



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**‘MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA MELATONİN DÜZEYİ
VE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ’**

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. DENİZ TUNCEL

DR. SABRİYE ÖZÇEKİÇ DEMİRHAN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ–2016

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Sabriye ÖZÇEKİÇ DEMİRHAN tarafından hazırlanan “Multiple Skleroz Hastalarında Melatonin Düzeyi ve Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Deniz TUNCEL
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 14/10/2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE	Nöroloji A.D. Başkanı	
Üye	Prof. Dr. Deniz TUNCEL	Nöroloji A.D. Öğr. Üyesi	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Yusuf İNANÇ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 14 / 10 / 2016

Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Gökçe'ye,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan, sabrıyla, anlayışlı ve pozitif yönde destekleyici tarzıyla tezimin tüm aşamalarında bana yol gösteren ve hiçbir yardımı esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof.Doç. Dr. Deniz Tuncel'e, Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olup, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yrd. Doç. Dr. Fatih Koçtürk'e ve Yrd. Doç. Dr. Yılmaz İnanç'a,

Tezimin temelini oluşturan biyokimyasal incelemede bana her zaman içtenlikle yardım eden Prof.Dr.Fatma İnanç Tolun'a

Sabırla ve özenle araştırmamın istatistiksel değerlendirmesi aşamasında değerli katkıları olan sayın hocam Doç.Dr.Selma Güler'e ve Yrd.Doç.Dr.Ayşegül Erdoğan

Uzmanlık eğitimim sayesinde tanışıp birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ramazan Şencan, Dr.Erdem Özyurt ve Dr.Songül Bavli'ye, bu süreçte yardımı ve emeği geçen tüm hemşire ve personellerimize,

Yanımda olmadığı zamanlarda bile varlığını ve desteğini hep hissettiğim, en sıkıntılı anlarımda yoluma ışık olan, ilgisi ve sabrıyla zor günlerimde yanımda olan en değerli varlığım sevgili eşim Özkan Demirhan'a,

Son olarak; beni sevgi ve sonsuz emekle yetiştiren,hayatımın her aşamasında yanımda olmalarından hep mutluluk ve güven duyduğum aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Sabriye ÖZÇEKİÇ DEMİRHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz	3
<u>2.1.1. Tanım.....</u>	<u>3</u>
<u>2.1.2. Epidemiyoloji.....</u>	<u>3</u>
<u>2.1.3. Etyoloji.....</u>	<u>3</u>
<u>2.1.4. Multipl sklerozun immünopatogenezi.....</u>	<u>6</u>
<u>2.1.5. Klinik</u>	<u>10</u>
<u>2.1.6. Klinik seyir</u>	<u>13</u>
<u>2.1.7. Multipl sklerozda tanı yöntemleri.....</u>	<u>15</u>
<u>2.1.8. Multipl sklerozda ayırıcı tanı.....</u>	<u>17</u>
<u>2.1.9. Multipl Sklerozda Tedavi</u>	<u>18</u>
<u>2.1.10. EDSS</u>	<u>21</u>
2.2. Melatonin.....	22
<u>2.2.1. Melatonin sentezi ve salınımı</u>	<u>22</u>
<u>2.2.2. Melatonin etki mekanizması</u>	<u>25</u>
<u>2.2.3. Melatoninin etkileri ve antioksidan özelliği.....</u>	<u>25</u>
2.3. Malonilaldehit (MDA)	29
2.4. GPx.....	30
2.5. Süperoksid Dismutaz (SOD)	30
2.6. Multiple Skleroz ve Melatonin	31

2.7. Multiple Skleroz ve Oksidatif Stress	32
3. GEREÇ Ve YÖNTEMLER.....	35
3.1. Gereç	35
<u>3.1.1. Olgu seçimi</u>	<u>35</u>
<u>3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması</u>	<u>35</u>
3.2. Yöntem	35
<u>3.2.1. SOD aktivitesinin ölçüm metodu</u>	<u>35</u>
<u>3.2.2. MDA aktivitesinin ölçüm metodu</u>	<u>36</u>
<u>3.2.3. GSH-Px aktivitesinin ölçüm metodu</u>	<u>36</u>
<u>3.2.4. Melatonin aktivitesinin ölçüm metodu</u>	<u>36</u>
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR.....	52

