

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMLU MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE SERUM MİNERAL
DEĞERLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şeyma AKÇİN

Sinir Bilimleri Anabilim Dalı

Sinir Bilimleri Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail MERAL

NİSAN 2022

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMLU MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE SERUM MİNERAL DEĞERLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Şeyma AKÇİN
(185317001)**

Sinir Bilimleri Anabilim Dalı

Sinir Bilimleri Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail MERAL

NİSAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185317001 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Şeyma AKÇİN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Huzursuz Bacaklar Sendromlu Multipl Skleroz Hastalarında Oksidatif Stres ve Serum Mineral Değerleri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. İsmail MERAL**
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Azize Esra GÜRSOY BAŞAR**
Bezmialem Vakuf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Huri BULUT
İstinye Üniversitesi

Teslim Tarihi :
Savunma Tarihi : 29 Nisan 2022



Aileme,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca, tezimin oluşmasında bana ufuk açan, tüm COVID-19 ve sebep olduğu pandemi sürecinin zorluklarına rağmen desteğini esirgemeyen ve ileriki dönem çalışmalarında da desteğini göreceğimden emin olduğum danışmanım Prof. Dr. İsmail MERAL'e,

Çalışmada klinik tecrübelerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. Esra Azize GÜRSOY BAŞAR'a,

Benim için oldukça yenilikler ve karmaşıklıklarla dolu olan labotatuvar çalışmalarında bana ışık tutan Tağı POLAT'a, Fatmanur KÖKTAŞOĞLU'na, Öğt. Gör. Aysu KILIÇ'a, Arş. Gör. Yasin Ali ÇİMEN'e ve tabi ki Prof. Dr. Şahabettin SELEK hocama ve Prof. Dr. Fahri AKBAŞ'a,

Mesleğimi edinmemde emeği yadsınamaz olan ve mezuniyetimle beraber sonrasında da beni gözettiğinden emin olduğum mesleğimizin ilk fizyoterapistlerinden Prof. Dr. Hülya Nilgün GÜRSES'e,

Azmine ve başarılarına hayranlık duyduğum hocalarım Müberra TANRIVERDİ'ye, Büşra Kepenek VAROL'a, Melih ZEREN'e ve arkadaşlarım İrem KURT'a, Kadriye Betül PENÇE'ye, Tuğba SALMAN'a,

Sonsuz emek, dua ve destekleriyle anne ve babama, hayatımın her noktasında yanımda olduğunu bildiğim ağabeyime teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2022

Şeyma AKÇİN
Fizyoterapist

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Şeyma Akçin

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Multipl Skleroz.....	4
2.1.1. İnsidans	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Multiple skleroz tanı kriterleri ve yöntemleri	9
2.1.5. Multiple skleroz alt tipleri.....	13
2.1.5.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)	13
2.1.5.2. Relapsing Remitting MS	14
2.1.5.3. Progresif MS.....	14
2.1.5.4. Benign MS.....	14
2.1.6. Klinik bulgular	15
2.1.6.1. Motor/serebellar bozukluklar	15
2.1.6.2. Duyusal bozukluklar.....	15
2.1.6.3. Mesane-barsak bozuklukları.....	16
2.1.6.4. Kognitif ve emosyonel bozukluklar	16
2.1.6.5. Denge ve koordinasyon bozuklukları.....	16
2.1.6.6. Cinsel bozukluklar.....	16
2.1.6.7. Diğer bozukluklar	16
2.1.7. MS'nin tedavi yöntemleri	19
2.1.8. Relapsing Remitting Multipl Skleroz	21
2.2. Huzursuz Bacaklar Sendromu	22

2.2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması.....	24
2.2.1.1. İnsomniler.....	24
2.2.1.2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları.....	25
2.2.1.3. Hipersomniye neden olan santral bozukluklar.....	26
2.2.1.4. Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları.....	26
2.2.1.5. Parasomniler.....	26
2.2.1.6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları.....	27
2.2.1.7. Diğer uyku hastalıkları (çevresel uyku hastalıkları).....	27
2.2.2. Huzursuz bacaklar sendromu tanısı.....	28
2.3. Oksidatif Stres.....	30
2.3.1. Total oksidan kapasite (TOS).....	33
2.3.2. Total antioksidan kapasite (TAS).....	33
2.3.3. Myeloperoksidaz (MPO).....	34
2.3.4. Ferritin (FERR).....	34
2.3.5. İzositrat dehidrogenaz (IDH).....	35
2.3.6. Malat dehidrogenaz (MDH).....	36
2.3.7. Katalaz (CAT).....	36
2.4. Mineraller ve İz Elementler.....	37
2.4.1. Klor (Cl-)).....	37
2.4.2. Sodyum (Na+).....	38
2.4.3. Potasyum (K+).....	38
2.4.4. Çinko (Zn+2).....	38
2.4.5. Kalsiyum (Ca+2).....	39
2.4.6. Magnezyum (Mg+2).....	39
2.4.7. Demir (Fe+2).....	40
2.4.8. Bakır (CU+2).....	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Çalışma Grubu.....	41
3.2. Biyokimyasal Parametreler.....	42
3.3. İstatistik Açıklaması.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	91
ÖZGEÇMİŞ.....	97

KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
KİS	: Klinik İzole Sendrom
RR-MS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
B-MS	: Benign Multipl Skleroz
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
UP	: Uyarılmış Potansiyeller
OKT	: Optik Koherens Tomografi
EDSS	: Expanded Disability Status Scala
ON	: Optik Nörit
OD	: Oligodendrosit
OKB	: Oligoklonal Band
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
WED	: Willis–Ekbom Disease
IRLSSG	: International Restless Legs Syndrome Study Group
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROP	: Reaktif Oksijen Partikülleri
MMP	: Matrix Metalloproteinaz
MPO	: Myeloperoksidaz
MDH	: Malat dehidrogenaz
IDH	: İzositrat dehidrogenaz
NADPH+H	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
CAT	: Katalaz
Ca⁺²	: Kalsiyum
Mg⁺²	: Magnezyum
Na⁺¹	: Sodyum
K⁺¹	: Potasyum
Fe⁺²	: Demir
Cl⁻¹	: Klor
Zn⁺²	: Çinko
Cu⁺²	: Bakır
FERR	: Ferritin
DE	: Demir eksikliği
IgG	: İmmünglobülin G
L-DOPA	: L-Dihidroksi fenil

SEMBOLLER

%	: Yüzde
g	: Gram
µg	: Mikrogram
µmol	: Mikromol
mmol	: Milimol
U	: Enzim ünitesi



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1 :MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler	12
Tablo 2 :Çalışma gruplarına ait yaş, cinsiyet, HBS şiddeti ve ilaç kullanan sayısı (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz	45
Tablo 3 :Gruplara ait bazı serum mineral değerleri(n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz; RA, referans aralığı	48
Tablo 4 :Gruplara ait bazı serum iz element değerleri (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz.....	49
Tablo 5 :Gruplarda kullanılan ilaçlar ve sayıları (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1	:MS Lezyon Oluşumunda Rol Alan Patogenetik Mekanizmaların Özeti.....	8
Şekil 2	:MS Tanısı için Kullanılan 2017 McDonald Kriterleri	11
Şekil 3	:MS'in Klinik Belirti ve Bulguları.....	19
Şekil 4	:MS Klinik Tiplerine göre Prognoz	21
Şekil 5	:MS'de İmmünopatogenetik Heterojenite	23
Şekil 6	:Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırması	33
Şekil 7	:NADP+ -Bağımlı İzositrat Dehidrogenaz-1 Enziminin Protein Yapısı	38
Şekil 8	:Çalışma gruplarına ait miyeloperoksidaz değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz .	49
Şekil 9	:Çalışma gruplarına ait TAS (A) ve TOS (B) değerleri (n=30). TOS, total oksidan kapasite; TAS, total antioksidan kapasite; K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz	50
Şekil 10	:Çalışma gruplarına ait katalaz değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz	51
Şekil 11	:Çalışma gruplarına ait malatdehidrogenaz (A) ve izositratdehidrogenaz (B) değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz	52

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMLU MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE SERUM MİNERAL DEĞERLERİ

ÖZET

Multipl skleroz (MS), enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile seyreden, korteks, beyaz madde ve derin gri cevherin de tutulabildiği fokal ve multifokal plaklarla karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. SSS'nin en sık görülen inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır ve sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Kronik bir hastalık olan MS'in bir kısmı ataklarla seyrederken bir kısmı ilerleyicidir.

Multipl sklerozda etkilenmenin varlığı ve derecesini belirlemek için detaylı hikâye, fizik muayene yanında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. MS hastalarında MSS hasarına bağlı olarak tahmin edilen tüm belirti ve bulgular meydana gelse de sıklıkla ekstremitelerde kuvvet kaybı, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar görülmektedir.

MS klinik tipleri, klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklarla seyreden) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç ana başlık altında tanımlanmıştır. KİS, izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, nispeten daha az sıklıkla hemisferik tutulum ile klinik bulgu vererek ortaya çıkan ilk nörolojik tablo olarak tanımlanmaktadır. Ataklarla seyreden MS (RRMS), akut atakların görüldüğü ve ataklar arasında hastalıkta kötüleşmenin gözlenmediği MS tipidir. Progresif seyreden MS ise atak ve iyileşmeler ile devam eden hastalık seyri boyunca özürüllüğün eklendiği klinik seyir tipidir.

Yapılan çalışmalarda MS oluşumu sürecinde birden fazla immün mekanizmanın rol aldığı, miyelin kaybının yanı sıra aksonal kaybın da gerçekleşebildiği, dejenerasyon ve tamir mekanizmalarının eş zamanlı rol aldığı aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir. Bağımsız dönemlerde farklı ataklarla lezyonlar oluşturmaları, her hasta ve ataklarda klinik seyrin değişken olması otoimmün sürecin kompleks ve heterojen bir mekanizmanın rol oynadığı düşündürmektedir.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşen, istirahat halinde iken bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan sensori-motor, kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur. Literatüre bakıldığında HBS, ilk olarak 175 vaka serisi ile hazırlanan derleme yazısında "Restless Legs Syndrome" olarak adlandırılmıştır. 17. Yüzyılda Sir Thomas Willis tarafından gözlemlenmiş ancak sendrom tanımlaması 1945 yılında 'Huzursuz Bacaklar' klinik bulguları ile Ekbom tarafından yapılmıştır.

Son yıllarda en fazla çalışılan konulardan olan serbest radikaller ve antioksidanlar gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Normal şartlar altında canlı metabolizması sağlıklı iken antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir. Ancak bu denge

serbest radikaller lehine değiştiği zaman, oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir.

Anahtar kelimeler: relapsing remitting multipl skleroz, huzursuz bacaklar sendromu, oksidatif stres, çinko, klor, sodyum, potasyum



OXIDATIVE STRESS AND SERUM MINERAL VALUES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) characterized by inflammation, demyelination and axon damage, as well as focal and multifocal plaques in which the cortex, white matter and deep gray matter can be retained. It is the most common inflammatory demyelinating disease of CNS and often occurs in young adults. Some of the MS, which is a chronic disease, is accompanied by attacks, while some of it is progressive.

A detailed history, physical examination, as well as laboratory and imaging methods are used to determine the presence and extent of the effect in multiple sclerosis. CNS damage in MS patients, which were estimated to be due to all the signs and symptoms, although frequently in the extremities, loss of strength, sensory symptoms, ataxia, bladder problems, fatigue, diplopia, visual symptoms such as blurred vision, dysarthria, memory-concentration-attention disorder, such as cognitive symptoms are observed.

The clinical types of MS are defined under three main headings as clinically isolated syndrome (CIS), relapsing (with attacks) MS and progressive (worsening) MS. CIS is defined as the first neurological picture that occurs with isolated optic neuropathy, medulla spinalis involvement, brainstem syndrome, relatively less often hemispheric involvement, giving clinical signs. MS with attacks (RRMS) is a type of MS in which acute attacks are observed and no worsening of the disease dec observed between attacks. Progressive MS is a type of clinical course in which disability is added throughout the course of the disease that continues with attacks and improvements.

In the studies conducted, it has been shown that multiple immune mechanisms are involved in the process of MS formation, axonal loss can occur as well as myelin loss, and degeneration and repair mechanisms are an active process in which simultaneous roles are played.

Restless legs syndrome (RLS), Willis-Ekbom disease, worsening in the evening and at night, the urge to move the legs while in a resting state with the need arise or sensory-motor, chronic, progressive movement disorder. Looking at the literature, HBS was first referred to as “Restless Legs Syndrome” in a review article prepared with a series of 175 cases. 17. It was observed by Sir Thomas Willis in the XIX century, but the definition of the syndrome was made by Ekbom in 1945 with clinical signs of ‘Restless Legs’.

Recently, free radicals and antioxidants, which are one of the most studied topics in recent years, are becoming more important. Under normal conditions, the body's metabolism is healthy, while antioxidants and free radicals are in balance. But when this balance changes in favor of free radicals, a predisposition to diseases caused by oxidative stress is observed.

Keywords: relapsing remitting multiple sclerosis, restless legs syndrome, oxidative stress, zinc, chlorine, sodium, potassium



1. GİRİŞ

Skleroz Yunanca'da sertleşme demektir ve multipl skleroz çoklu sertleşme anlamına gelmektedir. İlk olarak Fransız araştırmacı Charles-Prosper Ollivier d'Angers tarafından gözlemlenmiş olan Multipl skleroz (MS), inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile seyreden, korteks, beyaz madde ve derin gri cevherin de tutulabildiği fokal plaklarla karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MSS'nin en sık görülen enflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır ve sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Kronik bir hastalık olan MS'in bir kısmı ataklarla seyrederken bir kısmı ilerleyicidir [1-4].

Multipl sklerozda etkilenmenin varlığı ve derecesini belirlemek için detaylı hikâye, fizik muayene yanında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. MS hastalarında MSS hasarına bağlı olarak tahmin edilen tüm belirti ve bulgular meydana gelse de sıklıkla ekstremitelerde kuvvet kaybı, duyuşsal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar görülmektedir.

MS klinik tipleri 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. KİS, izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, nispeten daha az sıklıkla hemisferik tutulum ile klinik bulgu vererek ortaya çıkan ilk nörolojik tablo olarak tanımlanmaktadır [8]. Ataklarla seyreden MS (RRMS), akut atakların görüldüğü ve ataklar arasında hastalıkta kötüleşmenin gözlenmediği MS tipidir. Progresif seyreden MS ise atak ve iyileşmeler ile devam eden hastalık seyri boyunca özürüllüğün eklendiği klinik seyir tipidir [5-9].

Yapılan çalışmalarda MS oluşumu sürecinde birden fazla immün mekanizmanın rol aldığı, miyelin kaybının yanı sıra aksonal kaybın da gerçekleşebildiği, dejenerasyon ve tamir mekanizmalarının eş zamanlı rol aldığı aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir [10,11]. Bağımsız dönemlerde farklı ataklarla lezyonlar oluşturması, her hasta ve

ataklarda klinik seyrin değişken olması otoimmün süreçte kompleks ve heterojen bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir [12-14].

Uyku Bozuklukları Sınıflandırması'nda yer alan Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşen, istirahat halinde iken bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan sensori-motor, kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur [15,16].

HBS tanısı klinisyen tarafından hastanın subjektif verilerinin değerlendirilmesi ve geliştirilmiş olan tanı ölçütlerine göre konulmaktadır. HBS, etyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer HBS ya da idyopatik HBS tüm HBS olgularının %70-80'ini oluşturmaktadır ve sekonder forma yol açtığı bilinen tüm klinik durumların olmadığı, laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testlerin normal olduğu tablodur. Sekonder HBS ise demir eksikliği, gebelik ve son dönem böbrek yetmezliği gibi çeşitli klinik durumların yol açtığı tablodur [17-19].

İlk kez 1770'li yıllarda Priestley, Lavoisier ve Scheele tarafından moleküler düzeyde tanımlanan oksijen, organizmada besin maddelerinin yakılması ile elde edilen kimyasal ve termal enerjinin temelini ve aerobik yaşamı oluşturur. Yaşamın sürdürülmesinde büyük önem taşıyan kimyasal tepkimelerde oksijen indirgenir ve ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri olarak tanımlanan bu tür metabolitlerin meydana gelmesine yol açan maddelerin tamamına prooksidan veya oksidan madde, bu maddelerin organizmadaki kaynaklarının toplamına da oksidasyon kapasitesi denir.

Aerobik yaşamın fizyolojik olaylarındaki bu reaktif karakterli metabolitler, hücresel homeostazisin sağlanmasının doğal sonucudur ancak reaktif madde miktarındaki artışlar hücresel homeostazisi olumsuz etkileyerek vücut sıvılarında ve hücre membranında bulunan antioksidanların faaliyetlerini engelleyebilir [20-22]. Bu nedenle organizma hücresel homeostazisi, fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olan serbest radikalleri sürekli aktivite gösteren antioksidanlar sayesinde, oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanan bir düzeyde tutmayı başarır [23,24]. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumunda yok edilemeyen oksidanlar hücre içi nükleik asit, protein ve lipid makromoleküllerini yapısal değişikliğe uğratarak hücrede oksidatif stres oluşumuna neden olur.

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir. Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir. Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önlemede katkı sağlamak sayılabilir [25]. Canlı metabolizması ve savunma sistemi için gerekli olan enzimler de aktivasyon enerjisini düşürerek biyokimyasal reaksiyonları kolaylaştıran protein kökenli katalizörlerdir. Normal şartlar altında denge halinde olan antioksidanlar ile serbest radikaller, bu dengenin serbest radikaller lehine değişmesi durumunda oksidatif stres kaynaklı hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir [26-30].

Bu araştırmanın amacı, RRMS tanısı almış 30 olgu ile HBS görülen RRMS’li 30 olgu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 30 kişinin serum oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

MS özellikle genç erişkinleri etkileyen, relaps ve remisyonlarla seyreden, beyaz cevher ön planda olmak üzere korteks ve derin cevherde fokal ve multifokal plakların görüldüğü enflamasyon, demiyelinizasyon, akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Klinik, genetik ve patolojik olarak heterojeniteye sahip olan hastalık 20-50 yaş arasında ortaya çıkar. Nörodejeneratif doğası gereği kas güçsüzlüğü, yorgunluk, denge kaybı, konuşma bozukluğu, diplopi ve azalan bilişsel işlevler dahil olmak üzere bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen belirtileri vardır. Lezyonun yerleşim yerine göre nörolojik bulgular ve belirtiler çeşitlilik göstermektedir .

2.1.1. İnsidans

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyon insanı etkileyen MS, coğrafi özellikler ve ırksal farklılıklara bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir. MS, kuzeyden güneye gidildikçe ılıman bölgelerde azalma gösterir. Epidemiyolojik çalışmalardan da görüldüğü üzere MS, sıklıkla kuzey Avrupa ülkeleri, Kuzey Amerika ve Kanada da görülmektedir. Türkiye’de yapılmış resmi bir insidans ve görülme oranı çalışması bulunmamaktadır. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten daha az görüldüğü Asya arasında bir bölgede bulunması sebebiyle sıklığın 2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir [31,32].

Genellikle otoimmün hastalıklar özellikle de MS, çocuklarda ender olup kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat fazla görülmektedir ancak X kromozomunun MS ile ilişkisini gösteren genom çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Seks hormonlarının (östrojenler, progesterinler ve androjenler) beyin hasarı ve bağışıklık tepkilerine etki ettiği bilindiğinden MS’nin kadınlarda daha fazla görülmesi kadınların doğal fizyolojik yapısıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir [33,34].

MS gelişme riski taşıyan kişilerin özellikleri;

15 yaş altında ılıman iklimde yaşama
Yüksek sosyo-ekonomik düzeyde olma
30-40 yaşlar arasında olma
İrk faktörü
Ailede MS öyküsünün olması
D vitamini eksikliği
EBV enfeksiyonu geçirmiş olma
Sigara kullanımı
Kadın cinsiyet [35].

2.1.2. Etiyoloji

Henüz net olarak bilinmemesine rağmen, MS etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu gelişen otoimmünitenin sorumlu olduğu kanıtlar mevcuttur. Genetik ve bilinmeyen çevresel faktörler, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar, otoimmün etkenler, stresli yaşam olayları, duygusal stres, gebelik, yorgunluk genetiksel olarak duyarlı olan bireylerde MS başlangıcı ve/veya MS atağının ortaya çıkmasına neden olan faktörler arasında bulunmaktadır. MS’de genetik faktörlerin rolü olabileceği fikri 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi kümeleşmenin fark edilmesiyle gündeme gelmiştir. İlk genetik birliktelik human leucocyte antijen (HLA) için 1972’de bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanan HLA antijenleri MS’lilerde genetik yatkınlığı desteklemektedir. Hastaların %20’sinde ailede en az bir MS’li bulunmaktadır. Hastaların birinci derece akrabaları için risk %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabaları için %1,5-2,5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde MS görülme riski %25,9, çift yumurta ikizlerinde %2,4 olarak saptanmıştır [36,37]. Amerikan Kızılderililerinde rastlanmaz iken, beyaz ırkın MS vakaları siyah ve doğu ırklarına göre daha yüksek oranda görülmesi, Asya kökenlilerde riskin daha düşük olması, yapılan ikiz çalışmalarında konkordansın daha yüksek olması ve hastaların birinci derece yakınlarında daha sık oranda gözlenmesi nedeniyle genetik etkenler giderek değer kazanmaktadır.

Sanayi ülkelerinde hijyenin ve temizlik şartlarının öne sürülmesiyle, bir grup bilim adamı MS gibi otoimmün hastalıklar için Hijyen Teorisi’ni ortaya atmıştır. Teoriye

göre küçük yaşta hastalık etmenlerine, parazitlere, mikroorganizmalara maruz kalmayan bireylerin bağışıklık sistemi gerekli oranda gelişmemektedir [38-44]. Bununla beraber yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddelerinin, toksinlerin, psikolojik stres, travma, anestezi hatta ameliyatın da dahil olduğu birçok çevresel faktörün MS'yi tetiklediği düşünülmektedir.

Ekvatordan uzaklaştıkça buna paralel olarak alınan güneş ışığı azalmaktadır ve hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Bu gözlem, güneş ışığı alımı ile direkt olarak bağlantılı olan D vitamini ile ilgili çalışmalar yapılmasına kapı aralamıştır. Bol D vitamini içeriğine sahip olan kişilerde MS prevalansı hem daha düşüktür hem de hastalık daha hafif seyretmektedir [45-49].

2.1.3. Patogenez

MS patogenezinde en erken ve kalıcı bozukluk kan beyin bariyerinin (KBB) yapısal değişikliği ve perivenüler lenfosit birikimidir. KBB'nin değişikliğine ait bulguların endotelial hücre kaynaklı olmasının yanı sıra astrositlere ait perisitler ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

MS patolojisinde en temel bulgu serebral ve spinal, fokal ve multifokal plakların oluşmasıdır. Araştırmacılar, MS'nin hem nörodejeneratif hem de inflamatuvar bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir. Erken dönemlerindeki hastalardan alınan beyin biyopsileri, inflamatuvar kortikal demiyelinizasyonun sıklıkla beyaz cevher plaklarının ortaya çıkmasından önce meydana geldiğini, bunu reaktif astrositoz ve nöroaksonal hasar gibi nörodejeneratif değişikliklerin takip ettiğini göstermiştir [50-52]. MS'de aksonlardaki hasar hastalık belirti ve bulgularını meydana getirmektedir. Altta yatan mekanizma farklılıklarının, tedaviye yönelik farklı tepkilerin açığa çıkmasına neden olduğu varsayılmaktadır [53-54].

Multipl skleroz patogenezi ile ilgili süreç şu şekildedir;

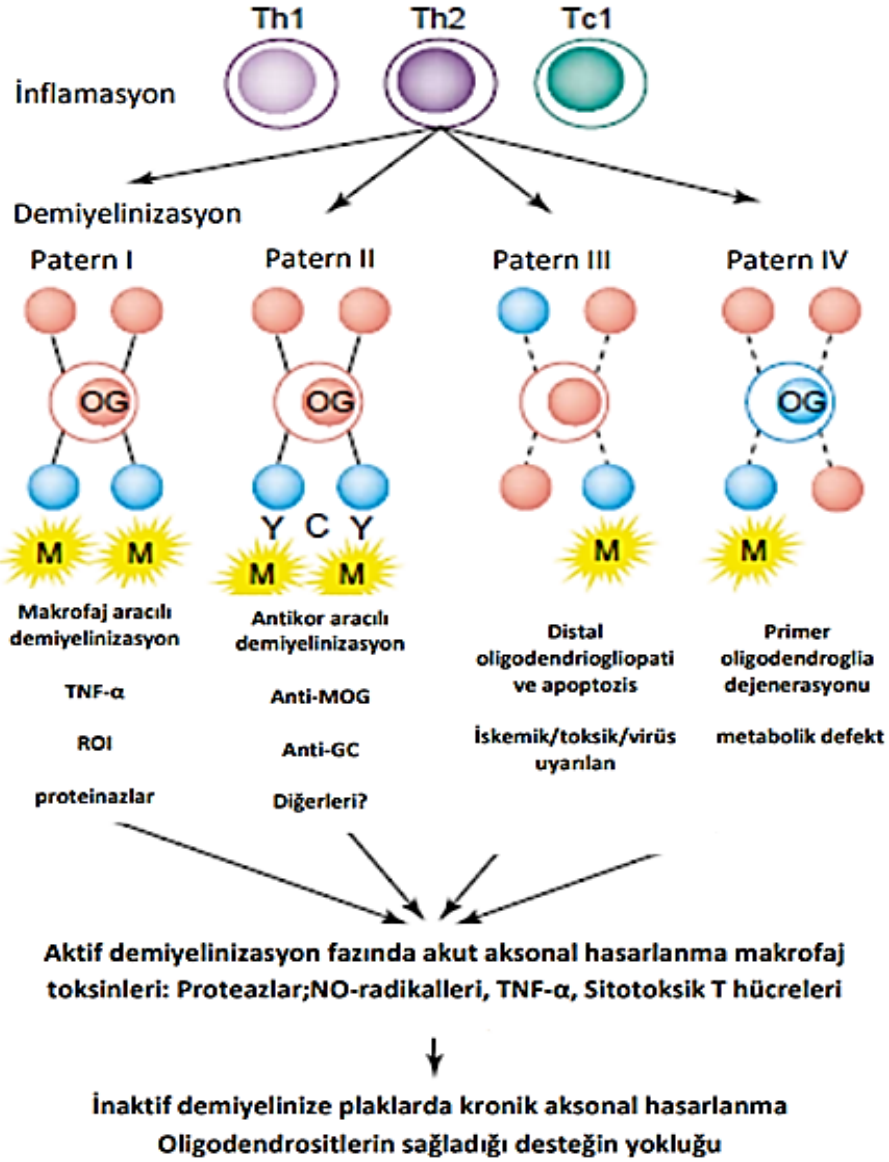
- “Myelin basic protein” ya da diğer miyelin proteinleri için antijen spesifik yüzey reseptörleri taşıyan otoreaktif T hücreleri, virüsler, diğer bir enfeksiyöz ajan, sitokinler veya çevresel uyarıcıların etkisi ile aktive edilir ve kan-beyin bariyerinden geçer.

