 ve altında olan hastalarda erken dönem dual antiplatelet tedavinin inme tekrarlama riskini azalttığı gösterilmiştir (45).

2.3. GEÇİCİ İSKEMİK ATAK

Daha önceden TİA, 24 saatten kısa süren iskemik orjinli fokal nörolojik semptom ve/veya bulgular bütünü olarak tanımlanmaktaydı. TİA'nın zaman bazlı tanımı olarak adlandırılan bu tanımlama 24 saatten daha kısa süren semptomlarla seyreden inmeleri de kapsadığından terminoloji karışıklığı oluşturmaktaydı (3).

Günümüzde TİA, akut infarkt olmaksızın fokal SSS iskemisi sonucu oluşan, nörolojik disfonksiyon epizodu olarak tanımlanmaktadır. TİA'nın doku bazlı tanımı olarak isimlendirilen bu tanımlama nörodiyagnostik testlere ve altta yatan patofizyolojiye odaklandığından TİA'nın zaman bazlı tanımının yerine kullanımı önerilmektedir (3).

TİA tanısı klinik özelliklere ve nörogörüntüleme bulgularına dayanarak iskemik olmayan etyolojilerin dışlanmasıyla konur. TİA tanılı hastalarda inme tekrarlama riski artmaktadır ve bu risk klinik özelliklere, vasküler görüntüleme bulgularına ve difüzyon MRG bulgularına göre derecelendirilebilir (Tablo 5) (2,3).

Mİİ hastalarında olduğu gibi TİA hastalarında da uygun acil yaklaşım ve kapsamlı etyolojik araştırma özürlülüğü azaltırken maliyetleri düşürmektedir. Sekonder profilaksi stratejileri Mİİ ile aynıdır (2). ABCD2 skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda dual antiplatelet tedavinin inme tekrarlama riskini azalttığı gösterilmiştir (45).

2.4. BEYİN KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI

BKDH, beynin küçük arterlerini, arteriyollerini, kapilerlerini ve venüllerini etkileyen, birkaç patolojik süreç ve etyoloji sonucu oluşan bir hastalıktır. Klinik olarak inme, kognitif gerileme, demans, psikiyatrik bozukluklar, yürüme bozukluğu ve üriner inkontinans ile prezente olur. Günümüzde bu durumu önleyici veya tedavi edici spesifik bir yöntem bulunmamaktadır (46).

Nörogörüntülemede yeni küçük subkortikal infarktlar, lakünler, ak madde

Tablo 5: Klinik İnme Tekrarlama Risk Skorları

Skor	ABCD2	ABCD3	ABCD3-I
Bileşenler:			
(1)	Yaş> 60	Yaş> 60	Yaş> 60
(1)	KB≥ 140/90 mmHg	KB≥ 140/90 mmHg	KB≥ 140/90 mmHg
	Klinik özellikler:	Klinik özellikler:	Klinik özellikler:
(1)	Konuşma bozukluğu	Konuşma bozukluğu	Konuşma bozukluğu
(2)	Unilateral güçsüzlük	Unilateral güçsüzlük	Unilateral güçsüzlük
(1)	Süre 10-59 dk	Süre 10-59 dk	Süre 10-59 dk
(2)	Süre≥ 60 dk	Süre≥ 60 dk	Süre≥ 60 dk
(1)	Diyabetes Mellitus	Diyabetes Mellitus	Diyabetes Mellitus
(2)		7 gün içinde dual TİA	7 gün içinde dual TİA
(2)			İntra-ekstrakranial görüntülemede ipsilateral ≥%50 büyük arter stenozu
Yüksek riskli hastalarda yaklaşık inme insidansı (%)	(Skor 6-7)	(Skor 6-9)	(Skor 8-13)
7 gün	10	9	14
90 gün	12	12	15
3 yıl	28	28	30

KB: Kan Basıncı.

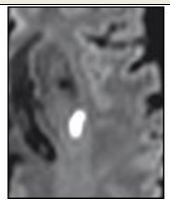
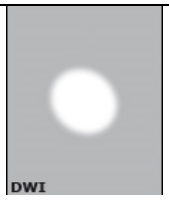
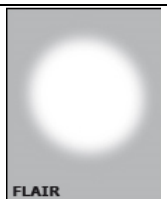
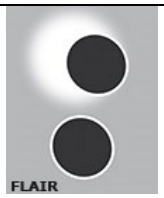
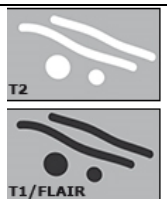
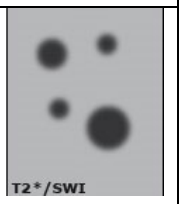
hiperintensiteleri, perivasküler boşluklar, mikrokanamalar ve beyin atrofisi görülür (46). MRG, BKDH bulgularını göstermede BT'den daha sensitiftir (4). BKDH'de görülen beyin değişikliklerinin radyolojik özellikleri STRIVE (Standarts for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, Nörogörüntülemede Vasküler Değişiklikleri Raporlama Standartları) kriterlerinde tanımlanmıştır (Tablo 6) (47).

2.5. HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

2.5.1. Tanım ve Sınıflama

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bacaklarda kaşınma, ağrı, çekilme, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler ile sıklıkla ilişkili olarak bacakları hareket

Tablo 6: BKDH'de MRG ve STRIVE Kriterleri

	Yeni küçük subkortikal infarkt	Ak madde hiperintensitesi	Lakün	Perivasküler boşluk	Serebral mikrokanama
Örnek görüntü					
Şematik					
Lezyon çapı	≤20 mm	Değişken	3-15 mm	≤2 mm	≤10 mm
Özellikler	En iyi DWI'de görülür	Ak maddede lokalize	Genellikle hiperintens halo görülür	Sıklıkla lineerdir ve hiperintens halo görülmez	GRE sekansında görülür, yuvarlak veya ovoid
DWI	↑	↔	↔ (↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔ (↓)	↓	↓	↔
T2*-ağırlıklı GRE	↔	↑	↔ (↓ hemorajikse)	↔	↓↓

DWI: diffusion-weighted imaging (difüzyon ağırlıklı görüntüleme); FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; T2*: T2 yıldız; SWI: susceptibility-weighted imaging; GRE: gradient-recalled echo; ↑: artmış sinyal; ↓: azalmış sinyal; ↔: izointens sinyal.

ettirme isteği ile karakterize nörolojik sensorimotor bir bozukluktur (5). Tanı için Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu tarafından tanımlanmış tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 7) (48).

HBS etyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.

Primer HBS: Belli bir neden olmaksızın ortaya çıkan form primer HBS olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda pozitif aile öyküsü ve erken yaşta başlangıç sık olarak görülmektedir (5).

Sekonder HBS: Çeşitli durumlara ikincil olarak ortaya çıkan HBS formudur. En sık olarak demir eksikliği, gebelik ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Semptomlar sıklıkla geç yaşta başlar (5).