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo 1:</u> MS’de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar veya bulgular ve oranları (91)	12
<u>Tablo 2:</u> MS’de herhangi bir zamanda görülen semptomlar veya bulgular(92)	13
<u>Tablo 3:</u> MS de zamansal ve mekansal yayılım kriterleri	15
<u>Tablo 4:</u> McDonald Kriterleri 2010.....	16
<u>Tablo 5:</u> Multipl sklerozda ayırıcı tanı	18
<u>Tablo 6:</u> Pineal fonksiyonu artıran ve azaltan faktörler	25
<u>Tablo 7:</u> Melatoninin bazı biyolojik oluşumlar üzerine etkilerini açıklayan mekanizmalar (11).....	26
<u>Tablo 8:</u> Hasta ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.....	38
<u>Tablo 9:</u> Hasta grubunun MS tiplerinin dağılımı	39
<u>Tablo 10:</u> Hasta grubundaki MS hastalarının tanı alma süresi (yıl).....	39
<u>Tablo 11:</u> MS hastalarının tedavi için aldığı ilaçlar	39
<u>Tablo 12:</u> Hasta ve Kontrol gruplarında Melatonin, MDA, GPx, SOD’ın ortalama ve standart sapma değerleri	40
<u>Tablo 13:</u> MS hasta grubunda EDDS sonuçları	41
<u>Tablo 14:</u> MS tiplerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması	41
<u>Tablo 15:</u> MS hastalarının aldıkları tedaviye göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması.....	42
<u>Tablo 16:</u> Tanı alma süreleri ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Multiple Sklerozda immün paternler (68).....	8
Şekil 2: MS immünopatogenez (72).....	10
Şekil 3: Multipl skleroz klinik tipleri ve seyri.....	14
Şekil 4: Melatonin.....	22
Şekil 5: Karanlık/ aydınlık uyarı ile melatonin sentezinin düzenlenmesi (137)	23
Şekil 6: Melatonin sentezinin düzenlenmesi(138).....	23
Şekil 7: Melatoninin biyosentez yolağı.....	24
Şekil 8: Melatoninin Antioksidan Özellikleri (153).....	27
Şekil 9: Uyku düzeni.....	29

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet oranları</u>	38
<u>Grafik 2: Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki Melatonin, GPx, SOD ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması</u>	40
<u>Grafik 3: MS tiplerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması</u>	41
<u>Grafik 2: EDSS ve SOD korelasyon grafiği</u>	43
<u>Grafik 2: EDSS ve Melatonin korelasyon grafiği</u>	44

KISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
SOD	: Süperoksid Dismutaz
MDA	: Malonil aldehid
GPx	: Glutasyon peroksidaz
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
RR-MS	: Relapsing remitting Multiple Skleroz
SPMS	: Sekonder progresif multiple Skleroz
PPMS	: Primer progresif multiple Skleroz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
MSS	: Merkezi Sinir sistemi:
EBV	: Epstein barr virus
SVH	: Serebrovasküler hastalık
HTLV-1	: İnsan T lenfotropik virus
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
IL2RA	: İnterlökin 2 reseptör subünit alfa
IL7RA	: İnterlökin 7 reseptör subünit alfa
MBP	: Major basic protein
IFNGAMA	: İnterferon gama
DIS	: Dissemination in space
DIT	: Dissemination in time
NMO	: Nöromyelitis optika
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
GA	: Glatiramer asetat
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
JC	: John Cunningham virus
S1P1	: Sfingozin 1 fosfat 1

DHODH	: Dihidroorotat dehidrogenaz
DMF	: Dimetil fumarat
GI	: Gastrointestinal
Nrf-2	: Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör
APUD	: Amine Precursor Uptake Demanine
TPH	: Triptofan 5 hidroksilaz
AAAD	: Amino Aromatik Dekarboksilaz
SNAT	: Seratonin N asetil Transferaz
MEL	: Melatonin
AFMK	: N1-asetil N2 formil 5 metoksi knüramin
CAT	: Katalaz
NO	: Nitritoksid
MDSCs	: Myelin ilişkili glikoprotein
MOG	: Myelin oligodendrosit Glikoprotein