- Aktivasyonun ardından, aktive T lenfositler ve miyelinotoksik antikorlar, venüllerde KBB' ne penetre olurlar ve MSS'ye girerler. En erken bulgu lokalize kan-beyin bariyerinin devamlılığının kaybıdır.
- Santral sinir sistemine geçtikten sonra, aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün medyatörlerin sekresyonundan sonra oligodendrositlerin ölümü, miyelin kılıfının hasar görmesi ve akson demiyelinizasyonu ile sonuçlanan bir yıkıcı süreç başlatır.
- Skar oluşumu: Otoreaktif T hücreleri öldüğü zaman enflamatuvar cevap yatıştır ve demiyelizan aksonlarda remiyelinizasyon başlar, lokal antienflamatuvar mediatörler ve hücreler sentezlenir. Astroglialar, ölü hücrelerin yerini alan skar dokuyu oluştururlar [55-59].

Özet olarak, akut ve kronik lezyonlarda genetik etmenler ve viral veya bakteriyel antijenler aktive olarak kan-beyin bariyerini geçer ve sırayla antijen sunumu, demiyelinizasyon, skar oluşumu görülür;

- Kan-beyin bariyeri (KBB) hasarı ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon,
- Astrositoz,
- Akson hasarı,
- Sınırlı remiyelinizasyon [60]

MS'nin patofizyolojisi sonucu meydana gelen hasar beynin beyaz cevherinde, spinal kord ve optik sinirdeki sinir liflerinin demiyelizasyonunu içermektedir. Çok sayıda lezyon ile karakterize olan MS, optik sinir çevresi, perivenöz alanlar, serebrumun periventriküler beyaz maddesi beyin sapı ve spinal kord başta olmak üzere Santral Sinir Sistemi (SSS) her yerinde görülebilen plaklar ve fokal perivasküler, mononükleer hücre infiltrasyon alanları ve tekrarlayan veya progresif enflamasyon epizodları ile karakterizedir.



Şekil 1. MS Lezyon Oluşumunda Rol Alan Patogenetik Mekanizmaların Özeti [61]

MS'nin ilerleyici döneminde fokal demiyelinize beyaz madde lezyonları hala saptanabilmesine rağmen, daha önce var olan plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir. Diffüz enflamatuvar süreç, jeneralize mikrogliyal aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demiyelinizasyon bu tabloyu oluşturur [62]. Akut MS hastalarının aksine kronik MS hastalarında kortekste demiyelinizan lezyonlar daha fazladır.

Beyaz cevher plakları: MS'de ayırıcı patolojik belirteç MSS'deki enflamatuvar demiyelinizasyon plaklarıdır. Akut MS plaklarında güçlü enflamatuvar infiltrasyon ile beraber lezyon boyunca yayılmış demiyelinizasyonla tespit edilir. Kronik plaklar glial

skarlaşma ve miyelin kaybının da görüldüğü hiposelüler bölge ile karakterizedir. Kronik plakların lezyon kenarları akut plaklarına göre daha belirgindir.

Normal Görünümlü Beyaz Cevher: mikrogial aktivasyon, T hücre infiltrasyonu ve perivasküler manşet varlığı görülmektedir.

Gri cevher plakları: beyaz cevherde sınırlı olmayan MS plakları gri cevher lezyonları ile de ortaya çıkmaktadır. MSS’de motor korteks, medulla spinalis ve serebellum gibi bölgeler gri cevher dejenerasyonunda daha hassastır [63-66].

MS lezyonunun nöropatolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada, lezyonlarda gözlenen demiyelinizasyonun immünopatolojik paternler açısından hastalar arasında belirgin farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Demiyelinizasyon mekanizmaları bakımından lezyonlar dört ayrı paterne ayrılmıştır;

Tip 1: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

Tip 2: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immunglobulin ve kompleman birikimi

Tip 3: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı ve oligodendrosit apoptozu

Tip 4: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu [67]

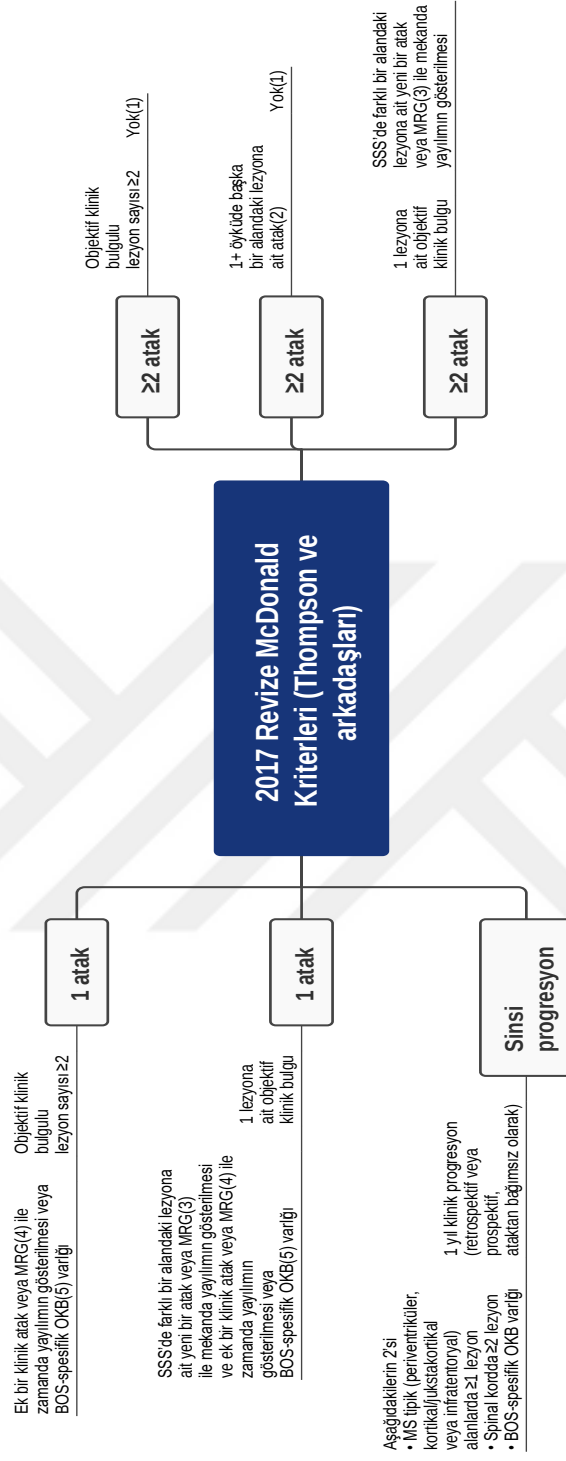
2.1.4. Multiple skleroz tanı kriterleri ve yöntemleri

Tüm teknolojik gelişmelere karşın MS tanısı esas itibarıyla klinik ve hastalık seyir özelliklerine dayanmaktadır ve klinik tablo tanıda ağırlığını korumaktadır. MS’de tanıda, klinik olmasının yanı sıra tanıyı kesinleştirmek için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesi ve uyarılmış potansiyeller (UP) gibi tanıya ulaşmada yardımcı yöntemler de vardır ama laboratuvar bulguları dahil olmak üzere bütün bunlar hastalığın kesin tanısını koyduracak yöntemler olarak kabul edilmemektedir.

- Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında ilk tanı ölçütleri, Schumacher Paneli, oluşturulmuştur [68].
- Poser ve arkadaşları 1983 yılında, Schumacher Kriterlerindeki yaş sınırını 59’a çekmiş; BOS, uyarılmış potansiyeller, nörogörüntüleme tekniklerini ekleyerek

değiştirmişlerdir ve Poser Tanı Kriterleri uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır [69,70].

- McDonald ve arkadaşları MRG’yi de kullanarak ayrıntılı tanısal değerlendirme ölçütü geliştirmişlerdir. 2001 ve 2005 McDonald kriterinin yanı sıra, Uluslararası Multipl Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi 2017 yılında toplanarak McDonald 2010 kriterlerini de güncelleyerek 2017 revizyonunu hazırlamışlardır. 2017 revizyonunda hastanın özellikleri McDonald kriterlerini tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS”; eğer bulgular MS’yi düşündürüyor fakat kriterleri tam olarak karşılamıyor ve klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “olası MS”dir; klinik durumu açıklayabilecek daha iyi bir hastalık tanısı düşünülüyorsa tanı “MS değil”; “Radyolojik İzole Sendrom”un hastalık olarak tanımlanmamasını, klasik “Klinik İzole Sendrom” meydana geldiğinde ise zamanda ve mekânda yayılım koşullarını sağlayan MRG bulguları varsa “MS” tanısı konulması önerilmiştir [71-77].



Şekil 2. 2017 McDonald Kriterleri
[78]

Tablo 1. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler

Temel testler
Kan tetkikleri
MRG
BOS analizleri
İkincil testler
Uyandırılmış potansiyeller (görsel, somatosensoriyel)
Optik koherens tomograf
Nörokognitif testler
Diğer testler
Ürodinami
Biyopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomening, diğerleri)
Anjiyografi (serebral, fluorescein, MR)

Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)

Akciğer grafisi (hiler adenopati)

Diğerleri (Schirmer testi, tükrük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)

BOS: Beyin omurilik sıvısı, EMG: Elektromiyografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [78]

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Klinikten sonra şüphesiz MS tanısında en önemli parametredir. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda, panel tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir. İlk olarak beyin MRG tercih edilmeli eğer tanı kriterleri tam karşılanmadıysa veya spinal kord tutulumu şikayetleri ile başvuru yapıldıysa spinal MRG mutlaka önerilmektedir.

Beyin Omurilik Sıvısı Analizi: BOS'ta OKB saptanması ve immünoglobülin G (IgG) indeks yüksekliği MS tanısında önemli bir parametre olsa da tek başına tanı koydurucu değildir. Görüntüleme bulguları veya klinik sorgulamanın yetersiz olması durumunda tanıyı destekleyebilir. BOS bulgusu, OKB pozitifliği ve IgG konsantrasyonu intratekal IgG sentezindeki artışı gösterir.

Uyarılmış Potansiyeller (UP): MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımayan sessiz lezyonları ortaya çıkararak patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçülmesinde kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerdir.

Optik Koherens Tomografi: MS hastalarında optik sinir en sık etkilenen kranial sinirdir. MS hastalarında yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir. Ek olarak OKT, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık ölçümü, görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil reaksiyonu ile korelasyon gösterir.

Kognitif Testler: MS'de kognitif bozukluklar görülse de MS'li hastalarının prognoz takibinde önem arz eden, kullanılan en yaygın özürölülük ölçeği Genişletilmiş

Özürlülük Durum Ölçeği'dir (GEDÖ) [EK-A]. Ancak GEDÖ, kognisyonu değerlendirmemekte ve klinikte kognitif fonksiyonları ölçen diğer ölçekler de pek tercih edilmemektedir. Kognitif testler, MS'nin bugün için tanısında değilse de hastalık aktivasyonunu belirlemede ve tedaviyi yönetmede kullanılabilir ve belli aralıklarla tekrarlanabilir [79-85].

2.1.5. Multiple skleroz alt tipleri

2.1.5.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'de MS'yi düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, SSS'nin enflamatuvar ve demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablosudur.

2.1.5.2. Relapsing Remitting MS

Akut atakları izleyen tamamen ya da kısmen düzelme dönemleri mevcut RRMS'de ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Klasik formudur. MS hastaları arasında %80-85 oranında görülür. Ataklar arasındaki remisyon döneminde hastalığın progresyon belirtileri bulunmamaktadır. Diğer grup hastalara göre daha erken yaşta başlar uzun süreli dönemde %10-15'i progresyon gösterebilir. Kadınlarda iki kat daha fazladır.

2.1.5.3. Progresif MS

Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, hastalık seyri sırasında düzelmenin az olduğu ve özürllülüğün eklendiği, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürllülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilen kötü prognozlu MS alt tipidir [86-88].

Aktif, progresif

Aktif, non-progresif

Non-aktif, progresif

Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık)

2.1.5.4.Benign MS

RRMS'nin alt tipi olarak değerlendirilebilen, ciddi sekel oluşturmayan, kıyasla seyrek ataklar ile karakterize, MRG görüntülemelerinde düşük lezyon miktarının gözleendiği hastaların %10 ile %20'sini oluşturan, retrospektif olarak teşhis alan klinik tablodur. Hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl içinde Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (GEDÖ) değerleri ≤ 3 olan hastalar için kullanılan terimdir [89-94].

2.1.6. Klinik Bulgular

Merkezi Sinir Sistemi ile ilişkili hasara bağı olarak birçok belirti ve bulgulara neden olabilen MS enflamasyonu beyin, spinal kord ve optik sinirin herhangi bir yerinde görülebilir. Klinik olarak heterojeniteye sahip olan hastalık her hastada farklı olmakla birlikte ekstremitelerde güçsüzlük, duyuusal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, tremor epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi MS'de seyrek görülen belirti ve bulgulardır [95,96].

İlk Atak Semptomları

1. Bir ya da birden daha fazla ekstremitede güçsüzlük (%35)
2. Optik Nörit (%20)
3. Parestezi (%20)
4. Diplopi (%10)
5. Vertigo (%5)
6. Mesane problemleri (%5)
7. Diğer (<%5)

2.1.6.1.Motor-serebellar bozukluklar

Spastisite ve refleks spazm

Kas güçsüzlüğü

Yürüme bozukluğu

Koordinasyon bozukluğu

Dizartri

Disfaji

2.1.6.2.Duyusal bozukluklar

Ağrı

Parestezi

Görme bozuklukları

Tat alma bozuklukları

İşitmede azalma

Trigeminal nevralji

L'hermitte bulgusu

2.1.6.3.Mesane-barsak bozuklukları

İnkontinans

Acil idrar yapma hissi

İdrarı boşaltmada gecikme

İdrar yolu enfeksiyonu

Konstipasyon

Gaita inkontinansı

2.1.6.4.Kognitif ve emosyonel bozukluklar

Depresyon

Emosyonel labilite

Dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma

Karar vermede bozulma

2.1.6.5.Denge ve koordinasyon bozuklukları

Vertigo

Ataksi
Tremor
Sakarlık

2.1.6.6.Cinsel bozukluklar

Uyarılma ve orgazm sorunu

2.1.6.7.Diğer bozukluklar

Karıncalanma
Uyuşma
Halsizlik
Sıcağa hassasiyet
Çabuk yorulma [97-101]

Yorgunluk (Fatigue): MS hastalığının otoimmün doğası gereği yorgunluk hastaların %84’ünde önemli bir yakınma olarak karşımıza çıkmaktadır. Sıcak, nemli ortamlar ve öğleden sonraları yorgunluk belirtileri daha kötüleşmektedir. Artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkan durum “Uhthoff fenomeni” olarak bilinir ve hastaların büyük çoğunluğu ısıya karşı ziyadesiyle hassastır [102-104].

Denge: MS hastalarının günlük yaşam aktivitelerini (GYA) ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Ataksi, serebellar tremor, dizatri, nistagmus ve titubasyon sık rastlanan bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmemektedir. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir [105,106].

Kas Zayıflığı ve Paralizi: Kortikospinal ve kortikobulber traktusların tutulumu ile paraparezi, hemiparezi, quadriparezi ya da monoparezi ortaya çıkar. Parezi ile birlikte spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler görülebilir [107,108].

Optik Nörit (ON): MS başlangıç bulgusu olarak karşımıza çıkabilen ON, enflamasyon nedeniyle optik sinir fonksiyonunun bozulmasıdır. Tek taraflı, akut veya subakut görme kaybı ve göz hareketleri ile artan ağrı belirgin klinik semptomlarıdır. ‘Optic Neuritis Treatment Trial’ tarafından yapılan bir çalışmada ON geçiren hastaların 5 yıllık takip sürecinde %30 oranında MS tespit edilmiştir [109,110].

Spastisite: Spinal kord belirtileri olarak her iki alt ekstremitede artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan belirtileridir [111,112].

Depresyon, Emosyonel Labilite, Kognitif Bulgular: Hastaların %50'sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilmektedir. Tam veya tama yakın düzelme görülen RR-MS formunda daha az olmakla beraber tüm MS formlarında görülebilir. Demiyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil ve konuşma işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir [113-115].

Ağrı: MS hastaları ağrılı kas spazmları, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrıları ya da omurga ağrılarından yakınmaktadır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitte olan dizestetik ağrılar olmakla beraber trunkal ya da üst ekstremitte dizestezi de olabilir. Trigeminal nevralsi de MS hastalarında sık görülen semptomlardan biridir [116].

Epilepsi: MS'li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7,5 arasında değişiklik göstermektedir. Epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanmaktadır [117,118].



Şekil 3. MS'in klinik belirti ve bulguları [119]

2.1.7. MS'nin tedavi yöntemleri

MS, hastaların %80-85'inde atak ve düzelmelerle giden formda başlar. 2010 McDonald ölçütlerine göre; "Ateş ve enfeksiyon yokken hasta tarafından tarif edilen veya hekim tarafından saptanan ve en az 24 saat süren akut enflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu bir ya da birden fazla nörolojik defisit olması" şeklinde tanımlanan atak, klinik seyrin yeniden tanımlanması ile "MS'nin inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi" atak olarak tanımlanmaktadır." MS için mevcut birçok tedavi atak

sıklığını azaltmayı, MR’da yeni lezyon gelişimini azaltmayı ve böylece özürlüğü önlemeyi ve/veya hafifletmeyi sağlar [120-122].

MS hastalığının günümüzdeki tedavi yöntemleri şunlardır;

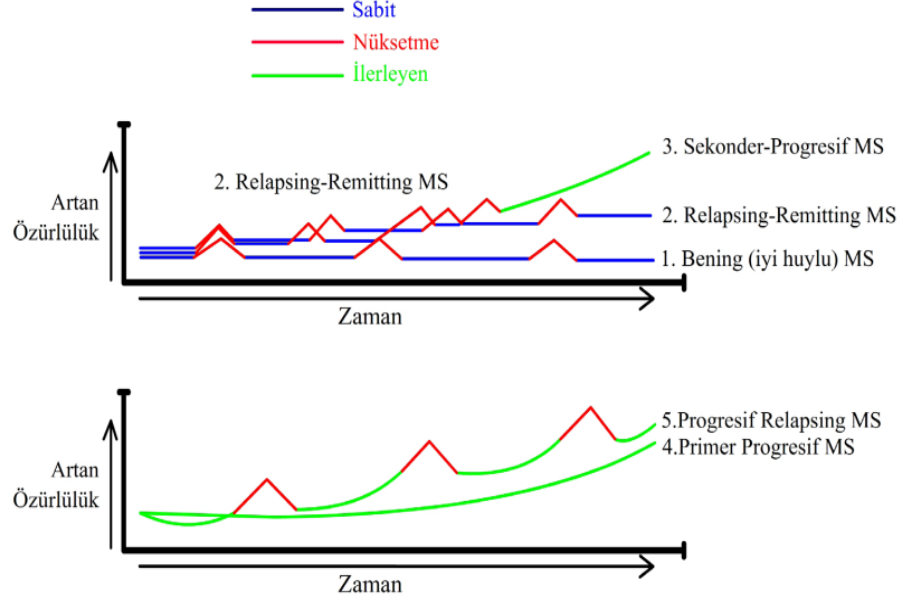
1. Semptomatik tedavi
2. Akut atak tedavisi
3. İmmünomodülatör tedavi
4. İmmünosupresif tedavi
5. Diğer tedavi seçenekleri

MS multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Multidisipliner yapılanma içinde nörolog, fizyoterapist, psikiyatrist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri hastalığın tipi ve klinik dönemine göre farklı yaklaşım göstermektedir. MS tedavisi temel olarak semptomatik tedavi, akut atak tedavisi ve koruyucu tedavidir [123-125].

Ataklar, MS’nin birçok özelliğiyle doğrudan ilişkili olmakla beraber alt tiplerinin de ana belirleyicisidir. RRMS formlarının ve tedavi edilemeyen MS vakalarının yaklaşık yarısı 10 yıl süreyle sekonder progresif MS formuna dönüşebilmektedir. MS hastalarında prognoz da ataklar ile direkt ilişkilidir. Hastalığın ilk dönemlerinde atak sayısının fazlalığı, atakların birden çok semptomla ortaya çıkması, motor sistemi etkilemesi, serebellar ya da spinal atak formunda olması kötü prognoza işaret ederken duysal ataklar, atak sayısının az olması, optik nörit ile giden ataklar ve sekelsiz iyileşme iyi prognoz göstergelerindendir. Atakların antienflamatuvar ilaçlarla erken tedavi edilmeye başlanması atak sonrası meydana gelebilecek özürlülüğü azaltır ve atak süresini kısaltır [126-128]. Öte yandan atak tedavisi uygulamalarının uzun dönemde özürlülüğü engellemek ve azaltmak üzerine olan etkinliği bilimsel açıdan sağlam nitelikte değildir [129].

Prognoza bakacak olursak, MS hastalığının ilk dönemlerinde genellikle relaps ve remisyonlar görülürken relaps sonrası iyileşme neredeyse tamdır. Daha sonra kalıcı nörolojik özürlülük ve engellilik yavaş yavaş oturur. Hastalığın klasik doğasında motor zaaf, paraparezi, paresteziler, görme kaybı, çift görme, nistagmus, intansiyonel tremor, ataksi, derin duyu bozukluğu ve mesane işlev bozukluğu yer alabilmektedir. Bazı tipik tanımlayıcı klinik özellikleri olsa da atak sıklığına bağlı olarak oldukça değişken klinik gidişi ve çok geniş yelpazesi vardır. Özürlülüğün ilerleyişi için genel

olarak 10 yılda yürümenin etkilendiği, 15-20 yıl içerisinde yürümek için desteğe ihtiyaç duyulduğu ve 30 yıl içerisinde bir-iki adım atılabilen hale geldiği belirtilmektedir. RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından yaklaşık olarak 25-30 yıl sonrasında tekerlekli sandalyeye bağımlılık görülebilse de süregelen bir ilerleme söz konusu değildir.



Şekil 4. MS Klinik Tiplerine göre Prognoz [130]

Güncellemeye göre artık Progresif Relapsing terimi yerine progresif-aktif terimi kullanılmaktadır.

MS’de iyi prognostik faktörler:

- Sakatlık durumunun düşük olması
- Beş yıl içinde sınırlı serebellar ve piramidal tutulum
- Başlangıçta motor tutulum olmaması
- Erken alevlenmelerin çabuk başlayıp bitmesi
- Hastalığın erken dönemde başlaması

MS’de kötü prognostik faktörler:

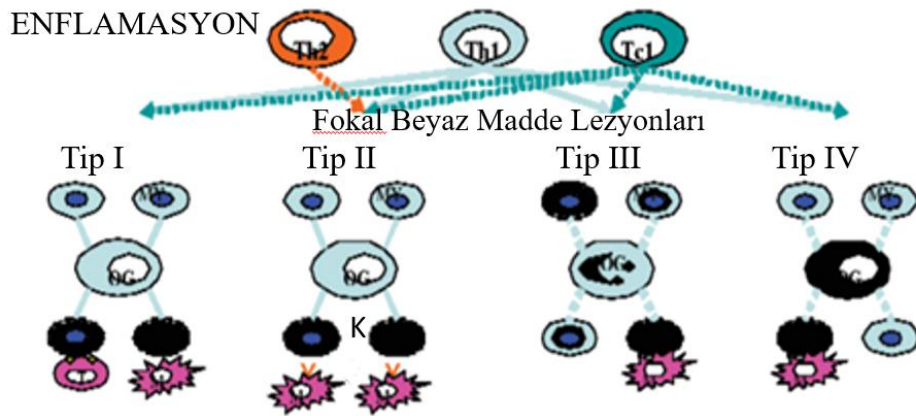
- Erkek hasta,
- Progresif başlangıç,
- Başlangıç semptomunun motor, serebellar, sfinkterik oluşu,
- Başlangıç yaşının ileri oluşu,
- İlk 5 yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu,

- İlk 5 yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısının fazla oluşu,
- İlk 2 epizod arasındaki sürenin kısa oluşu,
- EDSS 3 ya da 4 aşamasına kısa sürede geliş,
- İlk epizodun sekelli sonuçlanması [131-137]

2.1.8. Relapsing Remitting Multipl Skleroz

MS'nin en sık görülen alt modeli olan RRMS'de alevlenme ve düzelmelerle seyreden bir seri klinik olaylar yaşanır ki bu relaps ve remisyonla seyreden multipl skleroz olarak adlandırılır.

RRMS ataklarından kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte bir ilerleme söz konusu değildir. Relapsing-Remitting formdan progresif forma geçiş mekanizmaları henüz anlaşılamamıştır. RRMS hastalarının bir kısmı uzun süreli takiplerinde progresif faza geçmektedir. MS hastalarının %80-85'ini oluşturan RRMS tipte ataklar sıklıkla optik nörit ile başlar, atak sıklığı 2 yılda bir görülür, kadın/erkek oranı 2:1'dir. Klinik kesin MS açısından yüksek riske sahip hastalar ve RRMS tedavisinde kullanılan immünomodülatör tedavi seçeneği interferon beta ürünleri kanıta dayalı çalışmaların varlığı nedeniyle kuvvetle önerilmektedir [138-142].



Şekil 5. MS'de İmmünopatogenetik Heterojenite [143]

Tip 2, tüm MS tipleri içerisinde en sık gözlenen patolojik alt gruptur. Kompleman ve IgG depolanması ve enflamatuvar infiltratların olduğu tiptir. RRMS hastaları arasında tip 2 dışında tip 1 ve tip 3 de görülebilmektedir [144,145].

2.2. Huzursuz Bacaklar Sendromu

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, akşam saatlerinde görülen ve geceleri kötüleşebilen, istirahat halinde ortaya çıkan, özellikle bacaklarda belirgin hoş gitmeyen hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacının hissedildiği, ekstremiteleri hareket ettirmek ile azalan, kronik, ilerleyici sensorimotor bir hareket bozukluğudur. Etkin uygulamaların en zor gerçekleştirildiği grup olan koruyucu öneri grubuna uyku hijyeninin sağlanması, bilhassa akşam saatlerinde alkollü içki ve sigara kullanılmaması ya da azaltılması ve düzenli egzersiz yapılması tavsiye edilir. Birçok hasta atak sırasında germe, masaj, sıcak ya da soğuk suyla duş, yoga ve benzeri egzersizler, bulmaca çözme gibi mental aktivite sağlayan uygulamalarla geçici de olsa HBS şikayetlerinin azaldığını ifade etmektedir [146-148]. İntermittan HBS ve genellikle uyku hijyen bozukluğu, alkol ve yoğun sigara kullanımı ile tetiklenen hastalarda tetikleyicilerin ortadan kaldırılması ya da düzene konması yeterli olacaktır ve ilaç tedavisi gerektirmeyecektir [149].