Tablo 7: HBS Tanı Kriterleri

Temel tanı kriterleri (Hepsi karşılanmalıdır.)
1. Bacaklarda rahatsız edici ve hoş olmayan duyularla genellikle birlikte olan veya nedeni olduğu hissedilen bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2. Bacakları hareket ettirme ihtiyacı ve eşlik eden hoş olmayan duyular uzanma veya oturma gibi dinlenme veya inaktivite periyodları sırasında başlar veya kötüleşir.
3. Bacakları hareket ettirme ihtiyacı ve eşlik eden hoş olmayan duyular yürüme ve esneme gibi hareketlerle en azından hareket devam ettiği süre boyunca kısmen veya tamamen rahatlar.
4. Dinlenme veya inaktivite sırasındaki bacakları hareket ettirme ihtiyacı ve eşlik eden hoş olmayan duyular sadece akşam veya gece ortaya çıkar veya gündüze göre daha kötüdür.
5. Yukarıdaki özelliklerin varlığı tek başına başka bir tıbbi veya davranışsal duruma (örn, miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, habitüel ayak vurma) birincil semptomlar olarak açıklanamaz.
HBS'nin klinik seyri için belirteçler
A. Kronik persistan HBS: Semptomlar tedavi edilmezse son 1 yılda ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkar.
B. İntermittan HBS: Semptomlar tedavi edilmezse son 1 yılda ortalama <2/hafta ortaya çıkar ve hayat boyu en az 5 atak vardır.
HBS'nin klinik anlamlılığı için belirteçler
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, kognisyon veya duygudurum üzerindeki etkileriyle sosyal, mesleki, eğitim veya diğer önemli fonksiyonel alanlarda anlamlı ölçüde strese veya bozulmaya neden olur.

2.5.2. Epidemiyoloji

HBS yaygın ancak sıklıkla teşhis edilmeyen sensorimotor bir bozukluktur (5). HBS prevalansı coğrafya, uyruk ve cinsiyete bağlı değişiklik göstermektedir. Dünyanın güney ve doğu bölgelerinde prevalans giderek azalmaktadır (49). Birincil olarak Kafkas popülasyonlarının dahil edildiği epidemiyolojik çalışmaların analizinde erişkinlerin %5-15'inde HBS olduğu bulunmuştur (50). Bununla birlikte,

HBS prevalansı Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da %29 kadar yüksek bildirilmekteyken, Uzak Doğu ülkelerinde %0,9, Afrika'da ise %0,037 kadar düşük bildirilmektedir (51–53). Ülkemizde Ankara'da bir grubun yaptığı çalışmada HBS sıklığı %5,52 olarak bulunmuştur (54). Mersin'de başka bir grubun yaptığı çalışmada ise HBS sıklığı %3,19 olarak bildirilmiştir (55). HBS kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülmektedir (49).

2.5.3. Patofizyoloji

HBS'nin patofizyolojik temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak HBS hastalarında çeşitli santral ve periferik sinir sistemi anormallikleri tanımlanmıştır.

Santral sinir sistemi bulguları: HBS patofizyolojisinde belirlenmiş en net bulgu SSS demir depolarındaki azalmadır. HBS'de sistemik demir düzeyleri normal olsa dahi SSS'deki demir düzeyleri azalmıştır (56).

Dopaminerjik sistem anormallikleri de HBS patofiyolojisinde rol oynayan önemli bulgulardan biridir. Bir hayvan çalışmasında, hipotalamusun A11 nukleusundan başlayan dopaminerjik diensefalospinal yolağın HBS'nin bacak semptomlarından sorumlu olduğu, dopaminerjik tedavinin ise insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (57).

Periferik sinir sistemi bulguları: HBS hastalarında periferik afferent sinir sisteminde de çeşitli değişiklikler belirlenmiştir. HBS hastalarının bacaklarında iğne batması sonucu gelişen ağrı duyusunda artış olurken (statik mekanik hiperaljezi), hafif dokunmayla ağrı duyusu (dinamik mekanik hiperaljezi veya allodini) gelişmediği gösterilmiştir (58).

2.5.4. Uykuda Periyodik Ekstremite Hareketleri

Uykuda tekrarlayıcı ve stereotipik ekstremite hareketlerinin (limb movements, LM) periyodik epizodlar halinde görüldüğü durum uykuda periyodik ekstremite hareketleri (periodic limb movements of sleep, PLMS) olarak tanımlanır. Polisomnografide 0,5 ile 10 saniye süren, 5 ile 90 saniyede bir görülen tekrarlayıcı

hareketler şeklinde ortaya çıkar. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin aşağıdaki kriterleri bir PLMS serisini tanımlamaktadır (59):

1. Birbirini izleyen en az 4 LM olmalıdır.

2. Birbirini izleyen iki LM arasında (başlangıç noktaları arası) en az 5 saniye olmalıdır.

3. Birbirini izleyen iki LM arasında (başlangıç noktaları arası) en fazla 90 saniye olmalıdır.

4. Biri sağ, biri sol bacaktaki iki ayrı LM arasında 5 saniyeden az süre varsa tek bir hareket olarak kabul edilir.

Polisomnografi yapılan HBS hastalarının %80'den fazlasında PLMS tespit edilmektedir. Prevalans kaç gece polisomnografi yapıldığına bağlı olarak değişmektedir; birden fazla gece polisomnografi yapıldığında artmaktadır (60).

2.5.5. Huzursuz Bacaklar Sendromu ve İnme İlişkisi

HBS'nin kalp damar hastalıkları ve beyin damar hastalıkları ile ilişkili olup olmadığı literatürdeki birçok çalışmada tartışılmıştır. Molnar ve arkadaşları 2016'da emekli askerleri (%93 erkek) dahil ettikleri geniş gözlemsel bir çalışmada; HBS'yi komorbiditelerden bağımsız olarak yaklaşık 4 kat daha yüksek koroner arter hastalığı ve inme riski ile ilişkili bulmuşlardır (61). Schlesinger ve arkadaşları 2015'te 149 inme/TİA hastası ile 298 kontrol katılımcıyı karşılaştırdıkları bir çalışmada inme risk faktörlerinden bağımsız olarak HBS ve inme/TİA'nın önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (62). Gupta ve arkadaşları 2015'te 346 iskemik veya hemorajik inme hastasını dahil ettikleri bir çalışmada ise inme öncesinde görülen özellikle unilateral veya asimetrik HBS'nin subkortikal inme hastalarında anlamlı derecede daha sık görüldüğünü ve HBS'nin subkortikal inme için bir öngörücü olabileceğini bildirmişlerdir (63).