ÖZET

‘MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA MELATONİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ’

Giriş ve amaç: Multipl skleroz (MS) akson-nöronal hasar ve oksidatif stres ile karakterize santral sinir sisteminin immün aracılı inflamatuvar ve nörodejeneratif kronik bir hastalıdır. MS'in etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir (2). Epidemiyolojik datalar hem çevresel hem de genetik faktörlerin MS gelişiminde anahtar rol oynadığını gösterir (3,4,5). Son çalışmalar reaktif oksijen radikalleri ve oksidatif stres'in MS lezyonlarının oluşumunda ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Pineal bezden karanlıkta salgılanan melatonin hormonunun endokrin sistemin düzenlenmesi, immün fonksiyonların artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi pek çok fizyolojik işlevlerde rol aldığı, aynı zamanda güçlü bir antioksidan olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızın amacı MS hastalarında melatonin düzeyini ve oksidatif stresi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran MS tanısı alan 37 hasta alındı. Anamnezinde MS'i olmayan 26 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. Her iki gruptan venöz kan örnekleri bir gece açlık döneminden sonra sabah 08- 09 saatleri arasında jelli sarı biyokimya tüpüne alındı. Jelli tüp ile Melatonin, SOD, MDA ve GPx düzeyleri çalışıldı. MS ve kontrol grubu arasında Melatonin, SOD, MDA ve GPx düzeylerinin istatistiksel anlamlılığı araştırıldı.

Sonuçlar: Hasta ve sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı eşit ve dengeli biçimde sağlandıktan sonra Melatonin, SOD, MDA ve GPx düzeyleri karşılaştırıldı.

- Çalışmamızda hasta grubunda MDA kontrol grubuna göre yüksek, SOD değerleri düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.
- Hasta ve kontrol gruplarında Melatonin ve GPx değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.
- MS tiplerine, tanı alma sürelerine ve tedavi şekillerine göre Melatonin, SOD, MDA ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

- Çalışmamızda MS hastalarının tanı alma süresi ve tedavi şekilleri ile EDDS skoru arasındaki ilişki incelendi. EDDS ile tanı alma süresi (5 yıldan az ve ≥ 5 yıl üzeri) ve tedavi şekilleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- EDDS ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerleri arasında korelasyon incelenmiştir. Melatonin ve SOD'un EDDS arasında negatif korelasyon olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur



ABSTRACT

“EVALUATION OF MELATONIN LEVELS AND OXIDATIF STRESS İN MULTIPLE SCRELOSİS”

Introduction and aim: Multiple Sclerosis (MS) is a axonal injury and characterized by oxidative stres, immune-mediated inflammatory and neurodegenerative chronic disease of the central nervous system. MS in the pathogenesis is unknown exactly (2). Epidemiological datas indicate that both environmental and genetic factors play a key role in the development of MS (3,4,5). Recent studies, reactive oxygen radicals and oxidative stres have shown that contributes to the formation and progression of MS lesions. In the dark from the pineal gland secretion of the melatonin hormone has been reported that regulation of the endocrine system, enhancement of immune function, the set of smooth muscle tone and to be involved in many physiological functions such as the suppression of gonadal function, it is also a powerful antioxidant. The aim of our study is to assess the level of melatonin and oxidative stress in patients with MS.

Material and Method: This study included 37 patients diagnosed with MS that admitted to Kahramanmaras Sutcu Imam University Medicine Faculty Education Research Hospital The Neurology Clinic. No history of MS in 26 volunteers participated in the study as a control group. After a period of overnight fasting, venous blood samples from both groups were the gel yellow tube biochemistry from 8:00 to 9:00 in the morning hours. Melatonin, SOD, GPx and MDA levels were studied in the gel tube. Statistical significance of levels of MDA, melatonin, SOD and GPX were studied between patients with MS and control group.