HBS prevalansına dair ülkemizde yapılan çalışmalarda oran %3,2 olarak saptanmıştır. Patofizyolojisi halen kesin olarak anlaşılmamakla beraber 1960 yılında Karl Ekbom'un anemi veya bölgesel iskemi sonucunda dokularda meydana gelen ve biriken metabolitlere bağlı olabileceği fikri ortaya atılmışsa da bu görüş daha sonraki yıllarda desteklenmemiştir. MSS etkili dopaminerjik antagonistlerin semptomları arttırması ve dopamin agonistleri ile tedaviden fayda gören hastaların olması, HBS patogenezi ile ilgili dopaminerjik mekanizmaların yer aldığı çalışmalara ağırlık verilmiştir. Ender olarak demir eksikliği, üremi, diabet gibi hastalıklar, düşük hemoglobin seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüşse de %95 olguda nedeni belli değildir. BOS sıvı analizinde kontrol grubuna göre ferritin oranının düşük olduğu, beyinde demir seviyesinin azalmasıyla dopaminerjik disfonksiyonun semptomlara neden olduğu da desteklenmektedir. Multiple skleroz hastalarında özellikle spinal kordu tutan lezyonların spinal nöronal uyarılabilirliğine bağlı olarak HBS'nin ortaya çıkabileceği de düşünülmektedir. HBS hastalarının çoğu yetersiz, kötü uykudan yakınır. Bir çalışmada 133 RLS hastasının çoğu (%84,7) gece "uykuya dalmada güçlük ve %86'sı gece uyku boyunca sık uyanmalardan yakınmışlardır. HBS'li olguların büyük

çoğunluğunda uyku sırasında stereotipik tekrarlayan hareketler (PLMS) görülmektedir. Hastaların bir kısmı (erkeklerin %46,2 si, kadınların %22,2 si) gün boyu süren yorgunluk ve uyku hali tanımlarlar, bu durum gece uykusunun bölünmüş olması ile ilişkilidir [150-155].

HBS, etiyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. İdyopatik HBS ya da primer HBS bütün HBS olgularının %70-80 oluşturmaktadır, sekonder forma yol açtığı tespit edilen tüm klinik durumların olmadığı, laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testlerin normal olduğu tablodur. Erken başlangıçta idyopatik olma ihtimali yüksektir. Primer HBS'nin genel popülasyondaki görülme sıklığı %1,2 ile %15 arasında değişmektedir. %50-92'si ailevidir. Sekonder HBS, demir eksikliği, gebelik ve son dönem böbrek yetmezliği, multipl skleroz, tiroid fonksiyon bozukluğu, spinoserebellar ataksi, bazı romatolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalık durumlarının yol açtığı tablodur. Belirtilerin ileri yaşlarda ilk kez ortaya çıkması durumunda sekonder form akla gelmelidir. HBS semptomlarının ortalama başlangıç yaşı 27, ilk semptomların ortaya çıkması hastaların %45'inde 20, 10 yaşından önce görülme oranının ise %13 olduğu bildirilmiştir [156-161].

HBS, International Classification of Sleep Disorders-3 (ICSD-3)' e göre Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları'na girmektedir [162].

2.2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması

1979 yılında ilk kategorizasyonu ve tanımlanması yapılan uyku bozukluklarının 1991 ve 20015 yıllarında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından revize edilmesiyle International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1) ve ICSD-2 yayınlanmıştır. Üçüncü ICSD 2014 yılında son şeklini almış ve uyku bozuklukları klasifikasyonu ve tanımlamaları ICSD-3 de 7 ana başlık olarak güncellenmiştir.

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomniye neden olan santral patolojiler
4. Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilgili hareket bozuklukları

7. Diğer Uyku Bozuklukları

2.2.1.1.İnsomniler

Kronik insomni bozukluğu

- Psikofizyolojik insomni
- İdiyopatik insomni
- Paradoksal insomni
- Yetersiz uyku hijyeni
- Çocukluk döneminin davranışsal insomnisi
- Ruhsal durumların neden olduğu insomni
- Tıbbi durumların neden olduğu insomni
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu insomni

Kısa süreli insomni bozukluğu

Diğer insomni bozuklukları

İzole semptomlar ve Normal varyantlar

Yatakta aşırı zaman geçirenler

Kısa uykucular

2.2.1.2.Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Obstrüktif uyku apne hastalıkları

Santral uyku apne sendromları

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon yapan hastalıklar

Uyku ile ilişkili hipoksemi hastalığı

İzole semptomlar ve normal varyantlar

Horlama, Katatreni

Obstrüktif uyku apne hastalıkları

- Obstrüktif uyku apne, Erişkin
- Obstrüktif uyku apne, Pediatrik

Santral uyku apne sendromları

- Cheyne-Stokes solunumla birlikte santral uyku apnesi

- Cheyne-Stokes solunum olmadan tıbbi bozukluğun neden olduğu santral uyku apnesi
- Yüksek irtifa periyodik solunumun neden olduğu santral uyku apne sendromu
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu santral uyku apne
- Primer santral uyku apne sendromu
- İnfanın santral uyku apne sendromu
- Prematürün primer santral uyku apnesi
- Tedaviye bağılı olarak ortaya çıkan santral uyku apne sendromu

Uyku ilişkili hipoventilasyon yapan hastalıklar

- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon
- Tıbbi durumun neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon
- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon

Uykuyla ilişkili hipoksemik bozukluk

- Uykuyla ilişkili hipoksemi

İzole semptomlar ve normal varyantlar

Horlama

Katathreni

2.2.1.3.Hipersomniye neden olan santral bozukluklar

- Narkolepsi Tip 1
- Narkolepsi Tip 2
- İdiyopatik Hipersomni
- Kleine-Levin Sendromu
- Tıbbi durumun neden olduğu hipersomni
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu hipersomni
- Psikiyatrik bozuklukla ilişkili hipersomni
- Yetersiz uyku sendromu

- İzole semptomlar ve normal varyantlar
- Uzun uykucular

2.2.1.4.Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları

- Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu
- İleri uyku-uyanıklık faz bozukluğu
- Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
- 24 saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
- Vardiyalı çalışma bozukluğu
- Jet-Lag bozukluğu
- Spesifiye edilemeyen sirkadyen ritim bozuklukları

2.2.1.5.Parasomniler

- Uyku sırasında istemsiz fiziksel hareket veya aksiyon

NREM ilişkili parasomniler

- Uyanma bozukluğu (arousal) (NREM uykusundan)
- Konfüzyonel arousallar
- Uykuda yürüme
- Uyku terörleri
- Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

REM ilişkili parasomniler

- REM Uykusu Davranış Bozukluğu
- Tekrarlayan İzole Uyku Paralizi
- Kâbus Bozuklukları

Diğer parasomniler

- Patlayan Kafa Sendromu
- Uyku ile ilişkili Halüsinasyonlar
- Uyku Enürezisi
- Tıbbi durumun neden olduğu Parasomni
- İlaç ya da Madde kullanımının neden olduğu Parasomniler
- Spesifiye edilemeyen parasomniler

2.2.1.6.Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

- Huzursuz bacaklar sendromu (Willis-Ekbom hastalığı)
- Periyodik bacak hareketleri
- Uykuyla ilişkili bacak krampları
- Uykuyla ilişkili bruksizm
- Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozuklukları
- İnfantların benign uyku miyoklonusu
- Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus
- Tıbbi durumların neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- Spesifiye edilemeyen uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

İzole semptomlar ve normal varyantlar

Aşırı parçalı miyoklonus (excessive fragmentary myoclonus)

Hipnagogik ayak tremoru ve alternan bacak kas aktivasyonu (değişken bacak kas aktivasyonu)

Uyku irkilmeleri (hipnik sıçramalar, uyku başlangıcında olan hareketler)

2.2.1.7.Diğer uyku hastalıkları (çevresel uyku hastalıkları)

RLS'li, PLMS'li, vb hastanın yatak partneri.

Diğer çevresel faktörler; oda sıcaklığının uygun olmayışı, ortamda ışık, müzik ya da TV çalışıyor olması gibi durumlar bu kategoriye girmektedir [163-165].

2.2.2.Huzursuz bacaklar sendromu tanısı

Klinisyen tarafından yapılan HBS tanısı, klinik sorgulama ve değerlendirme ile hastanın subjektif verilerinin, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSSG) tarafından 1995 yılında geliştirilen, yine aynı grup tarafından 2003 ve 2012 yıllarında revize edilen HBS Temel Tanı Kriterleri'ne uygun bulunmasına dayanmaktadır. Değerlendirme sonucunda yakınmalarla gelen kişiye dört temel kriterin tümünü karşılaması durumunda tanı konulmaktadır.

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (International Restless Legs Syndrome Study Group; IRLSSG) HBS tanımlayıcı temel kriterleri maddelendirmişlerdir. Bunlar;

- Bacaklarda rahatsızlık veya açıklanamayan hoş olmayan bir his nedeni ile bacakları hareket ettirme ihtiyacı ile aşağıdaki özelliklerin varlığı
- Nahoş hisler ya da hareket ettirme isteğinin oturma ve yatma gibi istirahat haline geçilen hareketsizlik dönemleri sırasında başlaması ya da kötüleşmesi
- Genellikle ayaklarda görülen hoş olmayan hislerin başlaması veya kötüleşmesi (ayaklara kollar veya diğer vücut bölgeleri eklenebilir)
- Hoş olmayan hisler veya hareket etme dürtüsünün yürüme, germe, esneme ile kısmen veya tamamen iyileşmesi (en azından aktivite devam ettiği sürece)
- Hoş olmayan hisler veya hareket etme dürtüsünün gün boyu sürmesi, akşam veya geceleri gündüze göre daha kötü olması ya da akşam/gece ortaya çıkması HBS'ye işaret etmektedir.

Temel kriterler yanında destekleyici kriterler de bulunmaktadır. Bunlar ise;

- Dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt.
- Periyodik ekstremite hareketlerinin görülmesi (uyanık veya uykuda).
- Ailede HBS öyküsü

HBS'nin tanı kriterlerinin yanı sıra hastalığın semptomlarını ayrıntılı değerlendirmede önem arz eden, bizim çalışmamızda da yer verdiğimiz, HBS'li olguların şikayetlerini derecelendirmek için kullanılan HBS Şiddet Derecelendirme Skalası, her bir soru 0 (hiç etkilemediği) – 4 (çok şiddetli) puan aralığında, olgunun genel şikayetleri, semptomlarla beraber gelen bacakları ve kolları hareket ettirme ihtiyacı, hafif egzersizin semptomları gidermede ne derecede etkili olduğu, uyku bozukluğu ve yorgunluğa neden oluyorsa derecesi, HBS belirtilerinin sıklığı ve süresi, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) etkileme derecesi ve son olarak olgunun HBS nedeniyle ruhsal durumun etkilenme derecesinin belirlendiği, skor aralığı 0-40, toplam 10 sorudan oluşan bir skaladır. [166-169]

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği (UHBSÇGŞÖ), klinik değerlendirmede oldukça öneme sahip olan HBS şiddet ölçeği üç yeminli tercüman tarafından Türkçe'ye çevrildiği gibi birçok dile çevrilmiş ve HBS

ile ilgili tedavi ve bilimsel çalışmalara ışık tutmuştur. İstanbul Medipol Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Elif AY ve arkadaşları tarafından yapılan Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Şiddet Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik güvenilirlik araştırması sonucunda elde edilen veriler ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Toplamda 10 sorudan oluşan ve puan aralığının 0-40 spektrumunda değiştiği ölçeğin sınıflandırılması "1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli"dir. Klinik sorgulama ve değerlendirme sonucunda alınan puanlar HBS'li olgu hakkında genel sendrom şiddeti, GYA ve yaşam kalitesi hakkında bilgi sunmakta faydalı olmaktadır [170].

Her ne kadar semptomları tetikleyen alışkanlıkların değişikliğinin yeterli olacağı düşünülse de tedavi için droglara başvurulmaktadır. HBS'yi yenecek etkenleri ve bu etkenlerin hastaya uygulanma yöntemlerinin, sağaltım, yolunu açan Prof. Dr. Şevket Akpınar olmuştur [171]. 29-75 yaş aralığında, 7 erkek ve 9 kadın toplam 16 HBS'li kişiden oluşan çalışma grubuna dopaminerjik drog ve plasebo uygulamaları sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde hekime göre, HBS semptomları tespit edilen olguya dopaminerjik drogların L-DOPA (L-Dihidroksi fenil alanın) uygulanabilecek ilk seçeneklerden biri olduğu öne sürülmektedir. Dopamin antagonistleri, kan-beyin bariyerini geçtiği takdirde HBS semptomlarını artırdığı için özellikle akşam saatlerinde uygulanan tedavi dozlarının gündüz semptomlarını azaltmakta yeterli olacağı belirtilmektedir [172].

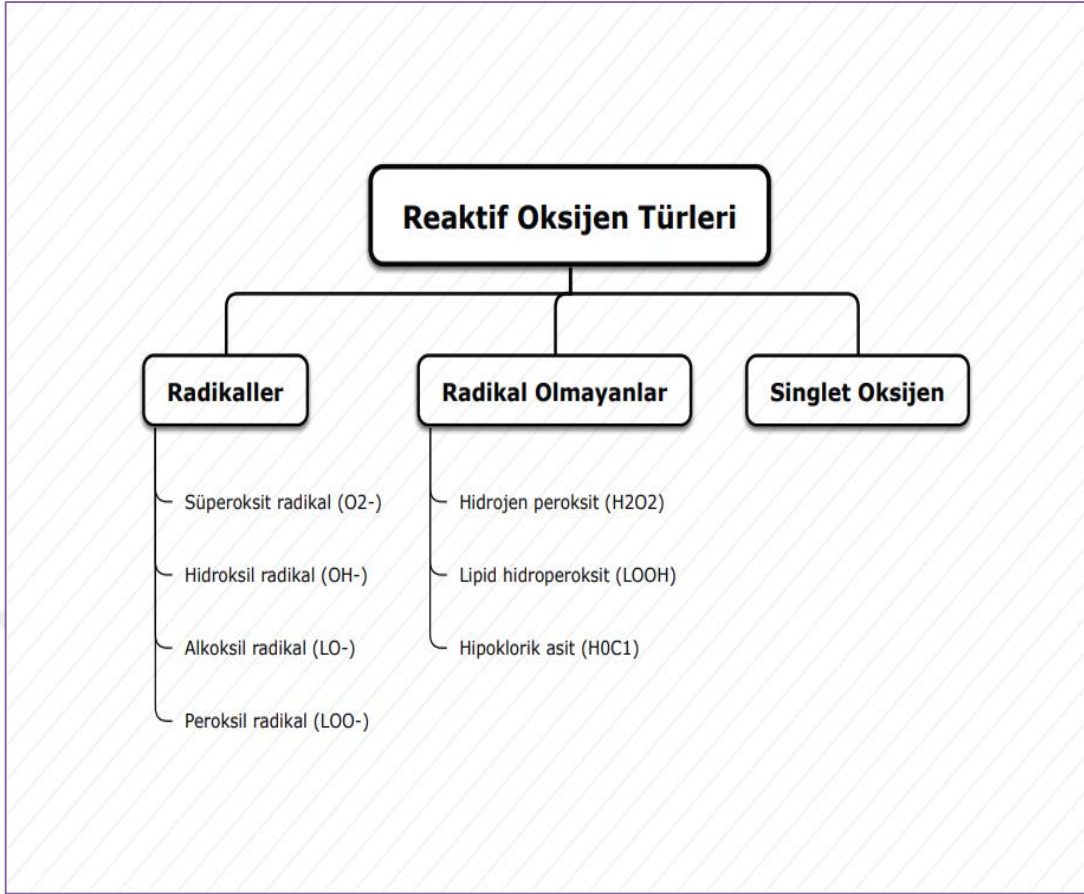
2.3. Oksidatif Stres

Priestley, Lavoisier ve Scheele tarafından moleküler düzeyde tanımlanan oksijen, organizmada besin maddelerinin yakılması ile elde edilen kimyasal ve termal enerjinin temelini ve aerobik yaşamı oluşturur. Yaşamın sürdürülmesinde büyük önem taşıyan kimyasal tepkimelerde oksijen indirgenir ve ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri olarak tanımlanan bu tür metabolitlerin meydana gelmesine yol açan maddelerin tamamına prooksidan veya oksidan madde, bu maddelerin organizmadaki kaynaklarının toplamına da oksidasyon kapasitesi denir. Aerobik yaşamın fizyolojik olaylarındaki bu reaktif karakterli metabolitler, hücrel homeostazisin sağlanmasının doğal sonucudur ancak reaktif madde miktarındaki artışlar hücrel homeostazisi

olumsuz etkileyerek vücut sıvılarında ve hücre hücre membranında bulunan antioksidanların faaliyetlerini engelleyebilir. Organizma, hücresel homeostazisi, fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olan serbest radikalleri sürekli aktivite gösteren antioksidanlar sayesinde, oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanan bir düzeyde tutmayı başarır. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumunda yok edilemeyen oksidanlar hücre içi nükleik asit, protein ve lipid makro moleküllerini yapısal değişikliğe uğratarak hücrede oksidatif stres oluşumuna neden olur [173-175].

Oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri radikaller, radikal olmayanlar ve normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan singlet oksijen olarak sınıflandırılmaktadır. Reaktif oksijen partikülleri (ROP), radikal ve radikal olmayanlar için kullanılan ortak terimdir.

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile bunların meydana getirdiği hasarın önlenmesinde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Organizmada bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu engelleyen maddelere antioksidanlar denilmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx), birikmesi oksidatif stres ve hücresel hasara neden olan serbest radikallere karşı temel savunma hattını oluştururlar. Hücre dışı ortamda ise antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P- karoten ve α -l antitripsin sorumludur [176-178].



Şekil 6. Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırması [179]

Antioksidanlar aşağıdaki şekilde etki ederler;

- Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobinin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.

Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır:

- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır:

- Melatonin
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Miyogloblin
- Hemogloblin
- Ferritin
- Bilirubin
- Glutasyon
- Sistein
- Metiyonin
- Ürat
- Laktoferrin
- Albümin

Eksojen antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır:

- α - tokoferol (vitamin E)
- β -karoten.
- Askorbik asit (vitamin C)
- Folik asit (folat)

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır:

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)

- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- Trolox-C (vitamin E analogu)
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)
- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır:

- Butylated hydroxytoluene (BHT)
- Butylated hydroxyanisole (BHA)
- Sodium benzoate
- Ethoxyquin
- Propylgalate
- Fesuperoxyde dismutase

Antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur [180-183].

2.3.1. Total oksidan kapasite (TOS)

Plazmadaki oksidan maddelerin büyük bölümünü oluşturan reaktif oksijen ve nitrojen türevleri, homosistein, myeloperoksidaz ve lipooksijenazların organizmadaki kabaca toplamıdır.

2.3.2. Total antioksidan kapasite (TAS)

Plazmadaki antioksidan moleküllerinin toplam antioksidan değeridir. Albumin, bilirubin, transferrin, serüloplazmin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da yer almaktadır. Normal

fizyolojik koşullarda denge halinde olan TAS ve TOS arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma, ateroskleroz, iskemik hastalıklar, hipertansiyon gibi birçok hastalığın oluşmasında rol almaktadır [184-186]. TOS seviyesindeki artma ve TAS seviyesindeki azalma sonucu oluşan oksidatif stresin, MS hastalığında kan-beyin bariyerinin disfonksiyonunu arttırdığı, mitokondrial disfonksiyon yol açarak ATP üretimini azalttığı, hücre sinyal iletimini bozarak ve DNA hasarına yol açarak nöron ve oligodendrositlerin ölümüne yol açtığı mekanizma ile hastalık progresyonunda önemli rol oynadığı düşünölmektedir [187,188].

Enzimler, hücre lizozomlarında depolanan ve biyokimyasal reaksiyonları katalize eden protein kökenli katalizörlerdir. Diğer bileşiklerden ayır etmek için sonuna “-az” eki getirilerek adlandırılırlar. Aktivasyon enerjisini düşürerek kimyasal reaksiyonları kolaylaştırırlar .

2.3.3.Myeloperoksidaz (MPO)

Memeli canlılarda nötrofil granüllerinde yer alan, antibakteriyal savunma mekanizmasında rol oynayarak fagosit edilmiş bakterilerin öldürölmesini sağlayan enzimdir. Antibakteriyel etkisini inceleyecek olursak, MPO, H₂O₂ (Hidrojen peroksit) ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojen iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda MPO+ H₂O₂+I⁻ üçlü kombinasyonu ile antibakteriyel etki göstermektedir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girmesiyle güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur. Escherihia coli, Lactobacillus acidophilus, Staphylococcus aureus ve Actinobacillus actinomyeetemcomitains üzerine olan öldürücü etkisi kesinleşmiştir [189-191].

2.3.4.Ferritin (FERR)

Serum ferritin seviyesi, demir depoları için biyobelirteç olarak kabul edilir. HBS ile demir homeostazı arasındaki ilişki belirsizliğini koruyor ancak çeşitli nöropatolojik, biyolojik ve beyin görüntölleme çalışmaları beyin ve beyin omurilik sıvısında demir eksikliğini belgelemiştir [192,193]. İzole bir çalışma, düşük serum ferritin seviyesinin HBS için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ifade etmektedir. Genetik olarak

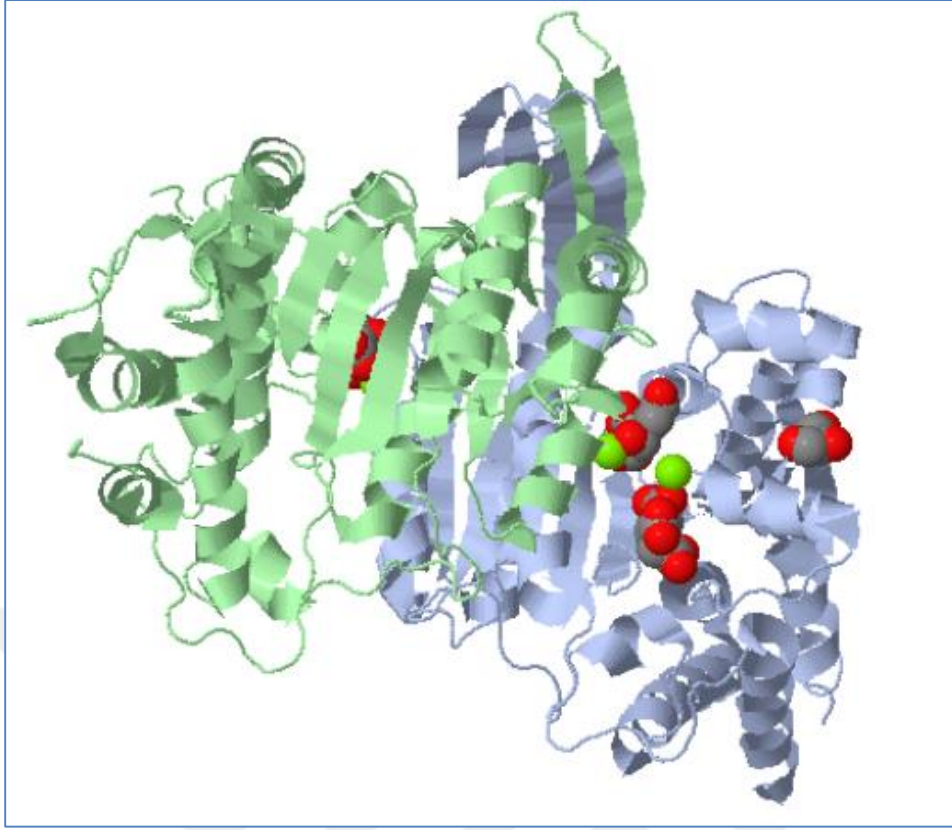
yatkınlığı bulunan bireylerde beyin dokusundaki demir eksikliği ve dopamin nörotransmisyon anomalileri primer HBS'ye işaret edebilir.

Demir, L-dopanın dopamine dönüşmesinde hız kısıtlayıcı enzim tirozin hidroksilazın ko-faktörüdür. Bu nedenle eksikliğinde, beyin dopamin miktarı ve HBS tedavisinde tercih edilen dopamin agonistleri terapötik açıdan etkilenebilir. HBS tanılı hastalarda striatum ve substantia nigra dopamin eksikliğini gösteren kanıtlar yetersizdir ancak bu hastaların substantia nigra düşük demir yoğunluğunu gösteren MR çalışmaları bulunmaktadır [194]. Ferritin düzeyi ile HBS arasındaki anlamlılıktan ziyade demir ilişkili mekanizmaların ve nöral demir metabolizmasının HBS ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.

HBS hastalığında kötü etkilenen uyku kalitesi, oral demir tedavisi uygulandığında anlamlı derecede iyileşmektedir. Elde edilen bu sonuçlar ferritin düzeyinin uyku kalitesi yakınmalarını doğrudan olmasa da dolaylı olarak etkilediğini ortaya koymaktadır [195,196].

2.3.5.İzositrat dehidrogenaz (IDH)

NADP⁺ -bağımlı IDH enzimi, kreps döngüsünde mitokondriyal matriks içerisinde bulunan, glukoz, yağ asidi, glutamin metabolizmasında rol oynayan, izositratın oksidatif dekarboksilasyonu ile α -ketoglutarat (α -KG) ve karbondioksit (CO₂) üretimini katalizleyen, biyosentez, antioksidan savunma sistemi ve klinik açıdan önemli bir enzimdir.



Şekil 7. NADP⁺ -bağımlı izositrat dehidrogenaz-1 enziminin protein yapısı [197]

Mutasyonunun çeşitli kanser türlerinin gelişmesine sebep olduğu bilinen IDH'nin, 2008 yılındaki bir çalışmaya göre MSS tümörlerinde IDH mutasyonlarının yüksek tanısal ve prognostik değere sahip tekrarlayan genetik değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir [198].

2.3.6.Malat dehidrogenaz (MDH)

NADP⁺ -bağımlı MDH enzimi, L-malat'ın oksaloasetata çevrilmesini katalizleyen, çinko, fosfat, arsenat tarafından aktive edilen, sitoplazma ve mitokondride bulunan enerji metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir [199,200].

2.3.7.Katalaz (CAT)

Çoğunlukla peroksisomlarda bulunan ve istisnai olarak sıçan kalbi mitokondrisi dışında memeli mitokondrilerinde bulunmayan *hem* protein katalazın, SSS'de tüm hücre tiplerinde bulunmakla beraber hidrojen peroksit aracılı hasara daha hassas olan

oligodendrositlerde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Hücredeki hidrojen peroksidi, hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır [200,201].

2.4. Mineraller ve İz Elementler

Merkezi sinir sistemi ile ilişkili demir, çinko, manganez, selenyum, kobalt, krom, bakır ve molibden eser metalleri MSS fonksiyonlarının devam ettirilmesi ve hastalıklarının önlenmesinde önemlilik arz etmektedir. Metabolik olaylarda görev yaparak bazı nörolojik fonksiyonlar üzerinde etkili olabilir, eksiklik ve birikimlerinde kendilerine özgü olan ya da olmayan nöropatolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Eser elementler fizyolojik fonksiyonlarına göre dört temel gruba ayrılabilir [202]. Bunlar;

1. Günlük gereksinim duyulan temel eser elementler: demir, çinko, iyot ve selenyumdur.
2. İnsan metabolizmasında temel rolleri belirlenmiş ancak günlük gereksinimleri tam olarak belirlenmemiş eser elementler: bakır, manganez, krom, kobalt, molibden ve grup VII halojen flor
3. Doku ya da biyolojik sıvılarda “ultra” seviyede bulunan ancak bu seviyelerde temel fonksiyon ya da zararlı etkileri henüz tam olarak bilinmeyen eser elementler: lityum, nikel, kalay, silikon ve vanadyum
4. İnsanlarda biyolojik fonksiyonları bilinmeyen ancak düşük seviyelerde bulunsan dahi patolojik değişimlere neden olan eser elementler: toksik elementler alüminyum, kadmiyum, cıva, kurşun ve arseniktir.