Buna karşın Winter ve arkadaşları 2016'da sağlık çalışanları üzerindeki geniş prospektif kohort bir çalışmada HBS'yi majör kardiyovasküler olaylar, inme, miyokard infarktüsü, kardiyovasküler ölüm ve koroner revaskülarizasyon riskinde artış ile ilişkili bulmamışlardır (64). Walters ve arkadaşları 2010'da 26 HBS hastası ile 241 kontrol katılımcıyı karşılaştırdıkları bir çalışmada da HBS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir inme riski saptamamışlardır (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği'ne Temmuz 2018 – Kasım 2019 tarihleri arasında TİA veya Mİİ tanısıyla interne edilen hastalarda yüz yüze görüşme yapılarak Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu 2014 tanı kriterleri kullanılarak HBS sorgulandı.

Hastalar aşağıda maddeler halinde belirtilen kriterler gözetilerek araştırmaya dahil edildiler:

1. Hastanemize başvuru sonucunda NIHSS skorundan bağımsız mRS skoru 0 veya 1 olan Mİİ veya amarozis fugax dahil TİA tanısı alan hastalar
2. Beyin BT ve/veya MRG semptom başlangıcından sonra 1 hafta içinde çekilen hastalar
3. On sekiz yaşından büyük hastalar

Hastalar aşağıda maddeler halinde belirtilen kriterler gözetilerek araştırmadan hariç tutuldular:

1. Afazi, ihmal vb kognitif bozukluk nedeniyle klinik görüşme yapılamayan hastalar
2. Olay öncesi mRS skoru 2 veya daha büyük olan hastalar
3. 18 yaşından küçük hastalar
4. Ciddi demir eksikliği anemisi olan hastalar
5. Ciddi renal yetmezliği olan hastalar
6. Gebeliği olan hastalar
7. Mİİ veya TİA sonrasında HBS gelişen hastalar

Hastalar HBS olanlar ve HBS olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. KLİNİK VERİLER, TETKİKLER VE ÖLÇEKLER

Hastalardan anamnez alınarak hastaların demografik bilgileri, özgeçmişlerindeki inme risk faktörleri, kullandıkları antihipertansif ve antilipidemik ilaçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Bununla birlikte HBS olanlarda HBS Şiddet Ölçeği (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, IRLSRS)

puanları, HBS süresi (ay), HBS semptomlarının lateralizasyonu, kol semptomlarının eşlik edip etmediği kaydedildi. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılarak olay öncesi mRS, geliş NIHSS ve geliş mRS skorları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hastaların hastanemize başvuruları sonucunda yapılan elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, karotis renkli dopler ultrasonografi, kranial ve servikal BT/MR anjiyografi verileri kullanılarak karotis darlığı ve kardiyoembolizm kaynağı açısından gruplar karşılaştırıldı. Bununla birlikte demir, ferritin, kan üre azotu, kreatinin, hemoglobin, homosistein, vitamin B12, glukoz, hemoglobin A1c, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserid değerleri de gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hastaların difüzyon MRG (DWI, ADC, FLAIR ve GRE sekanslarını içeren standardize edilmiş batarya)'lerindeki akut inme lezyonlarının lokalizasyon, taraf ve büyüklükleri gruplar arasında karşılaştırıldı. BKDH yükü, tanı anındaki nörogörüntülemelerde Yaşla İlintili Ak Madde Değişiklikleri (Age Related White Matter Changes, ARWMC) Değerlendirme Ölçeği kullanılarak ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

HBS olan grupta HBS semptomlarının şiddeti (IRLSRS puanları) ve süresi (ay) ile ARWMC puanları arasında korelasyon olup olmadığı incelendi. Bununla birlikte HBS semptomlarının lateralizasyonu ile akut inme lezyonlarının ve BKDH yükünün tarafı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın istatistiksel analizi "IBM SPSS Statistics 25" programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Verilerin normal dağılmadığı bulgusuna ulaşıldı ($p<0,05$) ve bu doğrultuda nonparametrik testler kullanıldı.

Sürekli değişkenler ve ordinal veriler için median ve rank değerleri hesaplandı ve grup değerleri Mann Whitney *U* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üç veya daha fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 HBS olan ve 79 HBS olmayan toplam 109 TİA ve Mİİ hastası dahil edildi. Çalışma popülasyonunun median yaşı 65'ti, %59'u erkekti, %89'u kentsel alanda yaşıyordu ve %28'inde HBS tespit edildi. HBS olan ve olmayan gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Demografik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Yaş (yıl)	65	66 (57,97)	64,5 (47,17)	0,11
Erkek, %	59	63	47	0,13
Kentsel yaşam, %	89	86	97	0,17

HBS olan hastaların %30'unda bacak semptomlarına eşlik eden kol semptomları vardı ve %40'ında semptomlar unilateraldi. Hastaların median HBS süresi 48 aydı ve median HBS şiddeti (IRLSRS puanı) 15'ti (Tablo 9).

Tablo 9: HBS Olan Gruptaki HBS Özellikleri

HBS olanlar (n=30)	
Bacak semptomları, % Kol ve bacak semptomları, %	70 30
Sol taraflı semptomlar, % Sağ taraflı semptomlar, % Bilateral semptomlar, %	13 27 60
HBS süresi (ay)	48
HBS şiddeti (IRLSRS puanı)	15

Çalışma popülasyonunun olay öncesi mRS skoru medianı 0, geliş NIHSS skoru medianı 2 ve geliş mRS skoru medianı 1 idi. HBS olan ve olmayan gruplar

arasında akut inmenin şiddet özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Akut İnmenin Şiddet Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Olay öncesi mRS	0	0 (55,64)	0 (53,32)	0,42
Geliş NIHSS	2	1 (52,36)	2 (61,95)	0,15
Geliş mRS	1	1 (55,27)	1 (54,28)	0,84

HBS olan ve olmayan gruplar arasında akut inme lezyonlarının anatomik lokalizasyonları, bulundukları vasküler alanlar, lateralizasyonları; laküner, kortikal ve semptomatik olup olmadıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Akut İnmenin Lezyon Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Anatomik lokalizasyonlar				
Lober, %	40	43	33	0,39
SS/KR, %	28	27	30	0,81
Bazal ganglia, %	33	32	37	0,65
Beyin sapı, %	15	13	20	0,37
Serebellum, %	6	8	3	0,67
Vasküler alanlar				
Akut inme lezyonu yok, %	11	9	17	0,47
Anterior dol, %	59	62	50	
Posterior dol, %	25	23	30	
Anterior+posterior dol, %	6	6	3	
Lateralizasyon				
Akut inme lezyonu yok, %	11	9	17	0,47
Sağ hemisfer, %	39	41	37	
Sol hemisfer, %	41	41	43	
Bilateral, %	8	10	3	

Diğer				
Laküner, %	41	38	50	0,28
Kortikal, %	48	53	33	0,09
Semptomatik lezyon, %	79	79	80	0,55
SS/KR: Sentrum Semiovale/Korona Radiata; dol: dolaşım.				