Conclusion: After providing equal and balanced in a manner age and gender distribution of the healthy and patient control group, melatonin, SOD, GPx and MDA levels were compared.

* In our study, higher levels of MDA in patients from the control group, SOD has been found to be lower than the control group were statistically significant.

* Levels of melatonin and GPx is similar in case and control groups was not statistically significant.

* According to types, the diagnosis and treatment of MS; between melatonin, GPx, MDA and SOD levels were not statistically different.

*In our study, the correlation between EDSS score and take time to diagnosis and type of treatment of patients with MS was examined. There was no correlation between EDSS and take time to diagnosis (Less than 5 years and 5 years and over) and type of treatment. ($p>0,05$)

*The correlation was examined EDSS and levels of melatonin, GPx, MDA and SOD. There was a negative correlation between EDSS and levels of melatonin and SOD was found to be statistically significant.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminde; ak maddenin ön planda tutulduğu, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen, inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ile karakterize, fokal inflamatuvar-demiyelinizan kronik bir hastalıktır (1). MS'in etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Son yıllardaki çalışmalarla birçok otoimmün mekanizmaların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığı gösterilmiştir (2). Hastalığın genetik yatkınlık zemininde enfeksiyonlar ve çevresel etkenler ile tetiklenen otoimmün yanıtı sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir. MS plaklarının oluşumunda önemli olabilecek mekanizmalar; otoimmünite, genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, çevresel nedenler ve rastlantısal demiyelinizasyon olarak sıralanabilir (3,4).

MS patolojisinin de beyin ve spinal kordda primer demiyelinizan plaklar ve yaygın inflamatuvar süreç tanımlanır. Aktif lezyonlarda T hücreleri, makrofajlar ve mikroglia hücreleri, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin artmış olması lokal inflamasyonu desteklemektedir. Bu durum öncelikle demiyelinizasyon sonrasında aksonal hasara yol açmaktadır (5,6). Akson hasarı genellikle myelin hasarına sekonder olarak gelişir. Ancak primer akson hasarı sekonder demiyelinizasyon ve inflamasyonu tetikler (7). MS'in klinik belirtileri değişkendir ve klinik semptomlar motor, sensoriyel, serebellar, otonomik, görsel, beyin sapı bulguları, psikiyatrik ve kognitif bulgular gibi çok heterojen tabloyu içerir. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RR-MS), Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS), Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): Bening Multipl Skleroz (B-MS): Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS) gibi çeşitli formları vardır.

MS teşhisi için tek tanı testi yoktur. Tanıda klinik tablo, nörogörüntüleme, BOS analizi ve uyarılmış potansiyel çalışmaları baz alınır. BOS inflamatuvar belirteçler MS'li hastaların % 85 kadarında görülür (8).

Melatonin, pineal bezden karanlıkta salgılanan uyku, biyolojik ritim, üreme ve immünite gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesini sağlayan endojen bir hormondur (9,10). Melatoninin direkt, enzim aracılı ve prooksidan enzim aracılı 3 tip antioksidan etki mekanizması vardır. Melatonin hormonunun endokrin sistemin düzenlenmesi, immün fonksiyonların artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve

gonadal fonksiyonların baskılanması gibi pek çok fizyolojik işlevlerde rol aldığı, aynı zamanda güçlü bir antioksidan olduğu rapor edilmiştir (11).

Serbest oksijen radikalleri hücre içindeki proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer aminoasit kalıntılarını okside olarak yıkar, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (Gpx) ve malonilaldehit (MDA) enzim olan endojen antioksidanlardır.

Biz bu çalışmada MS hastalarında melatoninin düzeyini ve oksidatif stresi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS), en sık kronik nörolojik hastalıklardan biridir (12,13). Genç erişkinlerde önemli derecede nörolojik yeti kaybına sebep olan, merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın immün kökenli hastalığı olan MS, genç erişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın en sık nedenidir (14).

Multipl skleroz, MSS'de inflamasyon ve dejenerasyon ile giden primer olarak ak maddenin tutulduğu, korteks ve derin gri cevheri de etkileyen fokal inflamatuvar-demyelinizan plaklarla karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır.