2.4.1. Klor (Cl^{-1})

Temel olarak asit baz dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan klor, ekstrasellüler sıvıda 98-107 mMol/L aralığında bulunan en yaygın anyondur. Na^{+} iyonları ile birlikte plasmanın osmotik aktif bileşenlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Osmotik basınç farklılıklarının düzenlenmesinde, pH dengesinde önemlidir ve midede hidroklorik asit (HCl) üretimini sağlar. Klor, vücudun negatif iyon içeriğinin %70'inden sorumlu olmasının yanı sıra hücre membranından kolayca difüzyona uğrar ve elektrolit dengesini potasyum da dahil olmak üzere sodyum iyonu ile gerçekleştirir.

Hipokloremi, klor eksikliği veya hiperkloremi, klor fazlalığı, durumlarında sıklıkla gastrointestinal ve renal sistem problemleri karşımıza çıkabilmektedir [203,204].

2.4.2.Sodyum (Na^{+1})

Osmotik basıncı düzenleyen sodyum, hücre dışı sıvının %90'ını oluşturan katyondur ve çok az bir kısmı hücre zarını geçebilmektedir. İstirahat membran potansiyelini korumak amacıyla Na^{+} - K^{+} + ATPaz, potasyum karşılığında aktif taşıma yoluyla sodyumu hücrelerden dışarı taşır. Önemli bir fizyolojik efektör olan osmolalitenin temel belirleyicisi ve plasma hacminin ana düzenleyicisi sodyumun plasma konsantrasyonu 135-145 (mEq/L) mmol/L'dir. Plasma sodyumunun dehidratasyona neden olan 145 mmol/L'nin üzerinde olması durumunda merkezi sinir sistemi ilişkili klinik belirti ve bulgular görülmektedir. Hipernatremide uyuşukluk, sinirlilik, huzursuzluk, nöbetler, hiper refleksler, ateş, bulantı veya kusma, respiratuvar paralizi ve koma en sık görülen belirti ve bulgulardır [205,206].

2.4.3.Potasyum (K^{+1})

Kas aktivasyonu ve nöronal fonksiyonlarda rol oynayan potasyum, hücre içi ve hücre dışı konsantrasyon oranı ile istirahat membran potansiyelini belirleyen hücre içi ortamın en önemli katyonudur. İyon kanalları, Na^{+} - K^{+} ATPaz pompası ve hücrelerden pasif difüzyon yoluyla regüle edilir. Sağlıklı kişilerde serumda 3,5-5,0 mmol/L aralığında bulunmaktadır. Eksikliğinde kas zayıflığı, anormal elektrokardiyogram, hipokalemi, halsizlik, yorgunluk ve alkali idrar durumları ortaya çıkabilmekle beraber serum düzeyinin 5 mmol/L üzerinde olması sonucu hiperkalemi gözlenmekte ve nöromusküler iletimi değiştirerek kas zayıflığı, sinir uyarı iletiminde bozulma, karıncalanma, uyuşma veya mental konfüzyona neden olabilirken 5.5 mmol/L üzerinde olması repolarizasyon anormallikleriyle karşımıza çıkmaktadır [207,208].

2.4.4.Çinko (Zn^{+2})

Çinko en az toksik olarak kabul edilen, demirden sonra insan vücudunda en fazla bulunan ikinci iz elementtir. Nükleik asit, karbonhidrat, lipid metabolizması ve protein sentezinde önemli bir rol oynayan çinko ayrıca DNA ile RNA kararlılığında etkili bir

ağır metaldir. Merkezi sinir sisteminde yer alan, nöron ve glial hücrelerde normal beyin fonksiyonu ve tamiri için gereklidir. MSS ve retinada bulunan sinaptik alanlardaki glutamaterjik sinir sonlanmalarından çinko salınımının bir nöromodulator olarak görev yaptığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır [209,210]. 70'den fazla enzimin yapısına katıldığı bilinen çinko, bazı enzimlerde kofaktör olarak görev yapar ve metabolik olaylar için önemli bir elementtir. Ortalama kan serum düzeyi 80 -120 µg/dl'dir. Oksidatif hasarın neden olduğu alkole bağlı karaciğer sirozu, kardiyovasküler hastalıklar, kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol aldığı bilinmektedir [211,212].

Oksidan türlerle direkt olarak temasa geçmeyen çinko antioksidan özelliğini hücre membran yapısını koruyup stabilize ederek, metalloproteinlerin yeterli doku konsantrasyonunu koruyup sentezini indükleyerek, sülfidril içeren proteinlerin oksidasyonunu engelleyerek, ekstrasellüler bölgelerde demir ve bakırın rolünü üstlenerek, serbest radikalleri oluşturan demir ile kimyasal gruplar arasındaki ilişkiyi önleyerek ve tioller için koruyucu ajan olarak, süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılmasıyla indirekt yoldan gerçekleştirmektedir [213,214].

2.4.5.Kalsiyum (Ca^{+2})

Vücudumuzda en fazla bulunan mineral olan kalsiyumun %95-99'u iskelette hidroksiapatit kristalleri halinde bulunur. Geriye kalan kalsiyum miktarı kan ve ekstrasellüler sıvıda yer almaktadır. Kalsiyum, kemik ve diş oluşumu, kan pıhtılaşması, kapiller ve hücre zarı permeabilitesini azaltma, sinir uyarılarının iletilmesi, kas kontraksiyonları, enzim aktivasyonu, vücut sıvılarının pH dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Herhangi bir sebeple regülasyonunda bozulma meydana geldiğinde hipokalsemi veya hiperkalsemi tablosu karşımıza çıkar [215,216].

2.4.6.Magnezyum (Mg^{+2})

Hücre içi sıvının katyonu olan magnezyum, özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili olan intrasellüler enzimatik reaksiyonların birçoğunda katalizör olarak gereklidir. Kas aktivasyonu ve nöronal fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. ATP ile kompleks halde bulunduğu için beyinde hücresel enerji metabolizmasında çok önemli bir kofaktördür. Ekstrasellüler sıvıda, kalsiyum iyonlarının varlığında motor sinir

sonlanmalarındaki asetilkolin miktarını arttırır. Birçok enzim sisteminin de temel taşıını oluşturan magnezyumun eksikliğinde, iskelet ve kalp kaslarında patolojik durumlar ön plana çıkmaktadır. Nöromüsküler sisteme ait bulgular, kas fasikülasyonlarında güçsüzlük ve tetani iken MSS'ye ait bulgular kişilik değişiklikleri, ajitasyon, delirium, belirgin psikoz ve koma tablosudur [217,218].

2.4.7.Demir (Fe⁺²)

Hemoglobin oluşumu, oksijenin kullanılması ve ATP üretimi için gereksinim duyulan, oksidasyon–redüksiyon katalizi, biyoenerji için gerekli bir elementtir. Oligodendrositlerdeki miyelin üretimi ile ilişkilidir ve düşüklüğü durumunda hipomiyelinizasyona neden olabilir. Demir eksikliği anemisinin, nörolojik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında hiperaktivite, dikkat eksikliği, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü, nöropati ve huzursuz bacak sendromu sayılabilir [219,220].

2.4.8.Bakır (Cu⁺²)

Fizyolojik öneme sahip birçok enzimin aktivitesi için temel bir iz elementtir ve sinir sisteminin biyokimyasında önemli rol oynamaktadır. Yenidoğanlarda miyelin oluşması, bağ doku metabolizması, demirin hemoglobine bağlanması gibi olaylarda gereklidir. Enzim ilişkili fonksiyon bozuklukları ciddi nörolojik semptom ve hastalıklara neden olabilir. Bakır, reaktif oksijen türlerinin hücre zarı ve dokulardan temizlenmesi yoluyla oksidatif strese hücrel cevapta anahtar bir rol oynar. Bakır eksikliği durumunda merkezi sinir sistemine ait klinik belirtiler arasında hipotermi, hipotoni ve psikomotor gelişim geriliği karşımıza çıkmaktadır [221,222].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Çalışma Grubu

Çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve rutin analizinde herhangi bir hastalığı tespit edilmeyen 18-65 yaşları arasında 30 sağlıklı (kontrol) birey ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Servisi ve Polikliniğine başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan, kontrol grubuyla benzer yaş grubu ve 2017 McDonald tanı kriterlerine göre RRMS tanısı almış 30 multipl skleroz (MS) ve 30 huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz (MS+HBS) hastası dahil edildi. Çalışma gruplarına ait yaş, cinsiyet ve HBS şiddeti Tablo 2’de sunulmuştur. Tüm etik prosedürler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (E-54022451). Katılımcıların gönüllü olarak katıldıklarına dair onamlarını almak için bilgilendirilmiş onam formu kendilerine okundu ve imzalatıldı. Analizler çalışmaya katılan kişilerden alınan rutin kanlardan yapılarak yeni damar yolu açılmadı. Hastalarda HBS varlığı klinik sorgulamaya göre “Huzursuz Bacaklar Sendromu Temel Tanı Kriterleri” [EK-B], HBS şiddeti ise “Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet ve Derecelendirme Skalası” [EK-C]. ile hastanın beyanı göz önünde bulundurularak tespit edildi. Toplanan kanlar santrifüj edilerek serumları analiz gününe kadar – 80 °C’de saklandı.

Dahil Olma Kriterleri

1. 18-65 yaş arası ve McDonald 2017 tanı kriterlerine göre RRMS tanısı alan hastalar

Dışlama Kriterleri

1. Gebeler
2. Ek nörolojik hastalığı olanlar (parkinson, demans, inme, polinöropati, myastenia gravis)
3. Diabet varlığı

4. Son 3 ay içerisinde atak geçirmiş olanlar
5. Son 3 ay içerisinde steroid kullanmış olanlar

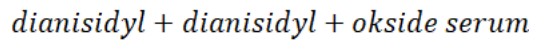
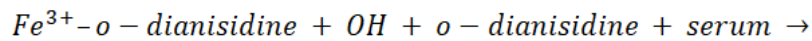
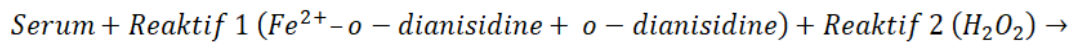
Tablo 2. Çalışma gruplarına ait yaş, cinsiyet ve HBS şiddeti (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz

PARAMETRE	KONTROL	MS+HBS	MS
Yaş	32,30±2,42	40,93±2,19	35,93±1,92
Cinsiyet	22K, 8E	24K, 6E	24K, 6E
HBS şiddeti	0,00	19,28±1,19	0,00

3.2. Biyokimyasal Parametreler

Total Antioksidan Kapasite

Fe^{+2} -o-dianisidine kompleks çözeltisi H_2O_2 çözeltisi ile fenton reaksiyonu oluşturur ve OH üretir. Reaktif oksijenler renksiz o-dianisidin moleküllerini düşük pH'da sarı-kahverengi renk oluşturan dianisidil radikallerine oksitler. Meydana gelen oksidasyon reaksiyonlarının miktarına göre renk oluşumu artmaktadır. Numunedeki antioksidanlar oksidasyonu ve dolayısıyla renk oluşumunu azaltmaktadır. Antioksidan kapasite E vitamini analogu olan Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) ile kalibrasyon yapılan spektrofotometre cihazında 444 nm'de okuma yaparak tespit edildi.



Total Oksidan Kapasite

Numunede bulunan oksidanlar Fe^{2+} -o-dianisidin kompleksini Fe^{+3} 'e oksitler. Oksidasyon reaksiyonu gliserol ile güçlendirilir. Demir, xilenol orange ile asidik pH'da renk verir. Total oksidan kapasiteyi gösteren bu renklenme H_2O_2 ile

kalibrasyon yapılan spektrofotometre cihazında 560 nm ve 800 nm’de okuma yaparak tespit edildi.

Reaktif 1 (Xylenol orange 150 μ M + NaCl 140 mM + gliserol 1.35 M + 25 mM H_2SO_4 çözeltisi(pH: 1,75))

+ Reaktif 2 (Fe^{2+} 5 mM + o – dianisidine 10 mM + 25 mM H_2SO_4 çözeltisi) + Serum

Myeloperoksidaz

Myeloperoksidaz aktivitesi, H_2O_2 bulunan ortamda o-Dianisidine molekülünün okside olarak verdiği turuncu rengin 444 nm’de kolorimetrik olarak ölçülmesi ile tayin edilir. Okside o-Dianisidine molekülünün molar emilim katsayısı ($1,13 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuç hesaplanır ve U/L olarak tanımlandı.

Malat Dehidrogenaz

Malat Dehidrogenaz enzimi, enzimin substratı oxaloacetate bulunan ortamda $NADH+H^+$ molekülünün yükseltgenmesi sonucu NAD^+ molekülünü oluşturmaktadır. $NADH+H^+$ molekülünün azalması 340 nm’de absorbans değişikliği meydana getirir. Malat Dehidrogenaz aktivitesi, $NADH+H^+$ molar emilim katsayısı ($6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplanır ve tayin edildi.

İzositrat Dehidrogenaz

İzositrat Dehidrogenaz enzimi, enzimin substratı isocitrate bulunan ortamda $NADP^+$ molekülünün indirgenmesi sonucu $NADPH+H^+$ molekülünü oluşturmaktadır. $NADPH+H^+$ molekülünün artması 340 nm’de absorbans değişikliği meydana getirir. İzositrat Dehidrogenaz aktivitesi, $NADPH+H^+$ molar emilim katsayısı ($6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplanır ve tayin edildi.

Katalaz

Katalaz enzimi H_2O_2 ’i su ve oksijene dönüştürmektedir. Katalaz enzim aktivitesi, içerisinde H_2O_2 bulunan ortamda enzimin gösterdiği dismutaz reaksiyonu sonucu H_2O_2 miktarında azalış meydana gelmektedir. H_2O_2 konsantrasyonundaki değişim 240 nm’de ölçülerek katalaz enzim aktivitesi tespit edildi.

Miner ve İz Elementler

Serum Ca, Mg, Na, K, Fe, Cl, Zn, Cu düzeyleri bir otoanalizörde (Abbott C16000, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) tespit edildi.

3.3. İstatistik Açıklaması

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uygun olan veriler one-way ANOVA testi ile, normal dağılıma uygun olmayanlar Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Post-hoc karşılaştırmalar Dunnet ve Dunn testleri ile gerçekleştirildi. Analizler (GraphPad Prism Version 8.0.1 Software Program San Diego, CA) programı ile gerçekleştirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi ve $P < 0,05$ anlamlılık seviyesinde incelendi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında oksidatif stres parametreleri (TOS, TAS, miyeloperoksidaz ve katalaz) ve bazı karaciğer enzimleri (malatdehidrogenaz ve izositrat dehidrogenaz) yönünden fark bulunmadı ($P>0,05$, sırasıyla Şekil 8-11). Ancak bazı mineral ve iz element düzeyi yönünden özellikle RRMS+HBS grubu, kontrol grubuyla önemli farklılıklar gösterdi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, serum Cl ($P<0,001$), K ($P<0,01$) ve Na ($P<0,001$) düzeyleri RRMS+HBS grubunda yüksek iken (Tablo 3), Zn düzeyi ise düşük ($P<0,05$) bulundu (Tablo 4). Her ne kadar gruplar arasında belirtilen mineral ve iz elementler arasında fark olsa da, değerler referans arasında bulunmaktaydı.

Tablo 3. Gruplara ait bazı serum mineral değerleri (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz; RA, referans aralığı

PARAMETRELER	KONTROL	MS+HBS	MS	RA
Ca (mg/dL)	9,43±0,08	9,59±0,08	9,55±0,07	8,8-10,6
Cl (mmol/L)	101,7±0,43	104,4±0,42***	102,6±0,46	98-106
K (mmol/L)	4,43±0,09	4,72±0,08**	4,56±0,07	3,5-5,1
Mg (mg/dL)	1,85±0,03	1,85±0,02	1,82±0,02	1,8-2,6
Na (mmol/L)	139,4±0,35	141,2±0,45***	138,7±0,55	136-146

** $P<0,01$, *** $P<0,001$ kontrol grubuna göre farklılığı ifade etmektedir

Tablo 4. Gruplara ait bazı serum iz element değerleri (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz; RA, referans aralığı

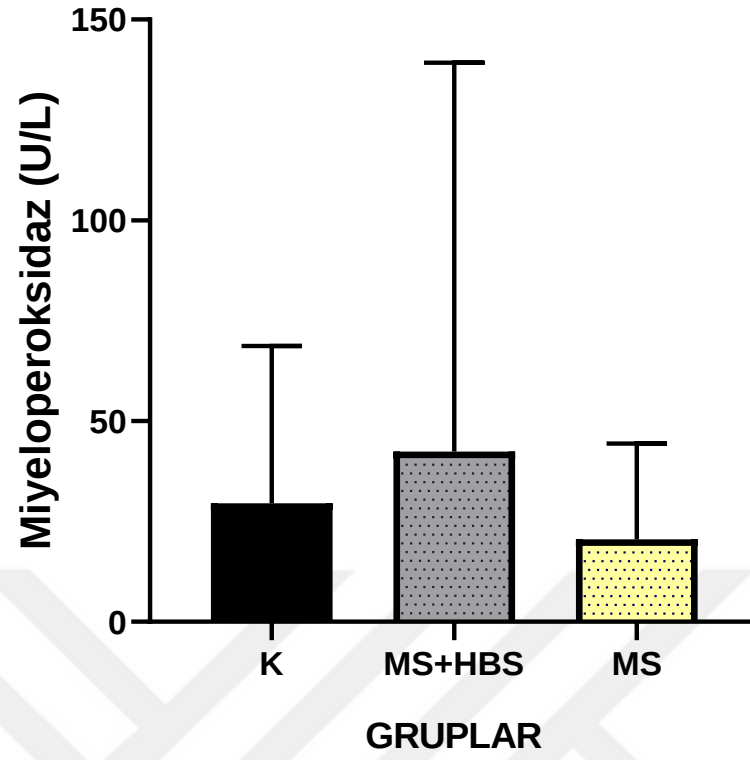
PARAMETRELER	KONTROL	MS+HBS	MS	RA
Cu (µg/dL)	110,3±5,08	112,4±6,89	110,3±3,39	70-165
Fe (µg/dL)	80,83±8,51	83,43±8,11	79,97±5,52	60-180
Zn (µg/dL)	95,17±2,20	88,63±1,85*	91,07±1,95	66-110

* $P<0,05$ kontrol grubuna göre farklılığı ifade etmektedir

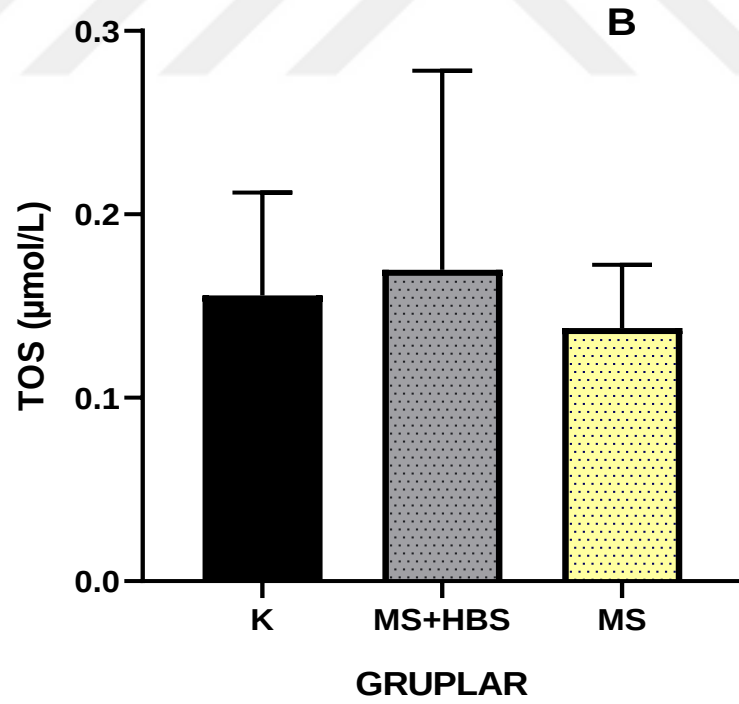
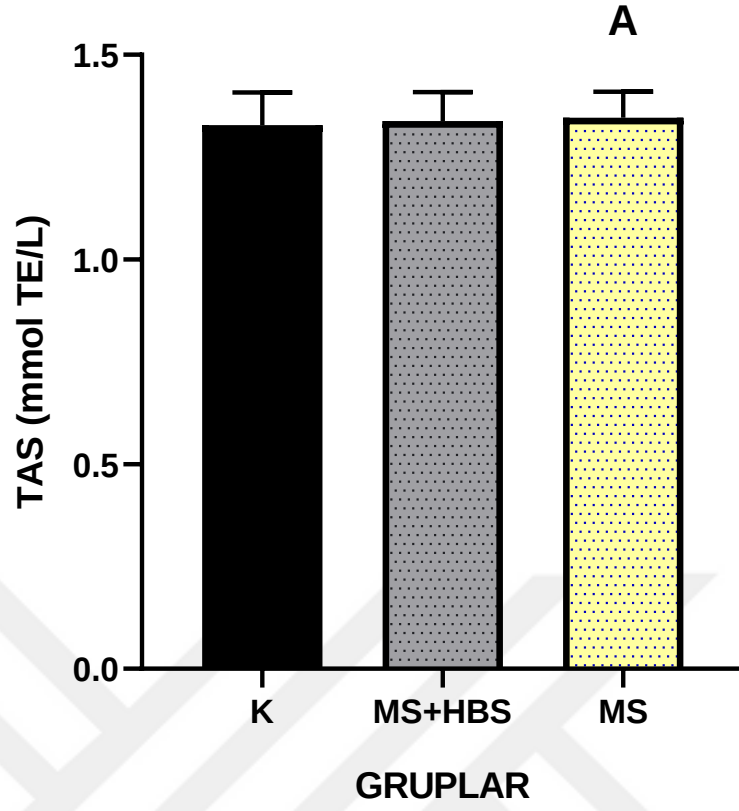
RRMS hasta grubunun hastalık tanı yılı 1998-2021, RRMS+HBS grubunun 1999-2021 aralığında olduğu, her iki grubun hastalık süresi uzunluğu birbirine yakın ortalama 6 yıl olarak tespit edildi. RRMS grubu hastalarının 2'si IFN-beta (6,45%), 7'si fingolimod (22,58%), 3'ü teriflunomid (9,68%), 6'sı glatimer asetat (19,35%), 5'i dimetil fumarat (16,13%), 2'si natalizumab (6,45%), 2'si ocrelizumab (6,45%) ve diğer ilaçlar olmak üzere toplam 31 ilaç kullanmakta idi. RRMS+HBS grubu hastalarının 5'i IFN-beta (13,89%), 9'u fingolimod (25%), 6'sı teriflunomid (16,67%), 4'ü glatimer asetat (11,11%), 2'si dimetil fumarat (5,56%), 2'si modafinil (5,56%), 1'i gabapentin (2,78%), 2'si baklofen, (5,56%), 1'i pregabalin (2,78%), 1'i fampridin (2,78%) ve diğer ilaçlar olmak üzere toplam 36 ilaç kullanmakta idi. Kontrol grubunun ilaç kullanımı sorgulanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplarda kullanılan ilaçlar ve sayıları (n=30). MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz

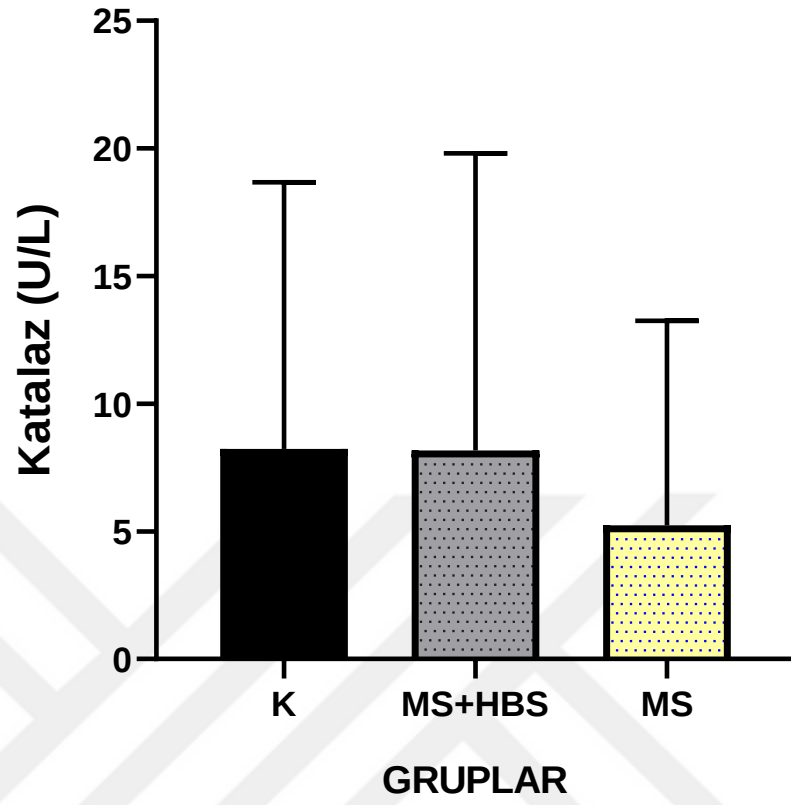
İLAÇLAR	KONTROL	MS+HBS	MS
İmmünomodülatör İlaçlar	0	26	27
IFn-beta		5	2
Glatiramer asetat		4	6
Teriflunomid		6	3
Fingolimod		9	7
Natalizumab		0	2
Ocrelizumab		0	2
Dimetil fumarat		2	5
Semptomatik İlaçlar	0	7	0
Modafinil		2	0
Fampiridin		1	0
Baklofen		2	0
Gabapentin		1	0
Pregabalin		1	0



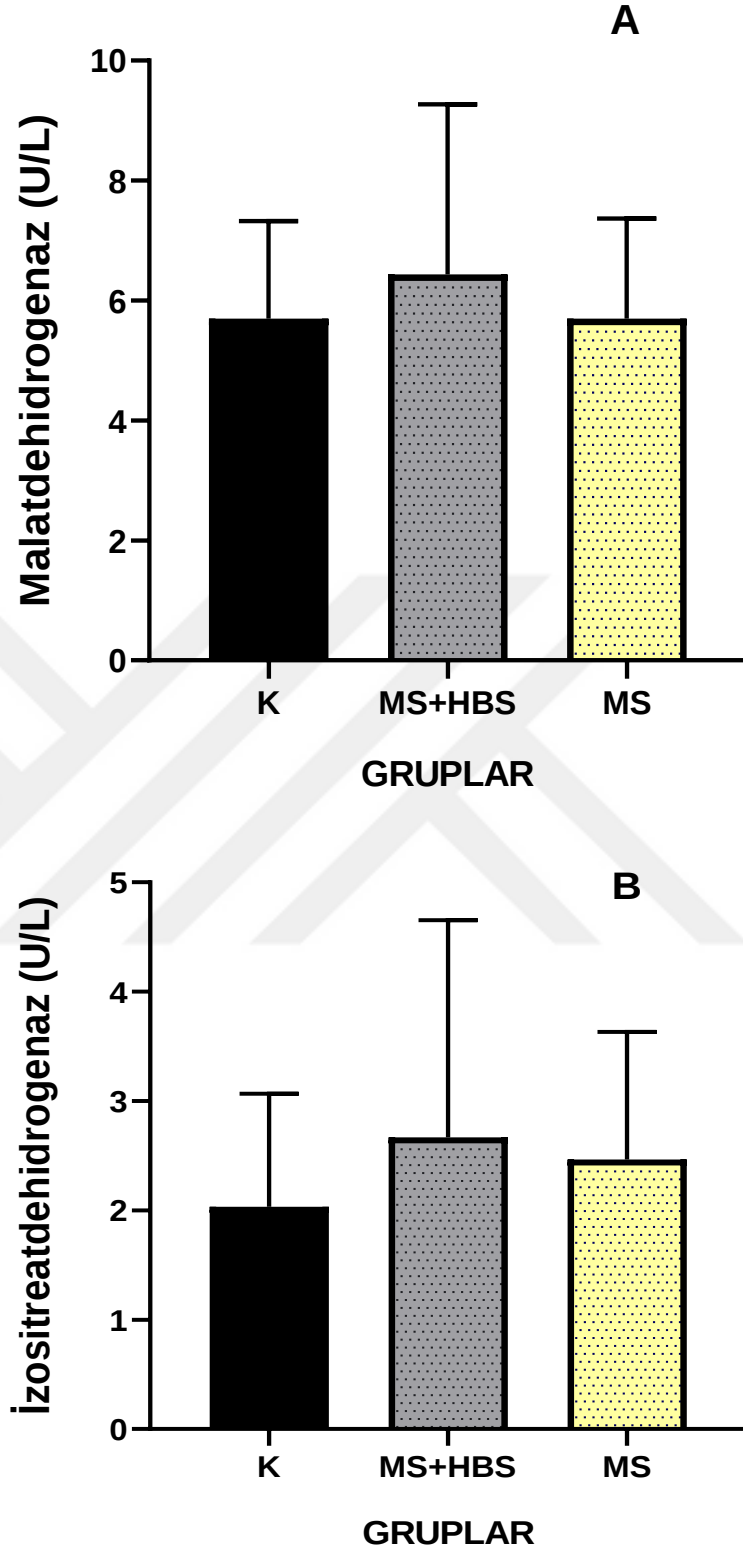
Şekil 8: Çalışma gruplarına ait miyeloperoksidaz değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz



Şekil 9: Çalışma gruplarına ait TAS (A) ve TOS (B) değerleri (n=30). TOS, total oksidan kapasite; TAS, total antioksidan kapasite; K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz



Şekil 10: Çalışma gruplarına ait katalaz değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz



Şekil 11: Çalışma gruplarına ait malatdehidrogenaz (A) ve izositratdehidrogenaz (B) değerleri (n=30). K, kontrol; MS, multipl skleroz; MS+HBS, huzursuz bacaklar sendromlu multipl skleroz

5. TARTIŞMA

MS, nörolojik semptomların başlamasından aylar önce yorgunluk, enerji ve kilo kaybı, kas-eklem ağrısı yakınmalarının görüldüğü, sıklıkla piramidal sistem bulguları olarak bir ya da birkaç ekstremitede güçsüzlük, uyuşukluk, anormal refleksler ve serebellar sistem tutulumuna bağlı denge problemleri ile karşımıza çıkabilen otoimmün bir hastalıktır. Serebrum, serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik sinir gibi SSS'ne ait birçok bölümü etkilemekle beraber periferik sinir sistemi bu hastalıktan etkilenmemektedir [1-4,223].