HBS olan ve olmayan gruplar arasında özgeçmiş bilgilerinde, vücut kitle indeksi ölçümlerinde ve elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, karotis renkli dopler ultrasonografi, kranial ve servikal BT/MR anjiyografi tetkiklerinde tespit edilen inme risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: İnme Risk Faktörlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Hipertansiyon, %	71	71	70	0,93
Diyabetes mellitus, %	51	52	47	0,67
Hiperlipidemi, %	79	79	80	0,86
Vücut kitle indeksi	28,91	28,37 (51,36)	29,81 (64,58)	0,051
Sigarayı bırakan, %	31	32	30	0,87
Halen sigara içen, %	24	23	27	0,80
Sigara maruziyeti, %	55	54	57	0,50
Düzenli egzersiz, %	18	23	7	0,06
İnme veya TİA öyküsü, %	24	23	27	0,80
Koroner arter hastalığı, %	34	38	23	0,18
Atriyal fibrilasyon, %	10	10	10	0,98
Konjestif kalp yetmezliği, %	11	13	7	0,51
Anlamlı kapak patolojisi, %	5	5	3	0,58
Karotis darlığı (≥%50), %	14	18	3	0,06
Kardiyoembolizm kaynağı, %	31	33	27	0,65

HBS olan ve olmayan gruplar arasında kullanılan antihipertansif ilaç sayıları ve antilipidemik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Kullanılan İlaçların Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Antihipertansif sayısı	1	1 (55,16)	1 (54,18)	0,93
Antilipidemik, %	46	44	50	0,67

HBS olan ve olmayan gruplar arasında incelenen kan parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Kan Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*P*
Demir, µg/dl	78	84 (57,80)	74 (47,63)	0,13
Ferritin, ng/ml	64,58	58,15 (51,49)	83,64 (64,23)	0,06
BUN, mg/dl	17	17 (56,84)	16 (50,15)	0,32
Kreatinin, mg/dl	0,88	0,89 (56,84)	0,82 (50,17)	0,33
Hemoglobin, g/dl	13,4	13,4 (55,07)	13,3 (54,82)	0,97
Homosistein, µmol/l	13,07 (n=79)	13,04 (41,59) (n=58)	13,07 (35,62) (n=21)	0,31
Vitamin B12, pg/ml	265	264 (53,31)	271 (59,45)	0,37
Glukoz, mg/dl	114	115 (56,47)	107 (51,13)	0,43
HbA1c, %	6,2	6,3 (55,92)	6,1 (52,58)	0,62
Total kolesterol, mg/dl	203	201 (53,75)	213 (58,30)	0,50
LDL, mg/dl	123	117 (52,64)	132 (61,22)	0,21
HDL, mg/dl	40	41 (56,61)	40 (50,75)	0,39
VLDL, mg/dl	30	30 (53,06)	30 (60,10)	0,30
Trigliserid, mg/dl	149	161 (53,21)	147 (59,72)	0,34

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu); HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein); HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein); VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein).

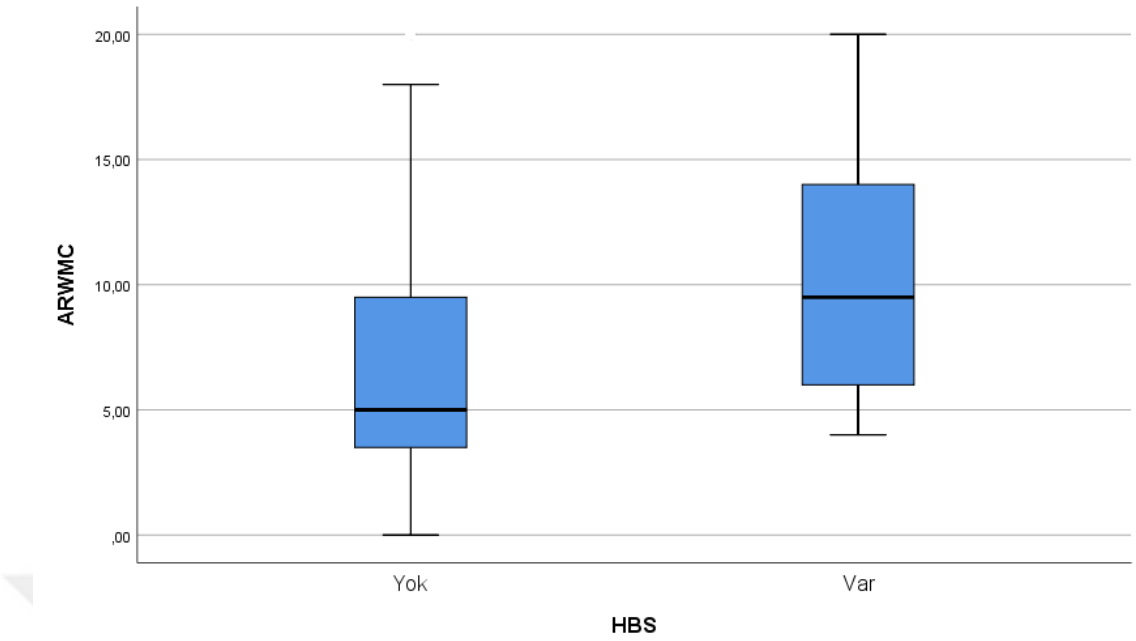
HBS olan grupta sol bazal ganglia ve sol infratentorial alan hariç diğer tüm alanlardaki ARWMC ölçeği puanlarının medianları ve toplam ARWMC ölçeği puanlarının medianı HBS olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek bulundu. Bununla birlikte HBS olan grupta sol ve sağ hemisfer ARWMC ölçeği puanlarının medianları, lober (frontal+parietoksipital+temporal) ve ekstrapiramidal (bazal ganglia+infratentorial) ARWMC ölçeği puanlarının medianları da HBS olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 15, Şekil 2).

HBS olan grupta HBS süresi (ay) ile ARWMC ölçeği puanları arasında aynı yönde %39 oranında anlamlı bir korelasyon bulundu. Bununla birlikte HBS şiddeti (IRLSRS puanları) ile ARWMC ölçeği puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 16, Şekil 3).