2.1.2. Epidemiyoloji

MS genellikle 20-40 yaş arasında pik yapar, sıklığı çocuklukta düşüktür ancak 18 yaşından sonra artar. Kadınları erkeklere göre 2-5 yıl önce etkiler (15). Cinsiyet farkı çocuklarda daha yüksek iken, elli yaşın üstündeki insanlar eşit derecede hastalıktan etkilenmektedirler (16,17).

Batı ülkelerinde genel popülasyonun %0.1'inde görülürken (17), günümüzde 1.000.000'dan fazla insan MS den etkilenmiştir. MS görülme sıklığı, coğrafik ve etnik özelliklere bağlı olarak 5 – 200 /100.000'dir. Türkiye'de net olarak bilinmemekle birlikte 40 /100.000 civarında MS hastası olduğu tahmin edilse de tam prevalans bilinmemektedir (18,19,20).

50 yaş üzeri nadir görülür. Prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 400.000 ve dünyada yaklaşık iki milyonun üzerinde insanı etkilediği ve gelecekte bu oranın dünya çapında artacağı düşünülmektedir (21,22).

2.1.3. Etyoloji

MS etyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, MSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (23,24).

MS ile ilişkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerin başlıcaları şunlardır:

1. Coğrafi ve ırksal dağılım
2. Göç yaşı
3. Enlem, güneş ışınları ve ultraviole B (UVB)
4. D vitamini/diyet
5. Ebstein-Barr Virüsü ve diğer virüsler
6. Diğer enfeksiyon ajanları
7. Non-enfeksiyon ajanlar

1. Coğrafi ve ırksal dağılım: Yüksek enlem MS prevalans ve insidansında artış ile koreledir ancak bu durum geçen dekatlarda azalmaktadır (25,26,27). MS coğrafi olarak ekvatorlardan uzak bölgelerde daha yaygındır (28). Kuzey yarımküre de hastalığın daha yaygın olduğu görülmektedir. İskandinav ya da kuzey Avrupa bireyleri gibi bazı soylar da genetik yatkınlık vardır (29). Multipl skleroz, Avrupalılarda ve beyaz ırkta sık iken asya kökenlilerde ve siyahılarda daha nadir görülür (22).

2. Göç Yaşı: Çevresel risk faktörlerine maruz kalma zamanı MS riskinde kritik rol oynar. En kritik zaman dilimi çocukluk ve ergenlik dönemidir. Düşük ve yüksek risk bölgeleri arasında yapılan göç çalışmaları bunu göstermektedir (30). Onbeş yaşından önce göç edenler göç ettikleri ülkenin, onbeş yaşından sonra göç edenler ise doğdukları bölgenin risk oranlarını taşırlar (31,32). Multipl sklerozun, puberte öncesi yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç olması ile ılıman iklimlerde daha sık görülmesi, MS riskinin azalması, tam tersi bir göç olayında riskin artması, MS olgularının serum ya da beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda infeksiyöz ajanın yüksek seviyelerde tespit edilmiş olması çevresel faktörlerin MS etyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir (33).

3. Enlem, güneş ışınları ve ultraviole B (UVB) : MS'in coğrafi dağılımı ile ilgili en güçlü ilişki, etnik ve genetik faktörler dışlandığında güneş ışığı ve ultravioleye (UV) maruz kalmadır (31). Enlem ise güneş ışınlarındaki UVB düzeyi ve vitamin D düzeyi için en önemli belirleyicidir. Güneşe maruz kalmanın MS riskinin azalttığı düşünülmektedir. Bu tezinin mekanizması; UV'nin Th1 aracılı immün yanıtı azaltması ile açıklanır (34).