MS hastalarında yaygın olarak görülen uyku bozukluğu sağlıklı popülasyona göre daha fazladır. 1063 hasta ile yapılan geniş tabanlı kesitsel klinik bir çalışmada MS hastalarının %13.3'ünde hafif, %21.5'inde orta, %30'unda ciddi uyku problemleri varlığı gösterilmiştir [155]. MS hastalarında uyku problemi prevalansı %42-65, HBS prevalansı ise %20 civarında görüldüğü ifade edilmektedir [224-227]. HBS, rahatsız edici hislerle karakterize ve bu hoş olmayan hislerle birlikte ekstremiteleri hareket ettirme ihtiyacının meydana geldiği idiyopatik bir uyku ile ilişkili nörolojik hareket bozukluğudur. RRMS hastalarının HBS prevalansının yüksek olduğu, buma bağlı olarak fonksiyonel kapasitelerinde azalma, yorgunluk düzeylerinde artma ve uyku kalitelerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir [228,13]. Yapılan bir çalışmada Fransız erişkin popülasyonunda %8.5 civarında olduğu tahmin edilen HBS'nin, 242 MS hastasında görülme sıklığı incelenmiş ve çalışma sonucunda HBS prevalansını %18 olarak RRMS grubunda daha yaygın dağılım gösterdiğini tespit etmişlerdir [229]. Brezilya'da Frago ve arkadaşları [230] tarafından yapılan MS ve HBS prevalansı çalışmasında 80 MS hastasında hafif olgular ile birlikte %57.5, 180 sağlıklı kontrol grubunda hafif olgular ile birlikte %18.3 oranında HBS varlığı, Polonya'da Sieminski ve arkadaşları [231] %13.3-65.1 aralığında HBS varlığı, Çin'de Liu ve arkadaşları [232] 695 MS hastasında %24,6 ve 603 sağlıklı kontrol grubunda %8 HBS varlığı, İran'da Miri ve arkadaşları [233] 205 MS hastasında %27,8 HBS olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda, araştırma grubunun RRMS ve HBS hasta grubundan

seçilmesinde HBS'nin yaygın olarak görülen ve semptomlarla birlikte yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir nörolojik bozukluk olmasının etkisi büyüktü.

Beyin ve medulla spinalis atosifisinin altında demiyelinizasyon, aksonal kayıp, sinirsel kayıp, Wallerian dejenerasyonu (WD), dokuda demir depolanmasını içeren dinamik süreç rol oynamaktadır. Demirin normal sinirsel fonksiyon için önemli olduğu bilinmektedir ancak aşırı demir birikiminin beyinde yağ peroksidasyonunu başlatıp serbest hidroksil radikallerinin üretimi yoluyla hücre ölümüne neden olduğu histolojik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarıyla gösterilmiştir [234-239]. MS, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı gibi kronik nörolojik hastalıklarda ve normal yaşlanma sürecinde demir birikiminin hastalık veya yıkıcı olayda aracı mı yoksa işaretçi mi olduğu tartışmalıdır. Brass ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan deneylerinde demir nedeniyle gelişen toksisitenin farmakolojik olarak engellenmesinin sinir hücreleri için koruyucu etki yarattığını kanıtlamış olsalar bile, bu durum insanlar için kanıtlanmış değildir [240-242].

MS hastalarında en sık karşılaşılan atak tipi duysal semptomlarla giden ataklardır (%48). Duysal semptom içeren atakları motor güçsüzlük (%34), beyin sapı semptomları (%22), görsel semptomlar (%20), serebellar semptomlar (%7), sfinkter kusurları (%3) ve kognitif disfonksiyon (%1,4) ile prezente olan atak tipleri takip etmektedir. Genç yaş ve hastalığın erken dönemlerinde görsel, duysal ve beyin sapı atakları daha sık görülürken ileri yaş ve hastalığın geç dönemlerinde motor, sfinkter ve serebellar ataklar daha fazla görülmektedir [243,128].

FDA tarafından da kabul gören hastalık modifiye edici tedaviler (DMT-Disease Modifying Therapy), MS hastalığında tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Birinci basamakta kullanılan DMT ilaçları, interferon beta1a, interferon beta-1b ve glatiramer asetat immünomodülatör olmak üzere parenteral tedavi seçenekleridir. İnterferonlar 1995, glatiramer asetat ise 1999 yılından beri Türkiye'de MS hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Geçen sürede yapılan etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite yönünde, uzun süreli, doz karşılaştırmalı, beyin MRG çalışmalarını içeren, nötralizan antikorların durumunu inceleyen çalışmalarda bu ilaçların etkili ve güvenilir ajanlar olduğu kanıtlanmıştır [244-251,87]. Son yıllarda parenteral tedavi seçeneklerine alternatif olarak oral ajanlar da geliştirilmiştir. Teriflunomid ve dimetil fumurat 1. Basamakta, Fingolimod ve kladribin ise ikinci basamakta tedavide yer

almaktadır. Alemtuzumab immün rekonstitüsyona yol açan parenteral olarak ullanılan bir ajan iken, Ocrelizumab B hücreleri etkili parenteral uygulanan bir immunmodülatördür [252-255].

İmmüsupresif tedavi, MS hastalığında 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Moleküler yapı benzerliği temeline dayanılarak uygulanan tedavide sıklıkla kullanılan ajanlar; mitoksantron, azatioprin, siklosporin A (Cyc-A), rituximab, metotreksat ve siklofosfamiddir. Literatürde immüsupresif ajanların tekerlekli sandalyeye bağımlılığı geciktirerek özürüllüğü azalttığı bildirilmektedir [256-258].

Kan beyin bariyeri mikrovasküler yapısında demir taşınmasına aracılık eden transferrin reseptör ekspresyonunda azalmanın tespit edildiği bir diğer çalışma da HBS ile demir metabolizmasındaki bozukluğun ilişkisini ortaya koymuştur [259,260]. Literatüre bakıldığında, HBS hastalarının %62.5'inde serum demir düzeylerinde azalma, %21'inde anemi, %25'inde düşük ferritin düzeyleri ve serum ferritin konsantrasyonları düşük olan hastalarda semptom şiddetinde artış meydana geldiği bilgisi yer almaktadır [261]. HBS'linin normali olan serum ferritin düzeyi 50 ng/ml altında ise replasmanı gerekmektedir. Bizim çalışmamıza katılan HBS'li olguların serum demir ve ferritin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ancak RRMS+HBS'li olguların serum ferritin düzeyi ortalaması $42,26 \pm 7,09$ olarak düşük tespit edildi.

2003 yılında Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından geliştirilen hastalık şiddet skalası, HBS'de hastayı en çok rahatsız eden semptom ve hastalığın şiddetinin numerik olarak belirlenebilmesi, tedavi ihtiyacının olup olmadığı, hangi tedavi biçiminin uygun olduğu ve tedaviye verilen yanıtın objektif olarak ölçülebilmesi amacıyla geliştirilmiş ve HBS için altın standart olarak kabul edilmektedir. İlk 5 soru semptomların şiddetine yönelik iken geriye kalan 5 soru HBS'nin GYA ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulamaya yardımcı olmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalık şiddet ortalaması $19,28 \pm 1,19$ olarak orta düzeyde idi. Hastalık şiddetinin hastalar arasındaki dağılımı ise hafif %10 (3 kişi), orta %53,33 (16 kişi), şiddetli %26,67, çok şiddetli %10 (3 kişi) hastalık olarak tespit edildi. Orta ve şiddetli hastalık dağılımı olmasına rağmen modafinil kullanan 2 kişi ve pregabalin kullanan 1 kişi dışında hastaların geri kalanı HBS'de tercih edilen levodopa, ropinirole-pramipexol-rotigotine dopamin agonistleri, opioidler, antikonvülzanlar ve benzodiazepinler içeren uyku ile ilişkili ilaç

kullanmamaktaydı. MS hastalığının kronik, ilerleyici ve özürlülüğe neden olan bir hastalık olmasının hastalarda HBS'yi perdelediği ve şikayetlerini tanımlayamadığı için bu tablonun ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Bununla beraber, çalışmamızda hasta grupları arasında ilaç kullanımına yönelik kan serum mineral ve oksidatif stres düzeyi değerlendirilmemiştir. Ancak hem MS hem de MS+HBS grubunda kullanılan ilaçların, takviye vitamin ve minarellerin biyokimyasal değerler üzerine yansımalarının olacağı kanısındayız.

Total antioksidan kapasite (TAS) ölçümü plazma ve vücut sıvılarında bulunan çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen radikallerine karşı organizmanın antioksidan savunma moleküllerinin kümülatif etkisini gösteren bütün bir değerdir [262]. Çalışmamızda MS ve MS+HBS hastalarında antioksidan ve oksidatif stres seviyelerini inceledik. TAS düzeyleri her iki çalışma grubunda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna kıyasla birbirine çok yakın düzeyde olduğu tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TOS düzeyleri arasında ise kontrol grubuna göre MS grubunda düşük, MS+HBS grubunda minimal bir farkla yüksek olduğu saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Kardiyovasküler hastalıklarda daha çok karşılaştığımız oksidatif yapıdaki MPO enzimi nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyel savunma sisteminin bir üyesi iken hidrojen peroksiti (H_2O_2) suya indirgeyerek etki gösteren CAT fagositlerin antioksidan savunma sistemlerinin bir parçasıdır [263,264,20]. Çalışmamızın verilerine göre MPO enzimi düzeyi MS+HBS grubunda kontrol grubuna göre yüksek seviyede olmakla birlikte HBS hastalık şiddet skalasında bir yansıması yoktu. MPO, MS grubunda ise kontrol grubuna göre düşük seviyede idi ancak sonuçların her iki grup için de kontrol grubuna kıyasla değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ototoksik, immünsüpresif ve mutajenik etkiler gösteren fagosit kaynaklı oksidanlara karşı antioksidan savunma sistemi üyesi olan CAT [265] seviyesinde ise MS grubunda kontrol grubuna göre düşük veri sonuçlarına ulaştık ancak bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. MS+HBS grubunda ise CAT seviyesinde kontrol grubuna göre bir fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda malondialdehit düzeyinde MS grubu ile kontrol grubu arasında fark saptamadık ancak MS+HBS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubuna göre yüksekti. İzositrat dehidrogenaz enzim düzeyi her iki çalışma

grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti. İzositrat dehidrogenaz ve malat dehidrojenazı nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADP(H)) ana kaynakları olan mitokondriyal enzimlerdir. NAD konsantrasyonundaki azalma ATP sentez mekanizmalarında bozulmaya yol açar. Bununla beraber NAD ve NADP'nin indirgenmiş redükte formları ve ilgili enzimlerin inhibisyonu organizmada gelişen metabolik olaylar sonucunda oksidatif strese neden olmaktadır [266-271].

Mg⁺², intraselüler sıvıda ikinci sıklıkta bulunan katyondur. Nükleik asit ve protein sentezi gibi birçok temel reaksiyonda görev alan Mg⁺², üç yüzden fazla enzimatik reaksiyonun kofaktörü olarak çoğunlukla ATP'nin kullanıldığı enzimleri stabilize eder. ATP'nin gerekli olduğu glukoz üretimi, protein, yağ asidi, nükleik asit ve koenzimlerin sentezi ile beraber kalsiyum ve potasyumun transmembran taşınması, kas tonusu regülasyonu, hücre membran stabilizasyonunun sağlanması, kalp aritmi ve trombosit aktivasyonu sonucu gelişen trombüs gibi birçok kimyasal olay için önemli bir katyondur. Serumdaki Mg⁺², toplam Mg⁺²'nin %0,03'ünü oluşturmaktadır ve plazmada bulunan toplam miktarı 1,7-2,4 (0,7- 1,0 mmol/L) mg/dL'dir. Diğer elektrolitlere kıyasla enflamatuvar sürece ve immün sistem üzerine faydalı etkileri bulunmaktadır. Mg⁺², immün yanıt mekanizmalarına immünomodülatör etki göstererek cevap vermektedir [272-277]. Malpuech-Brugere ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada, Mg⁺² eksikliğine bağlı olarak, mikroskopik incelemelerde makrofaj sayısında artış, CD8+ T lenfosit oranında azalma ve mast hücre degranülasyonu sonucun gelişen yetersiz immünite ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir [278]. Kabashima ve arkadaşları yaptığı çalışma ise Mg⁺² ile sitokinler arasındaki ilişkiyi göstermiştir [279]. IL-1 β , IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IF- γ , PAF, soluble adhezyon molekülleri, kompleman aktivasyonu, ısı şok proteinleri, pro-kalsitonin en önemli sitokinlerdir ve enflamasyon sürecinde nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin ekspresyonunun artması sonucunda proenflamatuvar sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerini içeren ürünlerin üretimi meydana gelir. Anti-proenflamatuvar sitokin özelliği gösteren Mg⁺², inhibitör Kappa B alfa (I κ B α) düzeylerini arttırarak NF- κ B inhibisyonu ile enflamasyon süreci sitokin üretimi kontrol basamağına etki etmektedir [280,281]. Suzuki-Kakisaka ve arkadaşları Mg⁺² replasmanı ve fetal nöroprotektif etkiyi göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada, Mg⁺² verilmesi sonucunda monosit I κ B α düzeyinde artma, NF- κ B aktivasyonunda ve

sitokin üretiminde azalma olduğunu tespit etmişler ve Mg^{+2} nin immün sistem yanıtları için değerli olduğunu kanıtlamışlardır [282]. Biz yaptığımız çalışmada, serum Mg^{+2} değerlerinin MS hasta grubunda $1,82 \pm 0,02$ mg/dL, MS+HBS hasta grubunda $1,85 \pm 0,02$ mg/dL olmak üzere sağlıklı referans aralığında ve kontrol grubu $1,85 \pm 0,03$ mg/dL olan Mg^{+2} değerleriyle ile birbirine çok yakın düzeyde olduğunu tespit ettik.

K^+ , intraselüler sıvının en önemli elektrolitidir. Serum normal değeri 3,5-5,1 mmol/L aralığındadır. Hücre dinlenim membran potansiyelinin majör belirleyicisi K^+ düzeyindeki artışlar kas güçsüzlüğü ve anormal kardiyak iletiye neden olmaktadır. Artmış ekstrasellüler K^+ düzeyi, sinirlerin aşırı depolarizasyonuna ve sinirsel iletimin bozulmasına neden olarak spinal şok tablosuna neden olabilir. HBS varlığında kalp hızı değişkenliğine yönelik kardiyak otonomik tutulumu göstermek amacıyla yapılan çalışmalar, gece saatlerinde parasempatik aktivitede azalma, HBS'ye periyodik bacak hareket bozukluğunun (PLMS) da eklendiği olgularda bazal sempatik baskınlık, uyanıklıkta ise sempatik aktivitede azalma olduğu HBS'nin kardiyak otonom sinir sistemi üzerine olan etkilerini göstermektedir [283,284]. Myelin kaybı sonucunda ise hasarlı miyelinize aksonların internodal bölgelerinde K^+ kanalları açık duruma gelir ve sinir hücresi içerisine doğru K^+ akışı akson içerisinde K^+ fazlalığına neden olarak aksiyon potansiyeli blokajına yol açar. K^+ kanal blokerlerinin demiyelinize sinir hücrelerinde iletiyi düzenlediği düşünülmektedir [285]. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla MS+HBS grubu hastalarının serum K^+ düzeyleri $4,72 \pm 0,08$ mmol/L değerinde istatistiksel olarak yüksek bulundu. Literatürde fingolimod ve IFN β kullanımının kardiyak ritim bozukluklarına neden olduğu bilgisi yer almaktadır [286,87]. MS+HBS grubu hastalarında ilaçların kullanım oranı fingolimod (9 kişi, 25,00%) ve IFN β (5 kişi, 13,89%) iken MS grubunda fingolimod (7 kişi, 22,58%) ve IFN β (2 kişi, 6,45%) ilaç kullanım oranı farklılığının MS+HBS grubunda tespit edilen serum K^+ yüksekliğine neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Na^+ konsantrasyonundaki değişiklikler klinik pratikte sık görülen elektrolit dengesi bozukluklarıdır. Morbidite ve mortalitesi yüksek olan serum sodyum konsantrasyonunda azalma hiponatremi ve serum sodyum konsantrasyonunda artma hipernatremi toplam vücut sodyum miktarından bağımsız olarak su dengesindeki değişiklikler tarafından belirlenir. Serum normal değeri 136 – 146 mmol/L'dur. Na^+ , <130-135 mmol/L durumunda hiponatremi gelişirken, >145-150 mmol/L olması durumunda hipernatremi tablosu ortaya çıkmaktadır [287]. Kontrol grubuyla

kıyaslandığında, MS+HBS hasta grubunda serum Na^+ değeri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı farklılık gösterdi. Çoğunlukla nörolojik belirti gösteren hipernatremi durumunda bulantı, kusma, koma, mental durum değişikliği, konfüzyon, konvülsiyon, fokal nörolojik defisitler, fasikülasyonlar, kas güçsüzlüğü ve huzursuzluk gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Daha önce hipernatremi ile başvuran 86 olgudan %72'sinde santral sinir sistemi ile ilgili hastalık varlığı tespit edilmiştir [288]. Bizim araştırmamızın verileri bu anlamda literatürü destekler niteliktedir.

MS hastalığında nörodejenerasyon sürecinde etkili olan $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değişimi diğer bir önemli faktördür. Patoloji durumunda Na^+ kanallarının sürekli aktivasyonu, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ akımını ters yöne değiştirerek hücre içine Na^+ akışı sonucunda beyaz cevherde aksonal hasara neden olmaktadır [289-293]. Kemirgen ve insan mikroglialarında voltaj bağımlı- Na^+ kanallarının varlığı bilinmektedir. Yeni oluşan MS lezyonlarında, oligodendrosit hasarını takip eden nöroenflamatuvar süreçten sorumlu hücre tipi aktif mikrogliyalardır [294-296]. Voltaj bağımlı- Na^+ kanallarının mikroglia aktivasyonuna olan etkisi henüz tam olarak anlaşılamamışsa da hücre içindeki Na^+ konsantrasyonunun neden olduğu depolarizasyon ile Ca^{+2} kanalların açılması sonucu hücre içine Ca^{+2} girişindeki artış ve buna bağlı olarak meydana gelen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ konsantrasyon değişikliklerinin, lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonuna ek olarak mikroglia aktivasyonuna sekonder etkisi olduğu düşünülmektedir. Voltaj bağımlı- Na^+ kanalları $\text{Na}_v1.2$ ve $\text{Na}_v1.6$ demiyelinize aksonlarda farklı etkilere neden olmaktadır. Demiyelinizasyon sonrası yaygın olarak ortaya çıkan $\text{Na}_v1.2$, aksonlarda aksiyon potansiyeli oluşumunu korumaktadır. $\text{Na}_v1.6$ ise bazı aksonlarda kalıcı Na^{+1} akımı ile $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ konsantrasyonunda değişikliklerle beraber intraaksonal Ca^{+2} birikimi sonucunda nörodejenerasyon etki gösteren ikincil yolakların aktivasyonu ve aksonal kayba neden olmaktadır []. $\text{Na}_v1.6$ 'nın mikroglia aktivasyonu ve makrofajlar üzerine olan etkisi deneysel allerjik ensefalomyelit (DEA) ve rat mikroglialarında çalışılmıştır. DEA modelinde Na^+ kanal bloker fenitoin uygulanmış ve fenitoin DEA'nın enflamatuvar sürecini azalttığı tespit edilmiştir. LPS-uyarılmış rat mikroglialarına ise TTX uygulamasının fagositik fonksiyonları %40 oranında azaltarak enflamatuvar sürece olumlu yansması gösterilmiştir [297-304].

Ca^{+2} , canlı hücrelerin fonksiyon ve yapılarını sürdürebilmeleri için gerekli bir ekstrasellüler sıvı iyonudur. Düz kasların kasılması/gevşemesi, hücre zarının uyarılabilirliği, nörotransmitterlerin salınışı, hücre bölünmesi, hücre motilite,

hormon sekresyonu, metabolizma, nöronal iletim, hücre sinyalizasyonu, protein döngüsü, gen ekspresyonu, gelişim ve programlı hücre ölümü (apoptoz) gibi süreçlerde Ca^{+2} 'nin fonksiyonel açıdan önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir [305]. Ca^{+2} kanalları ve diğer transport sistemlerinin katılmasıyla bir çok hücrel işlev için düzenleyici ikincil haberci Ca^{+2} hücre içi iyon konsantrasyonu korunur. Patoloji ve analjezi durumlarında yeniden biçimlenen Ca^{+2} sinyali göz önünde bulundurularak, elektrobiyofizik ve farmakolojik araştırmalarla iyon kanalları tanımlanmış olup Ca^{+2} kanalları ve transport sistemleri plastisitesine bağlı olarak terapötik hedef belirlenmektedir. SSS'de Ca^{+2} iyonu salınımından sorumlu olan Ryanodin reseptörleri (RyR) bulunmaktadır. Hipokampüste sayıca daha fazla bulunan RyR'ler serebellum, korteks, serebrum ve spinal kordda eksprese edilirler. Sinirler, astrositler ve serebral vasküler düz kas hücrelerinde, soma ve dendritlerde, aksonlarda, presinaptik ve postsinaptik terminallerde, pürkinje liflerinin dendritlerinde RyR varlığı gösterilmiştir. Hipokampal ve kortikal bölgede yüksek miktardaki ekspresyonu nedeniyle öğrenme ve bellek mekanizmalarına etki etmektedirler. Dendritik gelişim, yeni dalların oluşması ne sinirsel aktiviteye cevap oluşturarak sinaptik plastisite ve nöronal yaşam için gerekli olan nöronal Ca^{+2} sinyalleri de RyR tarafından düzenlenmektedir [306-312]. Çalışmamıza katılan HBS'li MS hastaları ve diğer araştırma grubu olan MS hastalarının serum Ca^{+2} düzeylerini kontrol grubuyla kıyasladığımızda istatistiksel olarak bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Zn^{+2} , organizmada büyüme, gelişme ve yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için gerekli olan enzim aktiviteleri, DNA ve protein sentezi, yara iyileşmesi, sinir myelinizasyonu gibi süreçlere katılan esansiyel eser elementtir. Zn^{+2} , eser element olmasının yanı sıra önemli antioksidanlardan biridir. Organizmada 300'den fazla enzimin fonksiyonu için gerekli olup protein sentezi, nükleik asit sentezi, gen ekspresyonunda yapısal ve enzimatik rol almaktadır. Eritroid hücre büyümesinde spesifik gen ekspresyonunu modüle eden, eritropoez sırasında transkripsiyonel düzenlemeden sorumlu, olgunlaşmamış eritroblastların çoğalmasını destekleyen growth factor independent 1B (GFI1B) çinko parmak proteininin yapısında bulunarak ve hematopoietik kök hücrelerin ve megakaryositlerin seri gelişiminde potansiyel bir rol alarak normal eritropoezin gerçekleşmesine katılmaktadır. Yapısal ve düzenleyici etkilerinden dolayı eksikliğinde dermatit, alopesi gibi deri problemleri, diyare, iştah kaybı görülürken uzamış Zn^{+2} eksikliğinde çocuklarda gelişme geriliği, nöral tüp

defekti, epilepsi gibi nörolojik patolojiler, nöropsikolojik değışşiklikler, emosyonel instabilite, iritabilite ve depresyon gözlemlenebilmektedir [313,314]. Zn^{+2} 'nun, immün sistem gelişimi ve immün cevap oluşumu ile ilgili işlevselliğini devam ettirilebilmesi için gerekli olduğu, eksikliği durumunda lenfosit ve timus fonksiyonlarında azalma görülebileceği belirtilmiştir [315,316]. İmmün sistem üzerinde, daha çok timüsteki epitel hücreler tarafından sentezlenen ve T lenfositlerinde önemli bir role sahip olan serum timulin düzeyine etki ederek olası bir Zn^{+2} eksikliğinde serum timulin düzeyinin azalmasıyla T lenfositlerinin olgunlaşması baskılanır. Antikor yanıt azalarak interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 gibi sitokinlerin üretimi azalır. Metalloiyoneinler aracılığıyla regüle edilen Zn^{+2} fazlalığının ise toksisiteye neden olacağı unutulmamalıdır [317]. Zn^{+2} 'nun yanısıra, Cu^{+2} da birçok hücrel enzim reaksiyonu için önemli olan esansiyel eser elementtir. Dolaşım sisteminde sitokrom c oksidaz, seruloplazmin ve SOD içeren enzim veya proteazlara bağılı olarak bulunmakta ve katalizör ve/veya kofaktör olarak görev almaktadır. Cu^{+2} , Fe^{+2} 'e benzer şekilde sinir sistemi hastalıkları, kanser, yaşlanma gibi süreçlerde rol oynayan proteinlerin oksidasyonu, DNA ve RNA'nın parçalanması, membranlarda lipid peroksidasyonundan sorumlu ROS yüksek üretimi ve oksidasyonu ile sonuçlanan reaksiyonlara etki etmektedir. Cu^{+2} içeriklerinin indirgenmesinin, hidroksil radikali oluşumuna neden olarak oksidatif stres ve ROS ilişkili hastalıklarda dejeneratif değışşiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [318]. Eksikliği veya fazlalığı durumunda çeşitli patolojik olaylara yol açtığı bilinen eser elementlerin aşırı miktarları hücrel yapılara zarar verebilmektedir [319]. Ön tanılı erişkin nörolojik hastalığı bulunan kişilerde serum Cu^{+2} ve Zn^{+2} değerleri ve metabolizmasına ilişkin anormallikler karşımıza çıkabilmektedir. Serum Zn^{+2} ve Cu^{+2} düzeylerini de incelediğimiz çalışmamızın verileri özellikle Zn^{+2} 'nun sinir sistemi ve immün sistem yanıtları üzerine olan etkisi literatür yayınları ile benzerlik gösterdi. MS+HBS grubu hastalarının serum Zn^{+2} düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük tespit edildi. MS grubu ise görece düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmadı. Her üç grubun serum Cu^{+2} düzeyleri ise birbirine yakınlık gösterdi.