Tablo 15: ARWMC Ölçeği Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

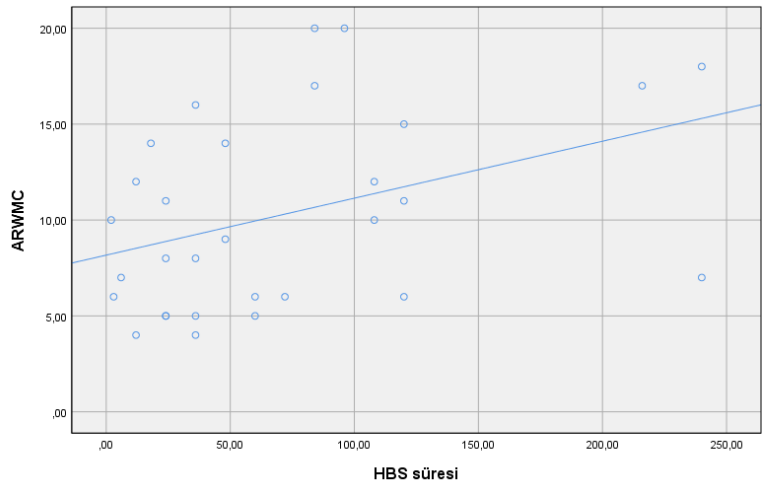
	Çalışma popülasyonu (n=109)	HBS olmayanlar (n=79)	HBS olanlar (n=30)	*p*
Sol frontal	1	1 (50,32)	2 (67,33)	**0,007**
Sağ frontal	1	1 (48,95)	2 (70,93)	**<0,001**
Sol parietooksipital	1	1 (50,14)	2 (67,80)	**0,004**
Sağ parietooksipital	1	1 (50,89)	2 (65,83)	**0,02**
Sol temporal	0	0 (51,62)	0 (63,90)	**0,01**
Sağ temporal	0	0 (49,80)	0 (68,70)	**<0,001**
Sol bazal ganglia	0	0 (51,77)	1 (63,52)	0,06
Sağ bazal ganglia	0	0 (51,11)	1 (65,23)	**0,02**
Sol infratentorial	0	0 (54,90)	0 (55,27)	0,93
Sağ infratentorial	0	0 (52,95)	0 (60,40)	**0,04**
Toplam	7	5 (48,33)	9,5 (72,57)	**<0,001**
Sol hemisfer Sağ hemisfer	4 3	3 (49,37) 3 (48,16)	4,5 (69,83) 4 (73,02)	**0,002** **<0,001**
Lober Ekstrapiramidal	5 1	4 (48,39) 1 (50,09)	7 (72,42) 2 (67,92)	**<0,001** **0,006**



Şekil 2: Toplam ARWMC Ölçeği Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 16: HBS Süresi ve Şiddeti ile ARWMC Ölçeği Puanları Arasındaki Korelasyon

	BKDH Yükü (ARWMC Ölçeği Puanları)	
	R	*p*
HBS Şiddeti (IRLSRS puanları)	0,05	0,79
HBS süresi (ay)	0,39	**0,03**
r: korelasyon katsayısı.		



Şekil 3: HBS Süresi ile ARWMC Ölçeği Puanları Arasındaki Korelasyon Grafiği

HBS hastalarının %27'sinde (n=8) HBS semptomları akut inme lezyonunun bulunduğu hemisferin kontrlateralindeydi. HBS olan grupta HBS semptomlarının lateralizasyonu ile sol-sağ hemisfer ARWMC ölçeği puanları ve akut inme lezyonlarının tarafı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. (Tablo 17).

Tablo 17: HBS Semptomlarının Lateralizasyonu ile Sol-Sağ Hemisfer ARWMC Ölçeği Puanları ve Akut İnme Lezyonlarının Tarafı Arasındaki İlişki

	Sol HBS (n=4)	Sağ HBS (n=8)	Bilateral HBS (n=18)	*P*
Beyin küçük damar hastalığı yükü (ARWMC ölçeği puanları)				
Sol hemisfer ARWMC	5 (16,50)	5,5 (16,50)	4 (14,83)	0,88
Sağ hemisfer ARWMC	6 (17,25)	4,5 (16,75)	4 (14,56)	
Akut inme lezyonlarının tarafı				
Akut lezyon yok, %	25	13	17	0,22
Sağ hemisfer, %	75	13	39	
Sol hemisfer, %	0	63	44	
Bilateral, %	0	13	0	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TİA ve Mİİ hastalarından HBS olanlarda sol bazal ganglia ve sol infratentorial alan hariç diğer tüm serebral alanlarda, sol-sağ hemisferler, lober-ekstrapiramidal alanlarda ve toplam BKDH yükü HBS olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar demografik özellikler, akut inmenin şiddet özellikleri, akut inme lezyonlarının özellikleri, inme risk faktörleri, kullanılan ilaçlar ve kan parametrelerinden bağımsızdır, çünkü HBS olan ve olmayan gruplar arasında bu faktörler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

HBS hastalarında görülen noktürnal kan basıncı ve kalp hızı profili BKDH yükünü artıran etmenlerden biri olabilir. HBS hastalarının %80'den fazlasında eşlik eden PLMS varlığı bilinmektedir (60). Siddiqui ve arkadaşları 2007'de yaptıkları bir çalışmada 8 HBS hastasında eşlik eden PLMS sırasında kalp hızında anlamlı artış görülmezken sistolik ve diyastolik kan basıncında belirgin bir artış geliştiğini göstermişlerdir (66). Buna karşın, Ferri ve arkadaşları 2007'de 16 HBS hastasını

dahil ettikleri bir çalışmada izole LM sırasında daha belirgin olmak üzere PLMS sırasında kalp hızında anlamlı artış olduğunun bildirmişlerdir (67). Bununla birlikte, Cassel ve arkadaşları 2014'te 89 primer HBS hastasının devamlı kan basıncı monitörizasyonunun eklendiği polisomnografilerini inceledikleri bir çalışmada PLMS sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncında görülen artış sıklığının PLMS olmayan dönemlere göre anlamlı derecede daha sık olduğunu ve kalp hızında anlamlı derecede artış geliştiğini bulmuşlardır (68).

HBS hastalarında PLMS sırasında kalp hızında ve kan basıncında görülen geçici yükselmelerin yanı sıra gece vakti non-dipper kan basıncı profili geliştiği de bildirilmiştir. Erden ve arkadaşları 2012'de hipertansiyon açısından ilk değerlendirme için başvuruları sonucunda ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu yapılan 214 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada HBS prevalansının non-dipper tansiyonu olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (69). Non-dipper noktürnal kan basıncı profili hipertansif hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olaylar için normotansif bireylerde dahi bağımsız bir risk faktörüdür (70–72). Bununla birlikte BKDH oluşumundan sorumlu olan arteriyoloskleroz, lipohiyalinoz ve fibrinoid nekroz mekanizmalarının patofizyolojisinde hipertansiyon büyük ölçüde rol oynamaktadır (4). Bundan dolayı HBS hastalarında noktürnal olarak görülen hem aralıklı hipertansiyon ve taşikardi atakları, hem de non-dipper kan basıncı profili BKDH yükünü artırıyor olabilir.