4. D vitamini/diyet: 1970'lerin sonlarında, MS gelişiminde etkili bir faktör olarak D vitamini ve güneş ışığı arasındaki ilişki öne sürülmüştür (35). Ek olarak MS hastalarında kontrol gruplarına göre vitamin D sirkülasyonu düşük seviyede gösterilmiştir (36). Çeşitli biyokimyasal ve beslenme yetersizlikleri MS gelişimi ve ilerlemesi bağlantılı olmuştur. Bulaşıcı olmayan çevresel faktörler arasında, D vitamini

düzeyleri, MS patogenezinde katkıda muhtemel bir faktör olarak araştırma çalışmalarında dikkat çekiyor. Güçlü bir bağışıklık düzenleyici olarak, D vitamini düzenleyici T sayısını ve aktivitesini etkiler (37).

Epidemiyolojik çalışmalar, ekvatora artan mesafenin, güneş ışığı süresi ve yoğunluğu ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir. Güneş ışığı MS riski ile azalmış ilişkisi vardır (38,39,40,41,42).

Aynı zamanda yüksek enlemlerde bulunan ancak D vitamini açısından zengin bir diyetle sahip popülasyonlar da, beklentilerin aksine azalmış MS sıklığı görülmüştür (43,44,45). Smolders ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2008), hem nüfus oranı hemde EDSS ile ölçülen sakatlık derecesi ile düşük serum D vitamini düzeylerinin ilişkili olduğu bulunmuştur. MS de D vitamini etkisinin altında yatan kesin moleküler mekanizmalar hala anlaşılmaz, ancak düşük D vitamini ve MS arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma tedavi ve / veya profilaktik ajan olarak yararlı rolü olduğunu savunurlar (46).

Çalışmalar D vitamini yüksek seviyelerinin bazı duyarlı hasta popülasyonlar da koruyucu faktör olduğunu öne sürerler (47). Güneş ışığına azalmış maruziyet nedeniyle oluşan düşük D vitamini düzeyleri bu bölgelerde MS'e karşı artan hassasiyete katkıda bulunan bir faktör olabilir (48,49,50). Artmış MS riski ile ilişkili spesifik bir diyet yoktur. Diyet faktörlerinin rolü karmaşık gibi görünüyor ve birden fazla diyet bileşenlerinin etkisi vardır. Bunlar; Vitamin A ve D, tuz, omega-3-doymamış yağ asidi, polifenol (51).

5. Epstein-Barr Virüsü ve diğer virüsler: EBV tüm dünyada yaygın olarak bulunur ve asemptomatik persistan bir enfeksiyona yol açar (48). Majör çevresel faktör olarak suçlanan virüsler için önerilen olası patogenezi, oligodendrosit hücre yüzeyi üzerinde ya da miyelin kılıf içinde yerleşme ve ardından çapraz reaksiyon oluşturma temelinde gerçekleşir. En çok çalışılan viral etkenler sitomegalovirüs, herpes simpleks, insan T hücreli lenfositik virüs (HTLV-1), kızamık, parainfluenza, paramyxovirüs, corona virüs, human herpes virüs 6, Epstein-Barr virüsüdür (52). Epstein-Barr virüsü MS riski ile ilişkili bir virüsdür. Hastalık riski seronegatif kişiler arasında son derece düşüktür. Ayrıca enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan bireyler olmayan bireylere göre MS riski daha yüksektir özellikle ergenlik sonra enfeksiyon geçiren bireylerde daha yüksektir (48).

Gelişmekte olan MS riski çocuklukta EBV enfeksiyon öyküsü olanlarda 15 kat ve ergenlikte ve daha sonrasında EBV ile enfekte olanlar arasında bu risk 30 kat daha fazladır (53).

6. Non-enfeksiyon ajanlar: Organik solventler, dental amalgam, fiziksel travma, psikolojik stres, diyetteki yağlar, antioksidanlar, yüksek eğitim düzeyi, sigara, östrojen, tetanoz toksoidi, antibiyotik ve antihistaminikler, yüksek ürik asit düzeyinin de MS gelişim riski üzerinde etkili olduğunu iddia eden çalışmalar vardır (48).

Sigara içimi MS riskini doza bağımlı şekilde artırır, ayrıca araştırmalar sigara ve hastalık şiddeti, ilerlemesi ve sekonder progresif MS'e dönüşüm riski arasındaki ilişkiyi göstermektedir (54). Sigaranın yanısıra vasküler komorbiditeler MS'de disabilitenin ilerleme riski ile ilişkilidir (55).