Cl^- , klorür, vücutta en fazla bulunan ekstrasellüler sıvının anyonudur. Diyetle alınan Cl^- , çoğunlukla tuzdan elde edilmektedir. Anormal serum Cl^- düzeyi, serum CO_2 ve H^+ düzeyindeki değışşiklikleri bağılı olarak meydana gelen metabolik asidoz veya metabolik alkalozu neden olmaktadır. Vücudun elektrolit, asit-baz dengesi ve su

metabolizmasını belirleyen en önemli vücut sıvısı üyesidir. Aynı zamanda mide mukozasından salgılanan hidroklorik asit üretiminde görev almaktadır. Sağlıklı erişkinlerde serum Cl^- değeri 98-106 mmol/L aralığındadır. Hipokloremi, eksikliği durumunda, aşırı terleme, kusma, tuz kaybına neden olan nefritler, addisson benzeri krizler, aldosteronizm, respiratuvar asidoz, su zehirlenmesi, akut intermittant porfiri meydana gelmektedir. Serum düzeyinin arttığı hiperkloremide ise dehidrasyon, renal tubuler asidoz, akut böbrek yetmezliği, diabetes insipidus, uzamış diyare, salisilat zehirlenmesi, metabolik asidoz, respiratuvar alkoloz, hiperparatiroidizm, kafa travması ile hipotalamik hasar, adrenokortikal hiperfonksiyon durumları eşlik etmektedir. Hipernatremiye yol açan durumlar genellikle hiperkloremi tablosuna da neden olmaktadır [320-326]. Cl^- 'ün vücut sıvılarındaki en önemli elektrolitten biri olması göz önünde bulundurularak santral sinir sistemine olan spesifik etkisinin aydınlatılmasına gereksinim duyulmaktadır. Araştırmamıza katılan MS+HBS grubu hastalarının serum Cl^- değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. İstatistiksel olarak yüksek anlamlı düzeyde olan anyonun HBS ve MS hastalığına ilişkin etkisi yine araştırmamızda yüksek anlamlılık gösteren Na^+ ile beraber düşünüldüğünde netlik kazanabilir.

Nörodejeneratif hastalıklar, sinirlerin yapı ve işlevinin ilerleyici kaybı veya ölümü ile karakterize bireyi ve toplumu büyük ölçüde etkileyen hastalıklardır. Çoğu nörodejeneratif hastalığın gerçek nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, protein yıkımı, oksidatif stres, enflamasyon, çevresel faktörler, mitokondriyal bozukluklar, aile öyküsü ve sinir hücresinde anormal protein birikimi yaygın olarak incelenen nedenlerdir. Ayrıca, yaşlanmaya bağlı olarak nörodejeneratif bozuklukların ve hastalıkların görülme sıklığının arttığı epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konulmuştur [327-329]. Nörodejenerasyon, beyin ve ilişkili yapılardaki sinirlerin çeşitli nedenlerle sinirsel işlev kayıpları ile sonuçlanan olaylar dizisidir. Sinir hücrelerinin rejenerasyon yeteneklerinin olmaması nörodejenerasyonun en önemli nedenlerinden biri olarak belirtilmektedir. Nörodejenarasyonun büyük bir kısmı canlılarda meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar, hastalıkla doğrudan ilişkili olabildiği gibi indirekt olarak görev yapan genlerden dolayı da meydana gelebilmektedir. Bilişsel işlev bozukluklarına neden olduğu bilinen nörodejeneratif hastalıkların mümkün olan en erken evrede teşhis edilerek, prognozunun yavaşlatılması etkili tedavi stratejisi açısından son derece önemlidir. MS

hastalığının patofizyolojisinde oksidatif stres ile enfalamasyonun birlikte rol aldığı literatür yayınlarında gösterilmiştir [330-339]. Sinir hücrelerinin yüksek miktarda oksijen tüketimi sonucu oluşan serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan ve oksidan sistemin dengede olduğu durumda ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Serbest radikallere karşı sinir hücrelerini koruyucu rol oynayan antioksidanlar aleyhine bir bozulma sonucu meydana gelen oksidatif stres, merkezi sinir sisteminin kronik, enflamatuvar, vasküler ve nörodejeneratif bozukluklarına yol açmaktadır. Yapısında Zn, Cu ve Mn bulunan SOD tarafından düzenlenen süperoksit anyonu başta olmak üzere miyeloperoksidazın da katıldığı bir dizi mekanizma ile özellikle mikroglia hücreleri ve makrofajlar tarafından indüklenir. Reaktif oksijen türlerinin nitrik oksitle etkileşimi protein, lipid ve DNA oksidasyonuna neden olarak çeşitli patolojik durumlara yol açar [339]. Bu moleküller, kolayca difüze oldukları için redoks tepkimeleri ile hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştırılmalıdırlar. MS hastalığında, lezyon yakınındaki oksitlenmiş lipid birikimi görülen sinir ve oligodendrositlerde yüksek aktivasyon düzeyinde, mikroglia ve makrofajlar yakınındaki tek pozitif hücreler olarak kendilerini gösterdiği gibi patolojik durumlarda aktif enflamatuvar hücrelerin çevresinde tespit edilirler. Oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal hasar canlı metabolizması için gerekli olan enerji mekanizmalarının işleyişini bozar [339]. MSS'ye baktığımız zaman, oksidatif hasarın nöron, glialar, oligodendrositler, astrositler ve MSS'nin diğer hücreleri arasında yol açtığı hücre ve doku dejenerasyonunda farklılık görmekteyiz. Sinir hücreleri, yüksek elektriksel aktivitelerinden ötürü yüksek miktarda enerji kullanır ve oksidatif hasarın veya mitokondriyal hasarın neden olduğu enerji kaybı, nöronal işlevlerde bozulma, sinir iletim bozukluğu, asit-baz dengesinin indüklenmesiyle etkilenen hücreler veya aksonlarda kalsiyum iyonu birikimi ve beraberinde aksonal-nöronal dejenerasyon, hücre ölümü şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Aktif MS lezyonlarının özellikle ilk dönemlerinde birincil dejenerasyon, miyelinle ilişkili glikoproteinin seçici kaybı ve oligodendrosit apoptozu nedeniyle miyelin ve oligodendrositlerde görülen dejenerasyondur. Miyelin kılıflarının yüksek lipid içeriği doku hasarı açısından önemli bir sebeptir. Akut apoptotik hücre ölümünün nadir görüldüğü astrositler, nöron ve oligodendrositlere göre oksidatif strese daha dirençlidirler. Mikroglia ve makrofajlar, yüksek miktarda antioksidan mükülleri içerirler. MS gibi patolojik durumlarda mikroglia yoğunluğunun normal görünen beyaz cevher ve beyaz cevhere kıyasla aktif olmayan plaklarda azaldığı gösterilmiştir [339]. Geriye kalan mikroglia ve

makrofajlar, proenflamatuvar ve antienflamatuvar fonksiyon sağlayabilir. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin tepkime mekanizmasında rol oynayan enzimler ise normal görünen beyaz cevher ve plak çevresi mikroglialarda belirgin olarak eksprese edilirler. Polidendrositler, NG2-glia pozitif progenitör hücreler, demiyelinizan MS lezyonlarında kısmen kaybolduğu bilinen bu hücreler hakkında oksidatif stres ile ilgili bilinenler oldukça az sayıdadır. Oligodendrosit öncü hücreler (OPC'ler), MS patofizyolojisinde meydana gelen mutasyonlar sonucu uyku-uyanıklık ile ilişkili genlerin tamamlayıcı veya zıt fonksiyonlara sahip olduğu hipotezi literatürde yer almaktadır [340-342].

Son olarak, Daniel Castle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS hastalığının kliniğini tahmin etmek amacıyla enflamasyon, nörodejenerasyon, glial patofizyoloji ve immün patolojiyi yansıtan birkaç aday biyobelirtecin kombinasyonunu içeren heterojen panellerin geliştirilmesi birey için hem hastalığın sonucunu tahmin etme de hem de ayırıcı tanı ve izlemede umut vaat ettiğini belirtmişlerdir [343]. Biyobelirteçler, normal biyolojik süreç, patojenik süreç veya terapötik bir uygulamaya farmakolojik yanıtların göstergeleri olarak objektif bir şekilde ölçülebilir ve değerlendirilebilirler. Otoimmün etiyolojinin nörolojik hastalıklarının teşhisi ve prognozu için önemli olan biyobelirteçleri belirlemek amacıyla beyin omurilik sıvısı (BOS), serum, idrar ve gözyaşı, tükürük gibi vücut sıvıları kullanılır. Biyobelirteç terimi sıklıkla vekil son nokta terimi ile birbirinin yerine kullanılır ancak bu iki terim arasında açık bir hiyerarşik ayrım vardır. Vekil son nokta terimi, bir biyobelirtecin bir tedavinin klinik prognozu veya etkinliği hakkında daha kısa sürede bilgi sağlama yeteneğini gösterir. Çok sayıda biyobelirteç, sinir sisteminin otoimmün hastalıklarının tek klinik veya patofizyolojik yönlerini yansıtabilirken, son nokta kriterlerini karşılayan aday vekil sayısı sınırlı sayıdadır [344-347].

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Oksidatif stresin mitokondrial disfonksiyon, ATP azlığı, kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve glutamat toksisitesi demiyelinizasyon, oligodendrosit hasarı ve aksonal kayıpta rol oynadığı bilinmesine rağmen merkezi sinir sistemindeki oksidatif hasarın karmaşık doğası nedeniyle hastaya ve/veya hastalığa terapötik yaklaşımın belirlenmesi ve patolojilerin önlenmesi çok basit bir iş değildir. Henüz emekleme aşamasında olan hayvan modelleme araştırmaları dahil olmak üzere genom çalışmalarına kadar geniş spektrumda yapılacak araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

MS hastalığına ilişkin TAS'ın genellikle istatistiksel olarak anlamsız olduğu ve hastalığın seyrini ve nörodejenerasyonu takip etmede güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Araştırmamızın sonucunda da benzer olarak hasta grupları ile kontrol grubu arasında TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı fark elde edilmemiştir. RRMS tedavisinde birincil amaç, atak sıklığını azaltmak ve hastalığın progresif faza geçmesini önlemek ya da geciktirmektir. Bu amaçla son yıllarda kullanıma giren çok sayıda immunmodulator ilaç ile bireysel tedavi yaklaşımları belirlenebilmektedir.

Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet ve Derecelendirme Skalası belli aralıklıklarla tekrarlanarak hastanın genel durumu, yaşam kalitesi hakkında fikir sunabilir ve hasta/hastalığın yönetiminde kullanılabilir.

Asit-baz dengesinin temel öğelerinden olan Na^+ , Zn^{+2} , Cl^- , K^+ 'un yanı sıra büyüme, gelişme, bağışıklık sistemi, protein ve DNA sentezinde önemli rol oynayan çinko beyinde hipokampus, amigdala, serebral korteks, talamus ve koku alma merkezinde fazlaca bulunmaktadır ve canlı metabolizması için oldukça önemlidir. Ayrıca nörotransmitter içeriği ve reseptör aktivitesini de etkileyerek bilişsel işlevler ve sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamını sağlar. HBS'li RRMS grubunda kontrol grubuna kıyasla vücut sıvısı elektrolitleri Na^+ , Zn^{+2} , Cl^- , K^+ 'da istatistiksel olarak anlamlılık tespit ettiğimiz araştırmamızın verileri baz alınarak geniş katılımlı bireylerden oluşan yeni araştırmalarla birlikte oksidatif stres ve MS hastalarında normal popülasyona göre

2 kat daha fazla görülen HBS'nin, RRMS alt grubundaki hastalar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmasında fayda vardır.



KAYNAKLAR

- [1] **Danoff, R.** (2015). Daniel Kane Files, DO, Tani Jausurawong, DO, Ruba Katrajian, DO. Neurology, An issue of primary care: clinics in office practice, E-Book, 42(2), 159.
- [2] **Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C.** Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis—A phase one study on comprehension and emotional responses. Patient Education and Counseling 2006; 62: 56–63.
- [3] **Yaman, N.** (2008). Multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme varlığının ve özelliklerinin değerlendirilmesi / Examination of cognitive abilities in multiple sclerosis patients. Available from UlusalTezMerkezi (Tez No. 225882).
- [4] **Alastair Compston and Alasdair Coles.** "Multiple Sclerosis," The Lancet, vol. 359, no. 6, pp. 1221-1231, April 2002.
- [5] **Sadiq A.S.** Multipl Skleroz Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds) Merritts Neurology.(11th ed) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008, pp. 941-67.
- [6] **S. Howard Lee, Krishna C.V.G. Rao, and Robert A. Zimmerman.** "Cranial MRI and CT," in Cranial MRI and CT.: McGraw-Hill, 1999, ch. 14.
- [7] **Armutlu K., Sade A.** Denge ve koordinasyondan sorumlu yapılar. Fizyoterapi Rehabilitasyon 1994; 7(5): 104-109.
- [8] **Altay, E. E., Fisher, E., Jones, S. E., Hara-Cleaver, C., Lee, J. C., & Rudick, R. A.** (2013). Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. JAMA neurology, 70(3), 338-344.
- [9] **Runia, T. F., Jafari, N., Siepmann, D. A., & Hintzen, R. Q.** (2015). Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 86(5), 543-546.
- [10] **Tintoré, M., Rovira, A., Rio, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., ... & Montalban, X.** (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?. Neurology, 70(13 Part 2), 1079-1083.
- [11] **Sarıdaş, F.** (2018). Multiple skleroz gelişimi ile ilişkili miRNA'ların araştırılması.

- [12] **Filippini, G., Munari, L., Incorvaia, B., Ebers, G. C., Polman, C., D'Amico, R., & Rice, G. P.** (2003). Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet*, 361(9357), 545-552.
- [13] **Aygünoğlu, S. K., Çelebi, A., Vardar, N., & Gürsoy, E.** (2015). Multipl skleroz hastalarında yorgunluğun depresyon, özürlülük ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Arch Neuropsychiatr*, 52, 247-51.
- [14] **Avşar, T.** (2015). Multipl skleroz klinik alt tiplerinde moleküler yolların ve biyobelirteçlerin araştırılması (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [15] **Ekbom, K., & Ulfberg, J.** (2009). Restless legs syndrome. *Journal of internal medicine*, 266(5), 419-431.
- [16] **Reyhani, A., & Kabeloğlu, V.** (2021). Huzursuz bacaklar sendromunda enflamasyonun değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2, 136-141.
- [17] **Ateş, E., & Aydın, N. A.** (2012). Huzursuz bacaklar sendromu. *The Journal of Turkish Family Physician*, 3(2), 19-29.
- [18] **Earley, C. J.** (2003). Restless legs syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(21), 2103-2109.
- [19] **Gökçal, E., Tamer, S., & Kiremitçi, Ö.** (2015). Hastane çalışanlarında huzursuz bacak sendromu sıklığı ve yaşam, uyku kalitesi üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi*, 22(4), 260-5.
- [20] **Karabulut, H., & Gülay, M. Ş.** (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- [21] **Gold, R., Linker, R. A., & Stangel, M.** (2012). Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action. *Clinical Immunology*, 142(1), 44-48.
- [22] **Zhang, S. Y., Gui, L. N., Liu, Y. Y., Shi, S., & Cheng, Y.** (2020). Oxidative stress marker aberrations in multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Frontiers in neuroscience*, 14, 823.
- [23] **Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hoftberger R, Botond G, et al.** Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):1914-24. PubMed PMID: 21653539. Pubmed Central PMCID: PMC3122372.
- [24] **Rasoul, A. A., Khudhur, Z. O., Hamad, M. S., Ismaeel, Y. S., Smail, S. W., Rasul, M. F., ... & Iqbal, Z. M.** (2021). The role of oxidative stress and haematological parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis in Kurdish population. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 56, 103228.
- [25] **Stres, O.** (2014). Antioksidanlar.

- [26] **Fiorini A, Koudriavtseva T, Bucaj E, Coccia R, Foppoli C, Giorgi A, et al.** Involvement of oxidative stress in occurrence of relapses in multiple sclerosis: the spectrum of oxidatively modified serum proteins detected by proteomics and redox proteomics analysis. *PLoS One*. 2013;8(6): e65184. PubMed PMID: 23762311. Pubmed Central PMCID: PMC3676399.
- [27] **Daschner M, Lenhartz H, Botticher D, Schaefer F, Wollschlager M, Mehls O, et al.** Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int*. 1996 Oct;50(4):1268-72. PubMed PMID: 8887287.
- [28] **Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G.** Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem*. 1991 Nov;37(11):1932-7. PubMed PMID: 1934468.
- [29] **Burton, G. J., & Jauniaux, E.** (2011). Oxidative stress. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 25(3), 287-299.
- [30] **Mezzaroba, L., Oliveira, S. R., Flauzino, T., Alfieri, D. F., de Carvalho Jennings Pereira, W. L., Kallaur, A. P., ... & Reiche, E. M. V.** (2020). Antioxidant and anti-inflammatory diagnostic biomarkers in multiple sclerosis: a machine learning study. *Molecular Neurobiology*, 57(5), 2167-2178.
- [31] **Pugliatti M, Rosati G, Carton V, Riise T, Drulovic J, Ve'csei L et al.** The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 700–722.
- [32] **Mirza, M.** (2002). The etiology and the epidemiology of multiple sclerosis. *Erciyes Medical Journal*, 24(1), 40-47.
- [33] **Royal College of Physicians of London.** Multiple sclerosis national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions Funded to Produce Guidelines for the NHS by NICE.
- [34] **Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF.** Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans VIII. Long-term survival after onset of multiple sclerosis. *Brain* 2000, 123, 1677-1687.
- [35] **Richards R.G., Sampson F.C., Beard S.M., Tappenden P.** A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resources allocation and health economic models. *Health Technology Assessment* 2002, 6, 10.
- [36] **Schiffer, R. B., Weitkamp, L. R., Wineman, N. M., & Guttormsen, S.** (1988). Multiple sclerosis and affective disorder: family history, sex, and HLA-DR antigens. *Archives of neurology*, 45(12), 1345-1348.
- [37] **Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C.** Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005; 204:208-231.

- [38] **Mousavi, S. E., Heydarpour, P., Reis, J., Amiri, M., & Sahraian, M. A.** (2017). Multiple sclerosis and air pollution exposure: mechanisms toward brain autoimmunity. *Medical hypotheses*, 100, 23-30.
- [39] **Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L.** (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 25-36.
- [40] **Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I.** (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, 14(3), 263-273.
- [41] **Coo H, Aronson KJ.** A systematic review of several potential non-genetic risk factorsfor multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 1-12.
- [42] **Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al.** A population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol*. 1993; 341: 1179-81.
- [43] **Compston A, Confavreux C.** The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.71-111.
- [44] **Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al.** A population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol*. 1993; 341: 1179-81.
- [45] **Sheikh A., Stratchan** (2004). The hygiene theory: fact or fiction?, *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, Vol. 12, Issue. 3, Sf. 232-236.
- [46] **Seki Öz, H.** (2013). Multiple sklerozlu hastaların stresle baş etme tarzlarının ve psikiyatrik belirtilerinin değerlendirilmesi.
- [47] **Bardak, N.** (2018). D vitamini ve multipl skleroz ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 66-70.
- [48] **Baumann N, Pham-dinh D.** Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiological Reviews*. 2001;81: 871-927.
- [49] **Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G.** The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002; 104:182-191.
- [50] **Hohlfeld R.** Cytocine networks in MS. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.
- [51] **Lucas K, Houhlfeld R.** Tolerance and autoimmune disease. New ingishts on immunological tolerance mechanisms. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.

- [52] **Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., ... & Lassmann, H.** (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705-2712.
- [53] **Chu, F., Shi, M., Zheng, C., Shen, D., Zhu, J., Zheng, X., & Cui, L.** (2018). The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*, 318, 1-7.
- [54] **İdiman E.** Multipl sklerozun immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(4):30-6.
- [55] **Ohtomo, R., Iwata, A., & Arai, K.** (2018). Molecular mechanisms of oligodendrocyte regeneration in white matter-related diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1743.
- [56] **Rutschmann, O. T., McCrory, D. C., Matchar, D. B., & Immunization panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines.** (2002). Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*, 59(12), 1837-1843.
- [57] **Zipp F, Otzelberger K, Dichgans J, Martin R, Weller M.** Serum CD95 of relapsing remitting multiple sclerosis patients protects from CD95-mediated apoptosis. *J Neuro immunol* 1998; 86:151-154.
- [58] **Dowling P, Shang G, Raval S, Menonna J, Cook S, Husar W.** Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1996; 184:1513- 1518.
- [59] **McFarland HF, Martin R.** Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity, *Nature Immunology* 2007;8:913-19.
- [60] **Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP.** Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 211-20.
- [61] **Kaya, D.** (2010). Multipl sklerozlu hastalarda tedavide kullanılan Interferon Beta'ya karşı gelişen blokan ve nötralizan antikorların klinik ve radyolojik bulgular üzerine etkileri (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [62] **Racke, M. K., & Imitola, J.** (2016). Cortical volume loss and neurologic dysfunction in multiple sclerosis. *JAMA neurology*, 73(8), 910-912.
- [63] **Geurts JJ, Barkhof F.** Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008; 7: 841- 51. 70.
- [64] **Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM.** Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 960–67.

- [65] **Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al.** Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089–104.
- [66] **Lucchinetti C, Paris J, Brück W.** The pathology of multiple sclerosis. Jerry S Wolinsky, *Neurology Clinics-Multiple Sclerosis*. 1st ed, Philedelphia;2005.p.77-105.
- [67] **Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R.** (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61-76.
- [68] **Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., ... & Willmon, T. L.** (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(1), 552-568.
- [69] **Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., ... & Tourtellotte, W. W.** (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 13(3), 227-231.
- [70] **Poser CM.** New diagnostic criteria of MS guidelines for research protocols. *The diagnosis MS*. New York. Thieme-Stratton inc. 1984; 225-229.
- [71] **McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121–7.
- [72] **Kelly R.** Clinical aspects of MS. *Handbook of Clinical Neurology. Demyelinating Diseases*. 3th edn. Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co. 1985; 49-78.
- [73] **Rudick RA, Schiffer RB.** MS; the problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 1986; 43; 578-583.
- [74] **Polman, C. H., Wolinsky, J. S., & Reingold, S. C.** (2005). Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(1), 5-12.
- [75] **Carroll, W. M.** (2018). 2017 McDonald MS diagnostic criteria: evidence-based revisions. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 92-95.
- [76] **Bulut, S., Kılıç, H., & Demir, C. F.** (2011). Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 16(2), 84-90.
- [77] **Ünlütürk, Z.** (2020). Multipl skleroz ve klinik izole sendromda gluten intoleransı ve ilişkili antikorların araştırılması.

- [78] **Türk Nöroloji Derneği.** Multipl skleroz tanı ve tedavi kılavuzu, 2018.
- [79] **Momtazmanesh, S., Shobeiri, P., Saghazadeh, A., Teunissen, C. E., Burman, J., Szalardy, L., ... & Rezaei, N.** (2021). Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*.
- [80] **Songur, M. S., Hamamcı, M., Bayhan, S. A., Bayhan, H. A., & İnan, L. E.** (1992). Multiple sklerozda optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi, evaluation of retina nerve fiber layer with optical coherence tomography in multiple Sclerosis. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(2), 55-59.
- [81] **Zivadinov R, Treu CN, Weinstock-Guttman B, Turner C, Bergsland N, O'Connor K, Dwyer MG, Carl E, Ramasamy DP, Qu J, Ramanathan M.** Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *JNNP Online First*, published on February 5, 2013 as 10.1136/jnnp-2012-304661.
- [82] **Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, Gourraud PA, Brenneman D, Owen MC, Qualley P, Bucci M, Hauser SL, Pelletier D.** Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):234-40.
- [83] **Coyle PK, Hammad MA.** Atlas of multiple sclerosis. London: Science Pres, 2003:1- 82.
- [84] **İdiman F.** Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Multipl skleroz özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004;2(3):197-202.
- [85] **Turan Ö.F.** Multipl sklerozun ayırıcı tanısı. Multipl skleroz özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004;2(3):210-5.
- [86] **Carlson NG, Rose JW.** Vitamin D as a clinical biomarker in multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 Feb 19.
- [87] **Altunrende, B., Birday, E., Kasap, M., & Demir, G. A.** (2017). Relapsing remitting multipl skleroz tedavisinde fingolimod kullanımı. *Turk J Neurol*, 23, 176-185.
- [88] **M. J. Fabis-Pedrini et al.** "Natural history of benign multiple sclerosis: clinical and HLA correlates in a western australian cohort," *J. Neurol. Sci.*, vol. 388, no. August 2017, pp. 12–18, May 2018.
- [89] **Kaymakamzade, B., Kiliç, A. K., Kurne, A. T., & Karabudak, R.** (2019). Progressive onset multiple sclerosis: demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with and without relapses in the course. *Archives of Neuropsychiatry*, 56(1), 23.