PLMS sırasında görülen serebral hemodinamik değişiklikler HBS hastalarında BKDH yükünde görülen artış için bir başka açıklama olabilir. Pizza ve arkadaşları 2009'da polisomnografi ve serebral hemodinamik değişiklikleri ölçmek amacıyla yakın kızılötesi spektroskopi yapılan 1 tanesinde HBS de mevcut olan 3 PLMS hastası üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada PLMS başlangıcından en az 5 saniye sonra başlayan önce küçük bir hiperoksijenasyon periyodu, ardından derin bir hipoksijenasyon periyodu ve sonrasında tekrar küçük bir hiperoksijenasyon periyodu geliştiğini göstermişlerdir (73). Serebral ak madde sınır zonu (watershed) alanlardan dolayı beyinde hipoksi ve hipoperfüzyona karşı en hassas bölgelerden biridir. AMH, kronik diffüz hipoperfüzyona bağlı olarak gelişen BKDH komponentlerinden biridir (46). Bu sebeple HBS hastalarında PLMS ile

ilişkili olarak görülen tekrarlayan geçici serebral hipoksi dönemleri BKDH yükündeki artış nedenlerinden biri olabilir.

HBS hastalarında görülen noktürnal hipertansiyon ve noktürnal hipoksi; kronik uyku deprivasyonu, aralıklı PLMS ilişkili otonomik dalgalanmalar ve HBS ilişkili otonomik disfonksiyon yani sempatik hiperaktivite ile açıklanmaktadır (74). HBS hastalarında bu mekanizmalar sonucunda geliştiği düşünülen çeşitli vasküler değişiklikler tanımlanmıştır. Koh ve arkadaşları 2015'te 25 HBS hastası ve 25 sağlıklı katılımcıda vasküler endotelyal fonksiyon değerlendirmesi amacıyla brakiyal arterde akım aracılı dilatasyon ölçümü yaptıkları bir çalışmada HBS hastalarında akım aracılı dilatasyonu sağlıklılara kıyasla anlamlı derecede daha düşük, dolayısıyla vasküler endotel fonksiyonun daha kötü olduğunu bulmuşlardır (75). Bununla birlikte, Han ve arkadaşları 2019'da 16 HBS olan ve 280 HBS olmayan akut iskemik inme hastasında arteryel sertlik değerlendirmesi amacıyla brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı ölçümü yaptıkları bir çalışmada brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızındaki 1 m/s'lik bir artışın HBS tanısıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (76). Brakiyal-ayak bileği akım dalga hızının BKDH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). HBS hastalarındaki bu vasküler değişiklikler BKDH yükündeki artışı açıklıyor olabilir.

Literatürde PLMS ve BKDH arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Boulos ve arkadaşları ilk defa Mİİ veya TİA geçiren 30 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada, PLMS indeksini AMH yükü ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada HBS ile AMH yükü arasında bir ilişki bulunmamıştır ancak yazarlar bu verinin gücünün düşük olduğunu belirtmişlerdir (78). Bununla birlikte, Kang ve arkadaşları PLMS indeksi ≥15/saat olan 31 hastayı ve PLMS indeksi <5/saat olan 29 kontrolü dahil ettikleri bir çalışmada yüksek PLMS indeksini AMH, asemptomatik laküner infarktlar, perivasküler boşluklar ve toplam BKDH yükünde artış ile ilişkili bulurlarken serebral mikrokanama ile ilişkili bulmamışlardır (79).

Çalışmamızda HBS olan grupta HBS süresi ile BKDH yükü arasında aynı yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. Bununla birlikte HBS şiddeti ile ARWMC ölçeği puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. HBS şiddeti verileri hastaların yüz yüze görüşmeden önceki son 1 hafta içindeki HBS semptomlarının IRLSRS kullanılarak ölçülmesiyle elde edilmiştir. Buna karşın HBS süresi verileri hastaların Mİİ veya TİA semptomlarının başlangıç zamanı ile HBS semptomlarının

ilk defa ortaya çıktığı zaman arasındaki farkın ay olarak hesaplanmasıyla elde edilmiştir. BKDH, temel olarak kronik serebral hipoperfüzyon sonucu gelişen bir hastalıktır (46). BKDH patofizyolojisi de göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda bulunan bu sonuçlar, BKDH yükündeki artışın HBS'nin kısa süreli şiddet özelliklerinden ziyade zaman içindeki toplam etkisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Literatürde HBS süresinin kalp damar hastalıkları ve beyin damar hastalıkları ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Ferri ve arkadaşları 2016'da 53 tane <10 yıldır HBS olan, 44 tane >10 yıldır HBS olan ve 74 normal kontrolü dahil ettikleri bir çalışmada, BKDH alanlarında <10 yıldır HBS olan ve normal kontroller arasında anlamlı farklılık yokken, >10 yıldır HBS olanlarda diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede artış saptanmıştır (80). Bununla birlikte, Li ve arkadaşları 2012'de kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini gözlemledikleri geniş prospektif bir çalışmada, < 3 yıldır HBS olanlar ve HBS olmayanlar arasında anlamlı bir risk artışı olmadığını, ≥ 3 yıldır HBS olanlarda ise HBS olmayanlara göre anlamlı bir risk artışı olduğunu bulmuşlardır (81).

Çalışmamızda Mİİ veya TİA hastalarının %28'inde HBS olduğu görüldü. Literatürde inme hastalarındaki inme öncesi görülen HBS prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte %4,8 ile %15 arasında bildirilmiştir (62,63,76,82). HBS'nin toplum prevalansı geniş bir coğrafi değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde bildirilen HBS prevalansları %4 ile %29 arasındadır (51). Bununla birlikte Uzak Doğu ülkelerinde HBS prevalansı %0,9 kadar düşük olabilmektedir (52). Ülkemizde bildirilen HBS prevalansı %3,19 ile %5,52 arasındadır (54,55).

Çalışmamızda bulunan Mİİ veya TİA hastalarındaki HBS prevalansı literatürdeki inme hastalarında bildirilen prevalanslardan daha yüksektir, ancak bu çalışmalar az sayıda olduğundan ve HBS prevalansı toplumlar arasında belirgin farklılık gösterdiğinden, çalışmamızdaki HBS prevalansı ile diğer çalışmalardaki prevalansları karşılaştırmak zordur. Bununla birlikte bizim çalışmamızda Mİİ veya TİA hastaları değerlendirilirken, diğer çalışmalarda tüm iskemik inme/TİA hastaları veya tüm iskemik ve hemorajik inme hastaları değerlendirilmiştir. Değerlendirilen