- [90] **Jack H. Simon.** "Update on multiple sclerosis," Radiol Clin N Am, vol. 44, pp. 79-100, 2006.
- [91] **Compston A.** McAlpine's Multiple sclerosis Churchill Livingstone Elsevier Fourth ed. 2006.
- [92] **Ropper HA, Brown HR.** Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. Ropper HA, Brown HR. Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition. Mc Graw, New York, 2005; 771-97.
- [93] **Tunalı G.** Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı 2004; 3:161-64.
- [94] **Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989; 112:133-46.
- [95] **Paty DW, Ebers G.C.** Multiple sclerosis. Davis Comp. Philadelphia, 1998. 76-80.
- [96] **Demirkıran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K.** Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? Mult Scler 2006; 12:209-14.
- [97] **Vidal-Jordana, A., & Montalban, X.** (2017). Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. Neuroimaging Clinics, 27(2), 195-204.
- [98] **Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... & Polman, C. H.** (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 83(3), 278-286.
- [99] **Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., ... & Caltagirone, C.** (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 12(1), 77-87.
- [100] **Woods, J. M.** (2018). Reflections on 50 years of neuroscience nursing: movement disorders, neuromuscular disease, and multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Nursing, 50(1), 5-12.
- [101] **Uludağ, İ. F., Kaya, A., Demirtaş, B. S., Tiftikçioğlu, B. İ., & Zorlu, Y.** (2015). Multipl sklerozda erken klinik prognostik belirteçler. Journal of Neurology, 21, 22-6.
- [102] **Stanton, B. R., Barnes, F., & Silber, E.** (2006). Sleep and fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 12(4), 481-486.
- [103] **Kaynak, H., Altıntaş, A., Kaynak, D., Uyanik, Ö., Saip, S., Ağaoğlu, J., ... & Siva, A.** (2006). Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. European Journal of Neurology, 13(12), 1333-1339.

- [104] Çelebi, C., Solmaz, V., İnalkaç, Y., & Çelik, Y. (2017). Trakya bölgesindeki multipl sklerozis tanısı ile takipli hastaların klinik, demografik, radyolojik özellikleri ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 7(3), 231-235.
- [105] Mehanna, R., & Jankovic, J. (2013). Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Journal of the neurological sciences*, 328(1-2), 1-8.
- [106] Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 237- 43.
- [107] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in clinical practice. In: Olek MJ, Dawson DM (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, 1431–65.
- [108] Çelik, T. (2008). Multipl Skleroz (MS) hastalarında motor uyaranlara karşı beyinde oluşan aktivite değişikliklerinin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [109] Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49: 1404– 1413.
- [110] Poyraz, T. (2010). Optik nörit geçirmiş multipl skleroz olgularında hipotermi ile oluşturulan anti-uhthoff etki: Klinik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal inceleme (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [111] Trompetto, C., Currà, A., Puce, L., Mori, L., Pallecchi, I., Gazzola, P., ... & Marinelli, L. (2020). Ghost spasticity in multiple sclerosis. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 51, 102408.
- [112] Yıldız, H., İcağasıoğlu, A., Canik, N., Ağaoğlu, Y., Işık, N., Emrem, A., & Karataş, Z. (2006). Multipl sklerozda yaşam kalitesi. *Göztepe Tıp Dergisi*, 21(1), 36-39.
- [113] Koch, M. W., Patten, S., Berzins, S., Zhornitsky, S., Greenfield, J., Wall, W., & Metz, L. M. (2015). Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), 76-82.
- [114] Moghadasi, A. N., Pourmand, S., Sharifian, M., Minagar, A., & Sahraian, M. A. (2016). Behavioral neurology of multiple sclerosis and autoimmune encephalopathies. *Neurologic clinics*, 34(1), 17-31.
- [115] Doğan, M. Multipl sklerozda kognitif etkilenmenin değerlendirilmesi / Evaluation of cognitive impairment in multiple sclerosis TEZ NO 324270.

- [116] Sayilgan, E., Erturk, F. A., Guven, B., & Guven, H. (2020). Pain in patients with multiple sclerosis and associated clinical characteristics/multipl skleroz hastalarında ağrı ve ilişkili klinik özellikler. Journal of Ankara University Faculty of Medicine, 73(3), 253-261.
- [117] Demirci S. Multipl skleroz ve diğer otoimmün hastalıklarda epilepsi. Kutluhan S, Yürekli VA, editörler. Epilepside Ayırıcı Tanı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.93-9.
- [118] Çelik, R. G. G., & Köseoğlu, M. (2020) Multipl sklerozda epileptik nöbetler. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(2), 123-126.
- [119] Edwards, L. J., & Constantinescu, C. S. (2004). A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. Multiple Sclerosis Journal, 10(5), 575-581.
- [120] Burks, J. S., Bigley, G. K., & Hill, H. H. (2009). Rehabilitation challenges in multiple sclerosis. Annals of Indian Academy of Neurology, 12(4), 296.
- [121] Murray, T. J. (2006). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Bmj, 332(7540), 525-527.
- [122] Loma, I., & Heyman, R. (2011). Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. Current neuropharmacology, 9(3), 409-416.
- [123] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in clinical practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp. 1431-65.
- [124] Rowland LP. Merritt's Neurology. In: Miller JR (eds), Multiple Sclerosis (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 773–92.
- [125] Deshmukh, V. A., Tardif, V., Lyssiotis, C. A., Green, C. C., Kerman, B., Kim, H. J., ... & Lairson, L. L. (2013). A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. Nature, 502(7471), 327-332.
- [126] Kılıç, A. K., Kurne, A., Baştan, B., Çıkrıkçı, İ., Baş, D. F., Bulu, M., ... & Karabudak, R. (2009). Sekonder progresif faza geçiş döneminde olan multipl skleroz hastalarında mitoksantron tedavisi: klinik izlem ve MRG sonuçları. Turkish Journal of Neurology/Türk Noroloji Dergisi, 15(2).
- [127] Miller AE. Clinical features. Cook SD, ed. Handbook of multiple sclerosis. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 231–232.
- [128] Sevim, S. (2016). Multipl skleroz atakları üzerine güncelleme: tanım, patofizyoloji, özellikler, taklitçiler ve tedavi. Turk J Neurol, 22, 99-108.

- [129] **Özakbaş, S.** (2011). Multipl sklerozda semptomatik tedavi. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi, 48.
- [130] **Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., & Sindel, M.** (2017). Multipl skleroz. Akdeniz Tıp Dergisi, 3(3), 137-147.
- [131] **Çınar, B. P., Güllüoğlu, H., & Yorgun, Y. G.** (2016). Multipl skleroz ve otoimmünite üzerine cinsiyet faktörünün etkisi. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi, 2(2), 158-164.
- [132] **Ziemssen, T., Tolley, C., Bennett, B., Kilgariff, S., Jones, E., Pike, J., ... & Lahoz, R.** (2020). A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views. Multiple sclerosis and related disorders, 38, 101861.
- [133] **Kıyhoğlu, N.** (2018). Multipl skleroz olgularında prognoz-özürlülük biyoışaretçileri: son beş yıla ait literatürün gözden geçirilmesi. Turk Noroloji Dergisi, 24(3), 203.
- [134] **Çakal, B.** (2019) İnterferon-beta (IFN) tedavisi alan multipl sklerozlu hastalarda IFN-B'nın biyolojik ve klinik etkinliğinin değerlendirilmesi.
- [135] **Miller, E., & Niwald, M.** (2014). Novel physiotherapy approach for multiple sclerosis. J Nov Physiother, 4(4), 228.
- [136] **Kurtzke, J. F.** (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, 33(11), 1444-1444.
- [137] **Blumhardt LD (ed.).** Dictionary of multiple Sclerosis. 1st ed. London: Martin-Dunitz, 2004.
- [138] **Otero-Romero, S., Rodriguez-Garcia, J., Vilella, A., Ara, J. R., Brieva, L., Calles, C., ... & Moral, E.** (2021). Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. Neurología (English Edition), 36(1), 50-60.
- [139] **Önalın, A.** (2015). Behçet ve multipl skleroz hastalıklarında huzursuz bacaklar sendromu: sıklık, ilişkili olduğu durumlar, klinik özellikler.
- [140] **Japaridze G, Shakarishvili R, Kevanishvili Z.** (2002). Auditory brainstem, middle latency, and slow cortical responses in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand; 106: 47-53.
- [141] **Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, Nitsch R, Zipp F.** Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. Trends Neurosci. 33(4), 202–210 (2010).

- [142] **Taylor R.** Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In Braddom RL ed(s). *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders 1996, 1101-12.
- [143] **Altıntaş, A., & Esen, F.** (2008). Multipl skleroz immunopatogenezi.
- [144] **Zeman, A. Z., Kidd, D., McLean, B. N., Kelly, M. A., Francis, D. A., Miller, D. H., ... & McDonald, W. I.** (1996). A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 60(1), 27-30.
- [145] **Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T.** (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14(4), 406-419.
- [146] **Whibley, D., Goldstein, C., Kratz, A. L., & Braley, T. J.** (2021). A multidimensional approach to sleep health in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 56, 103271.
- [147] **Seferoğlu, M., Sivaci, A. Ö., & Tunç, A.** (2020). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis: a contributing factor for anxiety, disability, sleep disorder, and quality of life. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, 708-712.
- [148] **Schürks, M., & Bussfeld, P.** (2013). Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology*, 20(4), 605-615.
- [149] **Ateş, E., & Aydın, N. A.** (2012). Huzursuz bacaklar sendromu. *The Journal of Turkish Family Physician*, 3(2), 19-29.
- [150] **Barateau, L., Chenini, S., Lotierzo, M., Rassu, A. L., Evangelista, E., Lopez, R., ... & Dauvilliers, Y.** (2020). CSF and serum ferritin levels in narcolepsy type 1 comorbid with restless legs syndrome. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(6), 924-931.
- [151] **Hening, W., Walters, A. S., Allen, R. P., Montplaisir, J., Myers, A., & Ferini-Strambi, L.** (2004). Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep medicine*, 5(3), 237-246.
- [152] **Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvaci I.** Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003; 61:1562-1569.
- [153] “Acıcan, T. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar.”
- [154] **Braley, T. J., & Boudreau, E. A.** (2016). Sleep disorders in multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(5), 50.

- [155] **Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D., & Kraft, G. H.** (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(8), 1127-1130.
- [156] **Filiz, M. B., & Çakir, T.** (2015). Restless legs syndrome with current diagnostic criteria. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 21(2).
- [157] **Thorpy MJ.** Classification of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2000: 103-118.
- [158] **Hernández, L. L., León, M. P., Fuentes, N. C., Sánchez, A. U., Chocán, J. C., & Sánchez, M. D.** (2021). Restless legs syndrome in patients with multiple sclerosis: evaluation of risk factors and clinical impact. *Neurología (English Edition)*.
- [159] **Ath, H.** (2007). Huzursuz bacak sendromu olan nondiyabetik kronik hemodiyaliz hastalarında vasküler patolojiler, kalp hızı değişkenliği ve oksidatif stres göstergelerinin araştırılması / The research of vascular pathologies, heart rate variability, and oxidative stress markers in nondiabetic chronic hemodialysis patients with restless leg syndrome. Available from Ulusal Tez Merkezi (TEZ NO 194507).
- [160] **Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S.** A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'NightWalkers' survey. *Neurology* 1996; 46:92-95.
- [161] **Çelik, N., Egici, M. T., & Toprak, D.** (2018). Sağlık çalışanlarında huzursuz bacak sendromu sıklığı ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi. *Euras J Fam Med*, 7(2), 53-60.
- [162] **Sateia, M. J.** (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
- [163] **Casey KR, Cantillo KO, Brown LK.** (2007). Sleep-related hypoventilation / hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; 131: 1936-48.
- [164] **Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi.** Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması. 3. baskı Darien, IL: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi; 2014.
- [165] **American academy of sleep medicine (AASM).** Manual scoring. *J Clin Sleep Med* 2012;8(3):323-332.
- [166] **American academy of sleep medicine (AASM).** (2020). Scoring manual version 2.6.
- [167] **Ursavaş, A.** (2014). Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarında neler değişti. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2(2), 139-151.
- [168] **Huzursuz bacaklar sendromu ve obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda görülen uykuda periyodik bacak hareketlerinde kas aktivitesinin**

analizi/Analyses of muscle pattern activities of periodic leg movements of sleep in restless legs syndrome and obstructive sleep apnea syndrome patients. Available from UlusalTezMerkezi (TEZ No:242528).

- [169] **Hening WA.** Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. Review. J Med. Am ;120(1 Suppl1):22-7,2007.
- [170] **Ay, E.** (2017). Huzursuz bacaklar sendromu'nda kullanılan uluslararası huzursuz bacaklar sendromu çalışma grubu şiddet ölçeğinin türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin araştırılması (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [171] **Akpınar, S.** (1987). Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clinical neuropharmacology, 10(1), 69-79.
- [172] **Yılmaz, H., Tuncel, D., Aksu, M., Akyıldız, U. O., Alp, R., Arslan, K., ... & Yılmaz, Z.** (2014). Uyku bozukluklarında tedavi rehberi.
- [173] **Karakan, M., & Nazlıkul, H.** (2017). Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 11(2), 7-11.
- [174] **Sağlam, F.** (1995). Serbest radikaller ve bazı hastalıklarla ilişkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi, 24(2), 303-312.
- [175] **Bolisetty, S., Jaimes, E.A.** (2013). Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. International Journal of Molecular Science, 14 (3), 6306-44.
- [176] **Halliwell, B.** (2007). Biochemistry of oxidative stress. Biochemical society transactions, 35(5), 1147-1150.
- [177] **Çavdar, C., Sifil, A., & Çamsarı, T.** (1997). Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi, 3(4), 92-95.
- [178] **Aydın, A.** (2015) Oksidanlar&Antioksidanlar. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Turkheltox Toksikoloji Kongresi; 2015 Ekim 21-24; İzmir.
- [179] **Shinde A, Ganu J, Naik P.** Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: A Review. J Dent Allied Sci. 2012; 1(2): 63- 66.
- [180] **Altınışık, M., & AD, A. T. F. B.** (2000). Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya AD., Aydın.
- [181] **Yılmaz, İ.** (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 17(2), 143-154.
- [182] **Saltman P.** Oxidation and stress: a radical view. Semin Hematol. 1989 Oct;26(4):249-56.

- [183] **Peterhans E.** Reactive oxygen species and nitric oxide in viral diseases. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 107-116.
- [184] **Sezer, K., & Keskin, M.** (2014). Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *FÜ Sağ. Bil. Vet. Dergisi*, 28(1), 49-56.
- [185] **Nazlıkul H. Hayaz Keşfet**, Serbest radikaller ve serbest oksijen radikalleri 2013. 3. Basım, Alfa, İstanbul, 217.
- [186] **Dawn BM, Allan DM, Colleen MS.** Basic medical biochemistry a clinical approach. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland.(1996).
- [187] **Akkuş İ.** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. Konya. (1995).
- [188] **Tietz NW.** Clinical guide to laboratory tests. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. (1995).
- [189] **Develioğlu, D. A. H., & Taner, İ. L.** (1998). Myeloperoksidazın özellikleri ve periodontal hastalıktaki önemi.
- [190] **Miyasakı K.T., Wilson, M.E, Genco. R.J.** Klinik of actinobacillus actinomycetemcomitans by the human neutrophil myeloperoksidaz-hydrogen peroxide-chloride system. *Infect Immun.* 161- 165.1986.
- [191] **Pattroglu, T., Gungor, H. E., Belohradsky, J. S., & Unal, E.** (2013). Myeloperoksidaz deficiency: the secret under the flag of unstained cell/Myeloperoksidaz eksikliği, boyanmamış hücre bayrağı altındaki gizem. *Turkish Journal of Hematology*, 30(2), 232-234.
- [192] **Barateau, L., Chenini, S., Lotierzo, M., Rassu, A. L., Evangelista, E., Lopez, R., ... & Dauvilliers, Y.** (2020). CSF and serum ferritin levels in narcolepsy type 1 comorbid with restless legs syndrome. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(6), 924-931.
- [193] **Snyder, A. M., Wang, X., Patton, S. M., Arosio, P., Levi, S., Earley, C. J., ... & Connor, J. R.** (2009). Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68(11), 1193-1199.
- [194] **Allen RP, Barker PB, Wehrli F, et al.** MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263–5.
- [195] **Chenini, S., Delaby, C., Rassu, A. L., Barateau, L., Vialaret, J., Hirtz, C., ... & Dauvilliers, Y.** (2020). Hepcidin and ferritin levels in restless legs syndrome: a case–control study. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.

- [196] Earley, C. J., Allen, R. P., Connor, J. R., Ferrucci, L. & Troncoso, J. 2009. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep medicine*, 10, 1155- 1157.
- [197] Prilusky, J., Hodis, E., Canner, D., Decatur, W. A., Oberholser, K., & Martz, E. (2011). Proteopedia: a status report on the collaborative, 3D webencyclopedia of proteins and other biomolecules. *Journal of Structural Biology*, 175(2), 244-252.
- [198] Miller, C. G., Holmgren, A., Arner, E. S. J. & Schmidt, E. E. (2018). NADPH-dependent and -independent disulfide reductase systems. *Free Radical Biology and Medicine*, 127, 248-261.
- [199] Mosleth, E. F., Vedeler, C. A., Liland, K. H., McLeod, A., Bringeland, G. H., Kroondijk, L., ... & Gavasso, S. (2021). Cerebrospinal fluid proteome shows disrupted neuronal development in multiple sclerosis. *Scientific reports*, 11(1), 1-19.
- [200] Kim YS, Kim SU. Oligodendroglial cell death induced by oxygen radicals and its protection by catalase. *J. Neurosci Res.* 1991; 29:100–106.
- [201] Gray, E., Kemp, K., Hares, K., Redondo, J., Rice, C., Scolding, N., & Wilkins, A. (2014). Increased microglial catalase activity in multiple sclerosis grey matter. *Brain research*, 1559, 55-64.
- [202] Alcock NW: Trace elements. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC (eds). *Clinical Chemistr*, 3rd ed. St. Luis, Mosby. 1996, pp 746–59.
- [203] Sakakibara, R. (2021). Gastrointestinal dysfunction in neuroinflammatory diseases: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, acute autonomic ganglionopathy and related conditions. *Autonomic Neuroscience*, 102795.
- [204] Wilcox C S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71(3):726- 735.
- [205] Zerbe R L, Henry D P, and Robertson G L. Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. *Am J Med.* 1983;74(2):265-271.
- [206] Berend K, van Hulsteijn L H, and Gans R O. Chloride: the queen of electrolytes?. *Eur J Intern Med.* 2012;23(3):203-211.
- [207] Goh K P. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician.* 2004;69(10):2387-2394.
- [208] Srivastava, R., Aslam, M., Kalluri, S. R., Schirmer, L., Buck, D., Tackenberg, B., ... & Hemmer, B. (2012). Potassium channel KIR4. 1 as an immune target in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 115-123.

- [209] **Rojas P, Franco–Perez JE, Rojas C, et al.** Reduction of Zinc–Positive Terminal Fields in Striatum of Mouse after 1–Methyl–4–Phenylpyridinium Neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2005;26:959–68.
- [210] **Dineley KE, Richards LL, Votyakova TV, Reynolds IJ.** Zinc causes loss of membrane potential and elevates reactive oxygen species in rat brain mitochondria. *Mitochondrion* 2005;5:55–65.
- [211] **Chappell RL, Anastassov I, Lugo P, Ripps H.** Zinc–mediated feedback at the synaptic terminals of vertebrate photoreceptors. *Exp Eye Res* 2008;87:394–7.
- [212] **Corniola RS, Tassabehji NM, Hare J, Sharma G, Levenson CW.** Zinc deficiency impairs neuronal precursor cell proliferation and induces apoptosis via p53–mediated mechanisms. *Brain Res* 2008;1237:52–61.
- [213] **Sandstead HH.** Understanding zinc: recent observations and interpretations. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1994;124(3):322–329.
- [214] **Prasad AS.** Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Molecular Medicine.* 2008;14(5):353–357.
- [215] **Mansourian, M., Rafie, N., Khorvash, F., Hadi, A., & Arab, A.** (2020). Are serum vitamin D, calcium and phosphorous associated with restless leg syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 75, 326–334.
- [216] **Dariush, H., Mohammad B, M., Mahmoud, M., Shahrzad ZT, R., Maryam, R., Hamid, S., ... & Abbas, M.** (2014). Calcium intervention ameliorates experimental model of multiple sclerosis.
- [217] **Yıldırım, E., & Apaydın, H.** (2021). Zinc and magnesium levels of pregnant women with restless leg syndrome and their relationship with anxiety: a case-control study. *Biological Trace Element Research*, 199(5), 1674–1685.
- [218] **Görmüş, S., & Ergene, N.** (2003). Magnezyumun klinik önemi. *Genel tıp dergisi*, 12(2), 69–75.
- [219] **Ponka P.** Hereditary causes of disturbed iron homeostasis in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:267–81.
- [220] **Moos T, Morgan EH.** The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:14–26.
- [221] **Bredholt, M., & Frederiksen, J. L.** (2016). Zinc in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *ASN neuro*, 8(3), 1759091416651511.
- [222] **Tiffany–Castiglioni E, Qian Y.** Astroglia as metal depots: molecular mechanisms for metal accumulation, storage and release. *Neurotoxicology* 2001;22:577–92.

- [223] **Akyıldız, E. Ü., & Sav, A. M.** (2004). Myelin hastalıkları. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 10(1-2), 43-48.
- [224] **Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Manconi M.** Sleep abnormalities in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2019 Jan 31;21(1): 4. PubMed PMID: 30701337.
- [225] **Braley TJ.** Overview: A framework for the discussion of sleep in multiple sclerosis. Curr Sleep Med Rep. 2017 Dec;3(4):263-71. PubMed PMID: 30034994. Pubmed Central PMCID: PMC6051415.
- [226] **Popp RF, Fierlbeck AK, Knuttel H, Konig N, Rupprecht R, Weissert R, et al.** Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. Sleep Med Rev. 2017 Apr; 32:95-108. PubMed PMID: 27107751.
- [227] **Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, et al.** Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2016 Apr;23(4):744-50. PubMed PMID: 26782789.
- [228] **Güneş, T., Emre, U., Erdal, Y., & Yahn, O. Ö.** (2019). Multipl skleroz hastalarında huzursuz bacaklar sendromu.
- [229] **Douay, X., Waucquier, N., Hautecoeur, P., & Vermersch, P.** (2008). Multipl sklerozda huzursuz bacak sendromunun yüksek prevalansı. Revue Neurologique , 165 (2), 194-196.
- [230] **Fragoso, YD, Finkelsztejn, A., Gomes, S., Maciel, DRK, Oliveira, CLS, Lopes, J., & Cristovam, RA** (2011). Huzursuz bacak sendromu ve multipl skleroz: Brezilyalı çok merkezli bir çalışma ve literatürün meta-analizi. Arquivos de Neuro-psiquiatria , 69 , 180-183.
- [231] **Sieminski, M., Losy, J., & Partinen, M.** (2015). Multipl sklerozda huzursuz bacak sendromu. Uyku ilacı incelemeleri , 22 , 15-22.
- [232] **Liu, G., Feng, X., Lan, C., Zhu, Z., Ma, S., Guo, Y., & Xue, R.** (2015). Huzursuz bacak sendromu ve multipl skleroz: Çin'de bir vaka kontrol çalışması. Uyku ve Solunum , 19 (4), 1355-1360.
- [233] **Miri, S., Rohani, M., Sahraian, MA, Zamani, B., Shahidi, GA, Sabet, A., ... & Bodaghabadi, M.** (2013). İranlı multipl sklerozlu hastalarda huzursuz bacak sendromu. Nörolojik Bilimler , 34 (7), 1105-1108.
- [234] **Kaymak, G., & Aydın, H.** Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin rolü. Osmangazi Tıp Dergisi.
- [235] **Ural, M. N.** (2016). Adli otopsilerde hipokampus doku örneklerinde skleroz ve demir birikiminin değerlendirilmesi.

- [236] Gezici, S., & Koçum, D. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde nöroprotektif ajan olarak tıbbi bitkiler ve fitokimyasallar. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10(2), 325-337.
- [237] Akpınar, Z. (2007). Multipl sklerozda akson kaybı. *Selçuk Tıp Dergisi*, 23(3), 151-156.
- [238] Akça, A. H. (2008). Multipl sklerozda devinime ilişkin kortikal potansiyeller.
- [239] Şilek, H. (2004). Multipl sklerozda fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile merkezi sinir sistemi rejenerasyonun gösterilmesi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- [240] İlkme, C. A. (2008). Magnetik rezonans spektroskopinin multipl skleroz tanısındaki yeri.
- [241] Tortop, N. (2007). Demir toksisitesinde alfa tokoferolün etkisi (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [242] Coşan, D. T., Aylin, D. A. L., Soyocak, A., Çolak, E., Çiçek, A., & Hülyam, Kurt (2017). Kadmiyum toksisitesi oluşturulan sıçanlarda tannik asitin, ağır metal giderimi ve bazı biyokimyasal değerler üzerine etkisinin araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 18(4), 146-153.
- [243] Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Girard M, Lugaresi A, Grammond P, Grand'Maison F, Oreja-Guevara C, Boz C, Hupperts R, Petersen T, Giuliani G, Iuliano G, Lechner-Scott J, Barnett M, Bergamaschi R, Van Pesch V, Amato MP, van Munster E, Fernandez-Bolanos R, Verheul F, Fiol M, Cristiano E, Slee M, Rio ME, Spitaleri D, Alroughani R, Gray O, Saladino ML, Flechter S, Herbert J, Cabrera-Gomez JA, Vella N, Paine M, Shaw C, Moore F, Vucic S, Savino A, Singhal B, Petkovska-Boskova T, Parratt J, Sirbu CA, Rozsa C, Liew D, Butzkueven H, Group MSS. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:1511-1522.
- [244] Akman-Demir, G. Multipl sklerozda FDA onaylı ilk oral ajan: fingolimod.
- [245] Atamer, A. K. (2011). Multipl sklerozda beklenen oral tedaviler/new oral treatments expected to be available for multiple sclerosis. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 48, 67.
- [246] Eraksoy, M. (2011). Düünden bugüne, multipl sklerozda hastalık sürecini kontrol eden tedaviler. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiyatri Arsivi*, 48.
- [247] Karabudak, R., Yüceyar, N., Balcı, B. P., & Bilge, N. (2021). Multipl sklerozda gebelik-doğum ve doğum sonrası dönemde hastaya yaklaşım. *Cinius Yayınları*.
- [248] Şişman Şahin, Ç. (2020). Multiple skleroz hastalarında serum nörofilaman hafif zincir düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi.

- [249] **İdiman, E.** Multipl skleroz tedavisinde gelişmeler.
- [250] **Dhib-Jalbut, S.** (2002). Multipl sklerozda interferonlar ve glatiramer asetatın etki mekanizmaları. *Nöroloji* , 58 (8 ek 4), S3-S9.
- [251] **La Mantia, L., Munari, LM ve Lovati, R.** (2010). Multipl skleroz için glatiramer asetat. *Cochrane Sistemik İncelemeler Veritabanı* , (5).
- [252] **Nedir, A. P.** Multipl sklerozda atak tedavisi. *Yayınevi/Publishing House*, 20.
- [253] **Sütlaş, N., Seleker, F., Yüceyar, N., Çelebi, A., Toğrol, E., Özcan, E., & Necioğlu, D.** Relapsing remitting multipl sklerozda hastalık seyrini değiştiren (ımt) tedaviler ve natalizumab. *Yayınevi/Publishing House*, 25.
- [254] **Erbay, Ö., & Usta Yeşilbalkan, Ö.** (2017). Multipl sklerozda ilaç tedavisine uyumu etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri*, 9(2).
- [255] **Erbay, Ö., Yeşilbalkan, Ö. U., & Karadakovan, A.** (2020). Multipl sklerozlu hastaların tedavi yönetimi ve hemşirelik yaklaşımları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 13(1), 30-40.
- [256] **Başkanı, A. D.** (2008). Multipl sklerozda devinime ilişkin kortikal potansiyeller.
- [257] **Taşkapılıoğlu, Ö., Kamacı Şener, D., Bahar Turan, A., Yurtoğulları, Ş., Tütüncü, A., Güllülü, S., ... & Faruk Turan, Ö.** (2012). Multipl skleroz tedavisinde mitoksantron kullanımı: bir kliniğin deneyimi. *Turkish Journal of Neurology/Türk Nöroloji Dergisi*, 18(2).
- [258] **Terzi, M., & Mk, Onar** (2009). Multipl sklerozda klinik ve demografik özellikler. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 21(4).
- [259] **Alaçam Köksal, S.** (2016). Huzursuz bacak sendromu (Willis ekbom hastalığı) ve serum hepsidin düzeyi ilişkisi.
- [260] **Erdal, Y.** (2019). Huzursuz bacaklar sendromu hastalarında otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi.
- [261] **Yıldız, C. Sayın Editör, 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısında uluslararası huzursuz bacak sendromu (HBS) çalışma grubu tarafından 2014'de düzenlenen tanı kriterleri esas alınmıştır. *Metodolojide yer alan 2012 yılı yazım*.
- [262] **Yevgi, R., & Demir, R.** (2014). Fingolimod tedavisi başlanan multipl skleroz hastalarında total oksidatif stres ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi.
- [263] **Aslankoç, R., Demirci, D., Ümmahan, İnan., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., ... & Yılmaz, B.** (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.