hasta popülasyonlarındaki farklılıklar da inme hastalarındaki HBS prevalanslarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda bulunan Mİİ veya TİA hastalarındaki HBS prevalansı ülkemizde bildirilen toplum prevalanslarından daha yüksektir. Bu yüksekliğin olası birkaç sebebi olabilir. HBS prevalansının yaşlı popülasyonda güçlü bir artış gösterdiği ve %9-20 oranında görüldüğü bildirilmiştir (83). Bundan dolayı, çalışmamızdaki HBS prevalansındaki yükseklik çalışma popülasyonumuzun median yaşının 65 olması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte ülkemizde Erden ve arkadaşları %62,1'i hipertansif olan katılımcılardan oluşan çalışmalarında HBS prevalansının bizim çalışmamıza benzer olarak %28,5 olduğunu bildirmişlerdir. Buna ek olarak hipertansif olanlarda HBS prevalansının hipertansif olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (69). Bu sebeple, çalışmamızdaki HBS prevalansı çalışma popülasyonumuzdaki hipertansiyon oranının %71 olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda HBS olan ve olmayan gruplar arasında akut inme lezyonlarının lokalizasyon özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte HBS olan grupta HBS semptomlarının lateralizasyonu ile sol-sağ hemisfer BKDH yükü ve akut inme lezyonlarının tarafı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu bulgular literatürde az sayıda çalışmada tartışılmıştır. Gupta ve arkadaşları 2015'te 35 HBS olan ve 311 HBS olmayan subakut iskemik veya hemorajik inme hastasını dahil ettikleri bir çalışmada subkortikal inmenin HBS olanlarda HBS olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Bununla birlikte, HBS hastalarının %68'inde HBS semptomlarının inmenin bulunduğu hemisferin kontrlateralinde olduğunu bildirmişlerdir (63). Bizim çalışmamızda HBS hastalarının %27'sinde HBS semptomları akut inme lezyonunun bulunduğu hemisferin kontrlateralindeydi. Buna karşın, Han ve arkadaşları akut iskemik inme hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında HBS varlığı ile inme lezyon lokalizasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (76). Subakut inme hastalarından farklı olarak çalışmamızın bu sonuçları akut Mİİ veya TİA hastalarında inme öncesinde görülen HBS'nin inme lokalizasyonundan ziyade noktürnal hipertansiyon ve hipoksi sonucu gelişen vasküler patofizyoloji ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma popülasyonunda polisomnografi incelemesi yapılamadığından apne hipopne indeksi ve PLMS indeksi hesaplanamadı. Bununla birlikte, obstrüktif uyku apne sendromu risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, konjestif kap yetmezliği, atriyal fibrilasyon, inme, diyabetes mellitus olduğu bilinmektedir (84). Çalışmamızda HBS olan ve olmayan gruplar arasında bu faktörler açısından anlamlı bir farklılık yoktu. HBS süresi ile ilgili bilgiler retrospektif olarak sorgulanmış olduğundan anımsama biasına neden olmuş olabilir. Çalışma popülasyonu sadece Mİİ veya TİA ile gelen hastaları içerdiğinden genellenebilirliği kısıtlamaktadır. Son olarak çalışmamız kesitsel olduğundan HBS ve BKDH arasındaki ilişkinin neden-sonuç açısından yönü belirlenememiştir. Literatürde inme sonrasında HBS gelişimiyle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (85–87). Bununla birlikte HBS'nin kalp damar hastalığı ve beyin damar hastalığı gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (61,81). Mİİ veya TİA sonrasında HBS gelişen hastalar çalışmamızdan hariç tutulmuşlardır. Çalışmamızın bulguları ve mevcut literatürdeki veriler BKDH'nin HBS gelişimine neden olmasından ziyade HBS'nin varlığı ve süresinin BKDH yükünü artırıyor olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Mİİ veya TİA hastalarında HBS varlığı ve süresi BKDH için bir risk faktörü olabilir. Gruplar arasında özellikle inme risk faktörleri açısından anlamlı bir fark bulunmaması HBS varlığı ve süresinin BKDH için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. HBS olan grupta hemen tüm serebral alanlarda, bununla birlikte sağ-sol hemisferler ve lober-ekstrapiramidal alanlarda da ARWMC ölçeği puanlarının yüksek olması BKDH yükünde yaygın bir artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgu HBS hastalarında görülen noktürnal hipertansiyon ve hipoksinin BKDH patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Polisomnografi incelemelerinin eklendiği prospektif çalışmalar HBS'ye eşlik eden PLMS'nin gösterilmesinde, bununla birlikte HBS ve BKDH arasındaki ilişkinin patofizyoloji üzerinden hipotize edilen yönünün test edilmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In: Öge A, Baykan B, Bilgiç B, editors. Nöroloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p. 235–8.
2. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman M V., Siket MS, Silver B, Yaghi S. Minor stroke and transient ischemic attack: Research and practice. Front Neurol. 2016;7(JUN):1–7.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. Stroke. 2009;40(6):2276–93.
4. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimaging. Lancet Neurol [Internet]. 2013;12(5):483–97. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70060-7
5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. 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(2):101–19.
6. Whisnant JP, Jeffrey ; Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke. 1990;21(4):637–76.
7. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke. 2013;44(7):2064–89.
8. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Heal [Internet]. 2013;1(5):e259–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5
9. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. N Engl J Med. 2018;379(25):2429–37.
10. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2020. 139–596 p.
11. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459–80.
12. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: Incidence and prognosis. Stroke. 2001;32(1):52–6.

13. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Contin Lifelong Learn Neurol. 2017;23(1):15–39.
14. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The northern Manhattan study. Circulation. 2005;111(10):1327–31.
15. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. Circulation. 2017;135(8):759–71.
16. Meschia JF, Worrall BB, Rich SS. Genetic susceptibility to ischemic stroke. Nat Rev Neurol [Internet]. 2011;7(7):369–78. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.80
17. Sarah Lewington, Robert Clarke NQ, Richard Peto RC. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–13.
18. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2005;58(5):688–97.
19. Arboix A, Alio J. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions. Curr Cardiol Rev. 2012;8(1):54–67.
20. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 45, Stroke. 2014. 2160–2236 p.
21. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. Neurology. 2005;64(3).
22. Tuttolomondo A, Pinto A, Raimondo DDI, Licata G. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: The nurses' health study - Response to Janghorbani et al. [7]. Diabetes Care. 2007;30(11):2–7.
23. Yaghi S, Elkind MSV. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. Stroke. 2015;46(11):3322–8.
24. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and Risk of Hemorrhagic Stroke in Women. Stroke. 2003;34(12):2792–5.
25. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet [Internet]. 2016;388(10046):761–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2
26. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. Circulation. 2014;129(25 SUPPL. 1):102–41.
27. Touzé E. Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. Rev Neurol (Paris).

2008;164(10):793–800.
28. Jimenez M, Chiuve SE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Camargo CA, Willett WC, et al. Alcohol consumption and risk of stroke in women. Stroke. 2012;43(4):939–45.
29. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth A, Nietert PJ, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet. 2018;391(10129):1513–23.
30. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane database Syst Rev. 2015;1(8):CD006612.
31. Fuchs D, Strasser B. Letter Re: Role of Sleep-Disordered Breathing and Sleep-Wake Disturbances for Stroke and Stroke Recovery. Neurology. 2017;88(2):220.
32. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993;24(1):35–41.
33. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. Stroke. 2007;38(11):2979–84.
34. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(3):353–61.
35. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Pathophysiology [Internet]. 2010;17(3):197–218. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001
36. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. Brain Pathol. 1999;9(1):119–31.
37. Smith HK. Resolving Inflammation After Stroke. 2013;58:1–168.
38. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. J Transl Med. 2009;7:1–11.
39. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. Vol. 50, Stroke. 2019. 344–418 p.
40. Goldstein L, Samsa G. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. Stroke [Internet]. 1997;28(2):307–10. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.STR.28.2.307
41. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. Radiol Clin North Am [Internet]. 2019;57(4):717–32. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.02.001
42. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. N Engl J Med. 2016;374(16):1533–42.
43. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement

for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604–7.

44. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014;384(9958):1929–35.
45. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, et al. Outcomes Associated with Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and . JAMA Neurol. 2019;76(12):1466–73.
46. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. Cell Transplant. 2018;27(12):1711–22.
47. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol [Internet]. 2013;12(8):822–38. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8
48. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, 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 [Internet]. 2014;15(8):860–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025
49. Picchietti DL, Van Den Eeden SK, Inoue Y, Berger K. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). Sleep Med [Internet]. 2017;31:3–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.007
50. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: A comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. Sleep Breath. 2012;16(4):987–1007.
51. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: A systematic review. Sleep Med [Internet]. 2011;12(7):623–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.018
52. Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: Prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. Sleep. 2009;32(8):1069–76.
53. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). J Neurol Sci [Internet]. 2014;346(1–2):121–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.007
54. Yilmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: An analysis of diagnostic criteria and awareness. Acta Neurol Belg. 2013;113(3):247–51.

55. Sevim S, Dogu O, Çamdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology. 2003;61(11):1562–9.
56. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology. 2000;54(8):1698–700.
57. Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in A11-lesioned mice with iron deprivation: A possible animal model for restless legs syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66(5):383–8.
58. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Möller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. Brain. 2004;127(4):773–82.
59. Berry R, Quan S, Abreu A. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications [Internet]. Version 2. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020. Available from: www.aasmnet.org
60. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord. 1997;12(1):61–5.
61. Molnar MZ, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident restless legs syndrome with outcomes in a large cohort of US veterans. J Sleep Res. 2016;25(1):47–56.
62. Schlesinger I, Erikh I, Nassar M, Sprecher E. Restless legs syndrome in stroke patients. Sleep Med [Internet]. 2015;16(8):1006–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.027
63. Gupta A, Shukla G, Mohammed A, Goyal V, Behari M. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients. Sleep Med [Internet]. 2017;29:61–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.05.025
64. Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, et al. Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: Prospective cohort study. BMJ Open. 2012;2(2):1–10.
65. Walters AS, Moussouttas M, Siddiqui F, Silveira DC, Fuentes K, Wang L, et al. Prevalence of stroke in Restless Legs Syndrome: Initial Results Point to the Need for More Sophisticated Studies. Vol. 4, The Open Neurology Journal. 2010.
66. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. Clin Neurophysiol. 2007;118(9):1923–30.
67. Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. Clin Neurophysiol. 2007;118(2):438–48.
68. Cassel W, Kesper K, Bauer A, Grieger F, Schollmayer E, Joeres L, et al. Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb

movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. Sleep Med [Internet]. 2016;17(2015):109–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.019

69. Erden EC, Erden I, Türker Y, Sivri N, Dikici S, Ozşahin M. Incremental effects of restless legs syndrome on nocturnal blood pressure in hypertensive patients and normotensive individuals. Blood Press Monit. 2012;17(6):231–4.
70. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens. 1994;7(1):23–9.
71. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The ohasama study. J Hypertens. 2002;20(11):2183–9.
72. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal blood pressure in untreated essential hypertensives. Blood Press. 2011;20(6):335–41.
73. Pizza F, Biallas M, Wolf M, Valko PO, Bassetti CL. Periodic leg movements during sleep and cerebral hemodynamic changes detected by NIRS. Clin Neurophysiol [Internet]. 2009;120(7):1329–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.05.009
74. Chiaro G, Manconi M. Restless legs syndrome, periodic limb movements during sleep and cardiovascular risk. Auton Neurosci Basic Clin [Internet]. 2019;220(January):102554. Available from: https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.102554
75. Koh SY, Kim MS, Lee SM, Hong JM, Yoon JH. Impaired vascular endothelial function in patients with restless legs syndrome: A new aspect of the vascular pathophysiology. J Neurol Sci [Internet]. 2015;359(1–2):207–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.041
76. Han SH, Park KY, Kim JM, Youn YC, Shin HW. Restless legs syndrome is associated with arterial stiffness and clinical outcome in stroke patients. Sleep Med [Internet]. 2019;60:219–23. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.027
77. Kim YB, Park KY, Chung PW, Kim JM, Moon HS, Youn YC. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with both acute and chronic cerebral small vessel disease. Atherosclerosis [Internet]. 2016;245:54–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.006
78. Boulos MI, Murray BJ, Muir RT, Gao F, Szilagyi GM, Huroy M, et al. Periodic limb movements and white matter hyperintensities in first-ever minor stroke or high-risk transient ischemic attack. Sleep. 2017;40(3).
79. Kang MK, Koo DL, Shin JH, Kwon HM, Nam H. Association between periodic limb movements during sleep and cerebral small vessel disease. Sleep Med [Internet]. 2018;51:47–52. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.018
80. Ferri R, Cosentino FII, Moussouttas M, Lanuzza B, Aricò D, Bagai K, et al. Silent Cerebral Small Vessel Disease in Restless Legs Syndrome. Sleep. 2016;39(7):1371–7.
81. Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. Circulation.

2012;126(14):1689–94.

82. Shiina T, Suzuki K, Okamura M, Matsubara T, Hirata K. Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2019;139(3):260–8.
83. Spiegelhalder K, Hornyak M. Restless Legs Syndrome in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2008;24(1):167–80.
84. Patel SR. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med. 2019;171(11):ITC81–96.
85. Ruppert E, Bataillard M, Namer IJ, Tatu L, Hacquard A, Hugueny L, et al. Hyperdopaminergism in lenticulostriate stroke-related restless legs syndrome: an imaging study. Sleep Med [Internet]. 2017;30:136–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.02.011
86. Woo HG, Lee D, Hwang KJ, Ahn TB. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):204–10.
87. Tuo H, Tian Z, Ma X, Cui Y, Xue Y, Che J, et al. Clinical and radiological characteristics of restless legs syndrome following acute lacunar infarction. Sleep Med [Internet]. 2019;53:81–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.004