- [264] **Armağan, İ.** (2015). Metotreksat'ın karaciğer ve böbrekte neden olduğu hasarda oksidatif stresin rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(4).
- [265] **Engin, M. S.** (2007). Taflan (*Laurocerasus officinalis* Roem.) bitkisinin meyve, çekirdek ve yapraklarının mevsim değişikliğine göre antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi ve fenolik bileşik tayini (Master's thesis, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [266] **Kalkan, R., & Atlı, E. İ.** (2015). Geçmişten günümüze glioblastoma genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 3, 239-249.
- [267] **Yalçın, S. K., Bozdemir, M. T., & Özbaş, Z. Y.** (2010). Fermantasyon yolu ile sitrik asit üretiminde farklı substrat kaynaklarının kullanılma olanakları. *Gıda*, 35(2), 135-142.
- [268] **Yılmaz, Ö.** (2019). Farklı uçucu yağ kaynaklarının *Yarrowia lipolytica* suşlarının lipid üretim kapasitesine etkileri.
- [269] **Akyol, S.** (2020). Glioblastomadaki klinikopatolojik özelliklerin, ki-67 proliferasyon indeksi, İDF-1, EGFR, p53 mutasyonlarının prognozla ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.
- [270] **Leventerler, H., Ürünsak, İ. F., Yaşar, Ü., Çetin, M. T., & Dikmen, N.** (2017). Malate dehydrogenase/malic enzyme: is it another NADPH generating enzyme in human follicular fluid?. *Cukurova Medical Journal*, 42(3), 413-418.
- [271] **Vurmaz, A.** (2005). Etanol verilen ratlarda quercetin eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesi üzerine etkisi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [272] **Kurta, N., Bakana, N., & Bayraktutanb, Z.** Serum magnezyum düzeylerinin farklı metodlarla belirlenmesi.
- [273] **İnan, C. M.** (2021). Bazı besin öğelerinin sinir sistemi üzerine etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1).
- [274] **Güder, H.** (2009). Esansiyel hiperhidrozlu hastaların plazma ve eritrositlerinde eser elementler, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin değerlendirilmesi.
- [275] **Yılmaz, M. Z.** (2020). Multipl skleroz tanısı ile izlenen hastalarda kan ve saç numunelerindeki ağır metal düzeylerinin hastalık etyolojisindeki rolü.
- [276] **Ergün, F.** İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından magnezyum. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 26-33.
- [277] **Özata, M.** (2022). Magnezyumun iyileştirici gücü. *Efe Akademi Yayınları*.
- [278] **Malpuech-Brugère, C., Nowacki, W., Daveau, M., Gueux, E., Linard, C., Rock, E., ... & Rayssiguier, Y.** (2000). Sıçanlarda akut magnezyum eksikliğini

takiben inflamatuvar yanıt. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease , 1501 (2-3), 91-98.

- [279] **Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T.** Involvement of substance P, mast cells, TNF- α and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. J Oral Pathol Med 2002;31:175-80.
- [280] **Lawrence T.** The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009;1:a001651.
- [281] **Marshall JC.** Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Critical Care Med 2001; 29(7 Suppl):99-106.
- [282] **Suzuki-Kakisaka, H., Sugimoto, J., Tetarbe, M., Romani, AM, Ramirez Kitchen, CM, & Bernstein, HB** (2013). Magnezyum sülfat, yenidoğanlarda hücre içi magnezyumu azaltarak inflamatuvar sitokin salınımını artırır. Amerikan üreme immünolojisi dergisi , 70 (3), 213-220.
- [283] **Şermet, B. S.** (2013). Astrositlerin, fare beyni kesitlerinde ekstraselüler potasyum iyonlarını tamponlama fonksiyonlarının analizi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- [284] **Nuray, Can., Çakmak, V. A., Durmus, İ., Topbaş, M., Kazaz, Z., & Turan, O. E.** Heart rate variability and analysis of rhythm in patients with restless legs syndrome: A prospective case-control study. Archives of Clinical and Experimental Medicine, 6(3), 108-111.
- [285] **Bal, R., & Açar, E.** (2010). Sinir hücrelerinin voltaja duyarlı potasyum membran kanalları ve fonksiyonları. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 19(3).
- [286] **Çeçen, İ.** (2013). Multipl sistem hastalarında yaşam ve yaşam koşulları.
- [287] **Yıldız, G., Kayataş, M., & Candan, F.** (2011). Hiponatremi; güncel tanı ve tedavisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 20(2), 115-131.
- [288] **Yücel, N., Şahin, İ., Akgün, F. S., Köz, S., Berber, İ., & Özdemir, M. G.** (2012). Acil servise başvuran hastalarda hipernatremi.
- [289] **Sönmez, E.** (2010). Deneysel travmatik omurilik yaralanması modelinde minosiklinin nöroprotektif etkinliğinin araştırılması.
- [290] **Tunç Ata, M.** (2014). Deneysel travmatik beyin yaralanmasında eritropoietin ve kök hücrelerin etkisi (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [291] **Güvenal, A. B.** (2009). Kafa travması uygulanan sıçanlarda Na/K ATP az, Mg/Ca ATP az, NO düzeyleri, kan beyin bariyeri ve ödem üzerine eritropoietinin etkileri.

- [292] **Çalışkan, T.** (2012). Kafa travmalarında patofizyolojik mekanizmalar. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 4(1), 1-8.
- [293] **Kurul, S., & Gülmez, Ö.** (2007). Nöroproteksiyon ve nöron koruyucu ajanlar. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21(2), 119-129.
- [294] **Kırık, S.** (2014). Hipoksik iskemik ensefalopatiye maruz kalmış yenidoğan ratlarda likofelon'un nöroprotektif etkisi/The effect of the licofelone in newborn rats who exposed hypoxic ischemic encephalopathy.
- [295] **Hanalioğlu Khaniyev, Ş.** (2015). Fizyolojik uyarılarla kortikal yayılan depresyonun oluşturulması.
- [296] **Çetindağ Çiltaş, A.** (2019). Sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulmuş epilepsi modelinde alfa adrenerjik ve adenosin reseptörlerin epilepsi mekanizmaları üzerine etkilerinin araştırılması.
- [297] **Hu, W., Tian, C., Li, T., Yang, M., Hou, H., & Shu, Y.** (2009). Nav1'in farklı katkıları. 6 ve Nav1. 2'de aksiyon potansiyeli başlatma ve geri yayılım. Doğa sinirbilimi, 12 (8), 996-1002.
- [298] **Craner, MJ, Newcombe, J., Black, JA, Hartle, C., Cuzner, ML, & Waxman, SG** (2004). Multipl sklerozda nöronlardaki moleküler değişiklikler: Nav1'in değişmiş aksonal ifadesi. 2 ve Nav1. 6 sodyum kanalı ve Na⁺/Ca²⁺ değiştirici. Ulusal Bilimler Akademisi Bildirileri, 101 (21), 8168-8173.
- [299] **Tarazi, B.** (2019). Sıçan spinal kord hasarı modelinde izoalantolakton'un nöroinflamasyon üzerine etkilerinin incelenmesi.
- [300] **Rush, AM, Dib-Hajj, SD ve Waxman, SG** (2005). İki aksonal sodyum kanalının elektrofizyolojik özellikleri, Nav1. 2 ve Nav1. 6, fare spinal duyu nöronlarında ifade edilir. Fizyoloji Dergisi, 564 (3), 803-815.
- [301] **Spratt, PW, Alexander, RP, Ben-Shalom, R., Sahagun, A., Kyoung, H., Keeshen, CM, ... & Bender, KJ** (2021). Nav1'den paradoksal hipereksitabilite. Neokortikal piramidal hücrelerde 2 sodyum kanalı kaybı. Hücre raporları, 36 (5), 109483.
- [302] **Alfa, H. A.** (2019). Capparıs Ovata'dan izole edilen bileşiklerin in-vitro anti-enflamatuar etkilerinin araştırması (Master's thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [303] **Apaydın, A. S.** (2020). Deneysel siyatik sinir hasarı modelinde levotirasetam tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [304] **Dinç, O.** (2013). Deneysel omurilik yaralanmasında metilprednizolonun ve klopidoğrelın etkinliğinin karşılaştıırılması.

- [305] **Mustafa, E.** (2018). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 27(1), 1-17.
- [306] **Karabacak-Taşdemir, E., İnan, S. Y., & Şahin, A. S.** (2017). Ryanodin reseptörlerinin santral sinir sistemi üzerindeki rolleri. Pamukkale Tıp Dergisi, 10(1), 115-119.
- [307] **Çiçek, F., & Günay, İ.** (2016). Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.
- [308] **Çiçek, F., & Günay, İ.** (2016). Investigation of intracellular free Ca^{2+} concentration dynamics with fluorescence methods. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 25(3), 319-334.
- [309] **Kaya, G. B.** (2021). Absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda N-(P-amilsinnamoil) antranilik asitin hipokampal endoplazmik retikulum stresi ve kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerine nöroprotektif etkisinin araştırılması.
- [310] **Demirci, S.** (2011). Topiramet ve selenyumun pc12 hücrelerinde Ca^{+2} sinyali, oksidatif stres ve hücre canlılığı üzerine etkileri.
- [311] **Baykara, M.** (2012). Farklı hücre kültürlerinde gadolinyum ve gadolinyum şelatlarının hücre içi kalsiyum üzerine etkisinin araştırılması.
- [312] **Övey, İ. S.** (2013). Homosisteinin hipokampus kalsiyum sinyali, apoptozis, TRPV1 ve TRPM2 katyon kanalları üzerine etkileri (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [313] **Choi, BY, Jung, JW ve Suh, SW** (2017). Multipl skleroz patogeneğinde çinkonun ortaya çıkan rolü. Uluslararası moleküler bilimler dergisi, 18 (10), 2070.
- [314] **Bredholt, M. ve Frederiksen, JL** (2016). Multipl sklerozda çinko: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. ASN nöro, 8 (3), 1759091416651511.
- [315] **Levenson, CW ve Morris, D.** (2011). Çinko ve nöroenez: gelişimden yetişkinliğe yeni nöronlar yapmak. Beslenmedeki gelişmeler, 2 (2), 96-100.
- [316] **Matar, A., Jennani, S., Abdallah, H., Mohsen, N., & Borjac, J.** (2020). Lübnanlı multipl skleroz hastalarında serum demir ve çinko seviyeleri. Ağa Neurol Taiwanica, 29 (1), 5-11.
- [317] **Ersoy, İH, Köroğlu, BK, Varol, S., Ersoy, S., Varol, E., Aylak, F., & Tamer, MN** (2011). Kronik florozisli hastalarda serum bakır, çinko ve magnezyum seviyeleri. Biyolojik eser element araştırması, 143 (2), 619-624.
- [318] **Kumar, V., Kumar, A., Singh, K., Avasthi, K., & Kim, JJ** (2021). Çinkonun nörobiyolojisi ve nöroenezdeki rolü. Avrupa Beslenme Dergisi, 60 (1), 55-64.

- [319] Corniola, RS, Tassabehji, NM, Hare, J., Sharma, G., & Levenson, CW (2008). Çinko eksikliği, nöronal öncü hücre proliferasyonunu bozar ve p53 aracılı mekanizmalar yoluyla apoptozu indükler. *Beyin araştırması*, 1237, 52-61.
- [320] Güdücüoğlu, E. S. (2013). Artmış anion gap ve metabolik asidoz.
- [321] Acarkan, T. (2013). Latent asidoz. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, (17), 18-24.
- [322] İnangil, G., & Özkan, S. (2018). Asit-baz denge bozukluğu. *Yoğun Bakım Dergisi*, 12(1), 8-17.
- [323] Sayiner, S. (2017) Asit-Baz Dengesi.
- [324] Kahraman, E. (2014). Myokardial iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine rivaroksabanın etkileri.
- [325] Zümrütdal, A. (2013). Sıvı elektrolit tedavisinde temel prensipler/basic principles in liquid electrolyte treatment. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 13(2), 171.
- [326] Konukoğlu, D. (2007). Serbest radikaller ve önemleri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 1(4), 197-200.
- [327] Melis, Şen., Ay, U., Tüzün, E., & Küçükali, C. İ. (2017). Nörodejeneratif hastalıklarda DNA onarım mekanizmalarının rolü. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 47-58.
- [328] Kaymak, G., & Aydın, H. (2021). Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin rolü. *Osmangazi Tıp Dergisi*.
- [329] Aslan, S. N., & Karahalil, B. (2019). Oksidatif stres ve parkinson hastalığı.
- [330] Aktay, G., & Söylemezoğlu, T. (2001). Metalloiyoneinlerin toksikolojik önemi. *FABAD J. Pharm. Sc*, 26(4), 197-203.
- [331] Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- [332] Ohl, K., Tenbrock, K. ve Kipp, M. (2016). Multipl sklerozda oksidatif stres: merkezi ve periferik etki modu. *Deneyisel nöroloji*, 277, 58-67.
- [333] Akbay, H. İ., Huyut, Z., Çokluk, E., Alp, H. H., Batur, T., Şekeroğlu, M., & Bünyamin, Uçar. Farklı hastalık ön tanısı alan bireylerde bakır ve çinko düzeyleri. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 24-30.
- [334] Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.

- [335] **Williams, T., Zetterberg, H. ve Chataway, J.** (2021). Progresif multipl sklerozda nörofilamentler: sistematik bir derleme. *Nöroloji Dergisi*, 268 (9), 3212-3222.
- [336] **Zetterberg, H.** (2017). Multipl sklerozda mikrogial aktivasyon ve aksonal yaralanma için sıvı biyobelirteçleri. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136, 15-17.
- [337] **Lassmann, H.** (2005). Multipl skleroz patolojisi: patojenetik kavramların evrimi. *Beyin patolojisi*, 15 (3), 217-222.
- [338] **Lassmann, H., Brück, W. ve Lucchinetti, CF** (2007). Multipl sklerozun immünopatolojisi: genel bir bakış. *Beyin patolojisi*, 17 (2), 210-218.
- [339] **Lassmann H, van Horssen J.** Oksidatif stres ve multipl skleroz lezyonlarında nöronlar ve glia üzerindeki etkisi. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Mart;1862(3):506-10.
- [340] **Yağmur, E. N., Yıldız, N., Adıgüzel, S., Femir, B., Şenyer, S., Şen, M., ... & Küçükali, C. İ.** Nöronal plastisite ve nörodejeneratif hastalıklarda NF- κ B'nin Rolü. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 71-85.
- [341] **Çetin, F.** (2020). Multipl sklerozlu hastalarda sirtuin 7, SEMA 3A, SEMA 3F GEN ekspresyonlarının belirlenmesi.
- [342] **Vatandaşlar, E.** (2017). Akım sitometri tekniği ile yeni doğan fare beyininden bölgesel olarak izole edilmiş spesifik hücrelerin protein profillerinin incelenmesi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [343] **Castle, D., Wynford-Thomas, R., Loveless, S., Bentley, E., Howell, OW ve Tallantyre, EC** (2019). Multipl sklerozda klinik sonuçları tahmin etmek için biyobelirteçlerin kullanılması. *Pratik Nöroloji*, 19 (4), 342-349.
- [344] **Zhang, SY, Gui, LN, Liu, YY, Shi, S. ve Cheng, Y.** (2020). Multipl sklerozda oksidatif stres belirteç sapmaları: bir meta-analiz çalışması. *Sinirbilimde Sınırlar* 14, 823.
- [345] **Krajnc, N., Bsteh, G. ve Berger, T.** (2021). Klinik ve paraklinik biyobelirteçler ve sekonder progresif multipl skleroza dönüşümü değerlendirmek için sıkıntılar: sistematik bir inceleme. *Nörolojide Sınırlar* 12.
- [346] **Krajnc, N., Bsteh, G., Berger, T., Mares, J., & Hartung, HP** (2022). Nükseden Multipl Skleroz Tedavisinde Monoklonal Antikorlar: Gebelik, Aşılama ve Risk Yönetimine Vurgulanan Bir Genel Bakış. *Nöroterapötikler*, 1-21.
- [347] **Öztürk, H., & Abidin, İ.** (2021). Sinirbilim araştırmalarında taze beyin kesitleri: fizyolojik yöntemler, avantajları ve kullanım alanları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(3), 517-528.

EKLER

EK A: Genişletilmiş Engellilik Durum leği

EK B: Huzur Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

EK C: Huzursuz Bacaklar Sendromu şiddet Skalası



EK A

0 Normal nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin tümü sıfır puan)

1.0 Özürlülük yok, bir fonksiyonel sistemde minimal bulgu.

1.5 Özürlülük yok, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgu.

2.0 Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük.

2.5 İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük.

3.0 Bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç veya dört fonksiyonel sistemde hafif özürlülük, tam ambulatuar hasta.

3.5 Tam ambulatuar hasta, ancak bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki fonksiyonel sistemde 2 puan veya iki fonksiyonel sistemde 3 puan veya beş fonksiyonel sistemde 2 puan (diğerleri 0 veya 1 puan)

4.0 Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir fonksiyonel sistemde 4 puan özürlülük olmasına karşın (diğerleri 0 ya da 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma gereksinim duyabilir, genellikle bir fonksiyonel sistemde 4 puanlık ağır özürlülük (diğerler 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız veya dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Günlük aktivitelerini (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağır özürlülük, yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri, bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri.

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir, özürlülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için iki taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Fonksiyonel sistem eşdeğerleri, ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi.

7.0 Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde 4 puan ya da daha fazla, çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5 puan.

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri 4 puan bozukluk içeren birden fazla fonksiyonel sistem.

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, birçok işini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir.

8.5 Günün çoğunda yatağā bağımlıdır, kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir, bazı işlerini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir.

9.0 Yatağā bağı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri çoğ 4 puan ve üstü olan bileşimler.

9.5 Tümüyle yatağā bağı hasta, etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur, fonksiyonel sistem eşdeğerleri neredeyse tümü 4 puan ve üstünün bileşimleri.

10.0 MS'e bağı solunum yetmezliğı, koma veya durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu lm.



EK B

Temel tanı kriterleri	
1.	Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir
3.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar
4.	Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir, veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar
5.	Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler.
Destekleyici klinik özellikler	
1.	Aile öyküsü
2.	Dopaminerjik tedaviye yanıt
3.	Periyodik ekstremitte hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4.	Beklenen gündüz uyku halinin olmaması
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler	
a.	Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması
b.	Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşamı boyu en az beş epizodu olması
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler	
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duyu durumu üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.	
HBS: Huzursuz Bacak sendromu	

EK C

Tablo 2. Hastalık şiddet skalası

1. Bacak veya kollarınızdaki HBS şikayetleri hangi oranda oluyor?		6. Genel olarak HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif	1)	Hafif derecede
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
2. HBS nedeni ile hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?		7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli (haftada 6-7 gün)
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli (haftada 4-5 gün)
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede (haftada 1-3 gün)
1)	Hafif	1)	Hafif derecede (haftada 1 gün)
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
3. Hareket ettirmek HBS şikayetlerinizi ne oranda azaltıyor?		8. HBS şikayetlerinizin günlük ortalama ne şiddette oluyor?	
4)	Hiç rahatlatmıyor	4)	Çok şiddetli (24 saatte en az 8 saat)
3)	Hafif derecede rahatlatıyor	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede rahatlatıyor	2)	Orta derecede
1)	Tamamen/hemen hemen tamamen rahatlatıyor	1)	Hafif derecede
0)	HBS semptomu yok	0)	Hiç olmuyor
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?		9. HBS günlük aktivitelerinizi hangi şiddette etkiliyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli
3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif derecede	1)	Hafif
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
5. HBS nedeni ile gün içinde hangi şiddette yorgunluk veya uyku hali oluyor?		10. HBS semptomları ruhsal durumunuzu hangi şiddette etkiliyor?	
4)	Çok şiddetli	4)	Çok şiddetli

3)	Şiddetli	3)	Şiddetli
2)	Orta derecede	2)	Orta derecede
1)	Hafif derecede	1)	Hafif
0)	Hiç olmuyor	0)	Hiç olmuyor
HBS: Huzursuz Bacak sendromu			



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Şeyma AKÇİN

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2012-2017, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

12/2017 – 06/2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı – Prof. Dr. Akın İŞCAN / Gönüllü

Seminerler

15 MART 2016 SALI-Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi-‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Erken Dönem Müdahale Ve Erken Dönem Fizyoterapi Yaklaşımları ,Konuşmacı: Uzm. Fzt. Feride BİLİR

26 NİSAN 2016 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-İnme Sonrası Üst Ekstremité İyileşmesi Konuşmacı: Yrd. Doç. Dr. Burcu ERSÖZ HÜSEYİNSİNOĞLU

10 MAYIS 2016 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Tedavi İçin Yaratıcı Dans Konuşmacı: Uzm. Fzt. Demet TEKİN

07 HAZİRAN 2016 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Doğumsal Brakiyal Pleksus Paralizisinde Güncel Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları Konuşmacı: Yrd. Doç. Dr. Zeynep HOŞBAY

14 ŞUBAT 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Kadın Erkek Beyni Gerçekten Farklı Mıdır? Konuşmacı:Prof.Dr.B.Ufuk ŞAKUL

07 MART 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Tendon Rehabilitasyonunda Güncel Yaklaşımlar Konuşmacı:Yrd.Doç.Dr.Zeynep HOŞBAY

25 NİSAN 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Serebral Palsi’de AFO uygulaması ve Rehabilitasyonu Konuşmacı:Prof.Dr.Ekin AKALAN

09 MAYIS 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Fizyoterapi’de TeknoTerapi Uygulamaları Konuşmacı:Yrd.Doç.Dr.Devrim TARAĞÇI

23 MAYIS 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Uzay Terapi Konuşmacı: Uzm.Fzt.Uğur YILDIRIM

23 MAYIS 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- ‘Bir konu Bir konuk Seminerleri’-Uzay Terapi Konuşmacı: Uzm.Fzt. Büşra KEPENEK VAROL
20 Ekim 2017 SALI- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi- Spina Bifida Sempozyumu

Katılınan Kurs, Kongre ve Eğitimler

8 Nisan 2014- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi-Ulusal Fizyoterapistler Günü Sempozyumu
20 Ekim 2015- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi-Dünya Spina Bifida ve Hidrosefali Haftası Sempozyumu
14 Aralık 2016- İstanbul Arel Üniversitesi-Omurgana İyi Bak 2 Sempozyumu
20-22 Ekim 2017 İstanbul Harbiye Askeri Müzesi- Uluslararası Katılımlı 4. Pediatrik Rehabilitasyon Kongresi
18 Ekim 2017 İstanbul Harbiye Askeri Müzesi-Fizyoterapistler için Pediatrik Nöroloji/Prof.Dr. Mine ÇALIŞKAN
19 Ekim 2017 İstanbul Harbiye Askeri Müzesi-Riskli Bebeklerde Değerlendirme ve Fizyoterapi Prensipleri/Koen de Wulf,PT,MSc(Belçika), Prof.Dr. Mintaze Kerem GÜNEL
23-24 Aralık 2017 Prof. Dr. Gül BALTACI Kinezyo Bantlama Kursu / KT1 – KT2
26-28 Ocak 2018- Serebral Palsi’li Bireyler İçin Duyu Bütünleme Stratejileri Kursu-B1/Sense On Pediatric PT&OT
23-25 Şubat 2018- Prof. Dr. Hıfzı Özcan 7. Uluslararası Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi-Sözlü Sunum/Serebral Palsili Çocuklarda El Fonksiyonlarının Günlük Yaşam Aktiviteleri ile İlişkisi: Pilot Çalışma
25 Şubat 2018- Prof. Dr. Hıfzı Özcan 7. Uluslararası Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi-Pratiğe Yönelik CP ve Ortezleme Kursu/**Prof.Dr. Yavuz YAKUT**
28 Şubat 2018- Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi-VI. Dünya Nadir Hastalıklar Günü Sempozyumu-Poster Sunumu/Angelman Sendromlu Olguda Gelişimsel Bozukluk ve Uyku Problemleri
1-4 Mart 2018- 1. Ulusal Riskli Bebek Kongresi- Ankara
3-4 Mart 2018- Gelişimsel Nöroloji Kursu/Prof.Dr.Mijna HADDERS-ALGRA-Ankara
10-11 Mart 2018- Pediatrik Ortezlemede Değerlendirme ve Klinik Karar Verme Eğitimi/Prof.Dr. Yavuz YAKUT
4-7 Nisan 2019- 17. Ulusal Sinirbilim Kongresi- Trabzon
18-20 Nisan 2019- 7. Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi- Ankara
21-23 Kasım 2019 Çocuk Fizyoterapistleri Derneği 5. Pediatrik Rehabilitasyon Kongresi-Hacettepe Kültür Merkezi, Ankara

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler

Akçin Ş., Tanrıverdi M., “Serebral Palsili Çocuklarda El Fonksiyonlarının Günlük Yaşam Aktiviteleri ile İlişkisi: Pilot Çalışma”, Prof. Dr. Hıfzı Özcan 7. Uluslararası Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi, İstanbul, Türkiye, 23-25 Şubat 2018.

Akçin Ş., Kurt İ., Tanrıverdi M., “Görme Fonksiyonu Değerlendirmeleri ve Az Görenlere Yardım Cihazı Uygulamaları: Az Gören Rehabilitasyonu – Sistemik Literatür Taraması”, Uluslararası IV. Bobath/Nörogelişimsel Tedavi Kongresi, İstanbul, Türkiye, 2-3 Kasım 2018.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

Akçin Ş., Tanrıverdi M., İşcan A., “Angelman Sendromlu Olguda Nörogelişimsel Bozukluk ve Uyku Problemleri”, VI. Dünya Nadir Hastalıklar Günü Sempozyumu İstanbul, Türkiye, 28 Şubat 2018.

Akçin Ş., Tanrıverdi M., İşcan A., “Prematüre Bebek Gelişiminin Desteklenmesi: Beslenme/ "Supporting Premature Infant Development: Nutrition”, Çocuk Fizyoterapistleri Derneği 5. Pediatrik Rehabilitasyon Kongresi- Hacettepe Kültür Merkezi, Ankara, Türkiye, 21-23 Kasım 2019.