7.Genetik: MS kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilmez ancak genetik faktörlerin MS riskine katkıda bulunduğu bilinmektedir. MS 'de genel ailesel rekkürens oranı %20'dir. MS risk değişimi, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında (%0.3) birinci derece akrabalarda %2.77, 2.derece akrabalarda %1.02, 3.derece akrabalarda %0.88'dir (56). MS'in kalıtsal yönü MS hastası olan ikiz eşler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalardan en geniş kapsamlı olanında 35 monozigot ikiz çiftinden 12'sinde tanı doğrulanmıştır (%35). Buna karşın 49 dizigot ikiz çiftinden sadece 2'sinde tanı doğrulanmıştır (%4) (57). Ayrıca evlat edinilenler arasında artmış bir risk yoktur. Akrabalığın yanı sıra etkilenen aile üyesini cinsiyeti MS riskini etkilediği bilinmektedir (56,57).

MS'e genetik yatkınlık 6.kromozomun kısa koluna lokalize HLA ile ilişkilidir (6p21). Bu bölgedeki değişimler hastalık riski ve hastalığın seyri ile pozitif veya negatif olarak ilişkilidir (58 59).

Analiz çalışmalarında birkaç gen lokusu risk faktörü olarak ortaya konulmuştur, major histokompatibilite kompleksi (MHC) HLA DR15 / DQ6 en güçlü aleldir (60). Son zamanlarda, interlökin-2 reseptör alfa geninin aleller (IL2RA) ve interlökin-7 reseptör alfa geni (IL7RA) kalıtsal risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (61).

2.1.4. Multipl sklerozun immünopatogenezi

Multipl skleroz, MSS'nin inflamasyon, demyelinizasyon, akson hasarı ve akson kaybı ile karakterize otoimmün bir hastalığı olduğuna inanılmaktadır fakat immün cevabın antijen spesifitesi bilinmemektedir. RRMS'in ilk aşamalarında, hastalık

patolojisi primer demyelinizasyon ile karakterize ve beyaz madde de fokal inflamatuvar lezyonlar dominanttır.

MSS dışında aktive olan otoreaktif T hücreler kan beyin bariyerini aşar ve lokal antijen sunan hücreler olarak tekrar reaktif olurlar. Proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu mikrogliaları ve astrositleri uyarır, ek inflamatuvar hücreleri toplar ve plazma hücreleri tarafından üretilen antikorları indükler. Bu inflamatuvar süreç sonunda plak içinde doku hasarına yol açar (1). Paralel olarak remyelinizasyon mümkündür ve bir dereceye kadar hasarlı doku onarılabılır (62). MS plakları veya lezyonları ağırlıklı olarak beyin, omurilik beyaz cevherini ve optik siniri etkiler fakat aynı zamanda serebral kortekside içerebilir (63,64). Korteks hastalığın erken aşamalarında etkilenir. Bu kortikal inflamasyon varlığı, demyelinizasyon, nöronları içeren kortikal nörodejenerasyon, oligodendriogial hasar ve sonunda kortikal atrofi ile gözlenmiştir. Akson hasarı genellikle myelin hasarına sekonder olarak gelişir. Ancak primer akson hasarı sekonder demyelinizasyon ve inflamasyonu tetikler (7).

MS plakları aktif, kronik ve remyelinizasyon olarak histolojik açıdan sınıflandırılabilir. Aktif lezyonlar RRMS de yaygındır ve miyelin yıkımı (rölatif aksonal korunarak) makrofaj infiltrasyonu, reaktif astrositler ve perivasküler ve parankimal inflamasyon ile karakterizedir (65,66).

Kronik ya da inaktif plaklar progresif hastalığı olanlarda daha sık görülür ve daha geniş bir demiyelinasyon ile ilişkilidir. Belirgin aksonal hasarın olması, oligodendrositlerin kaybı, aktif inflamasyonun görece olmayışı ile karakterizedir (67,63,64).

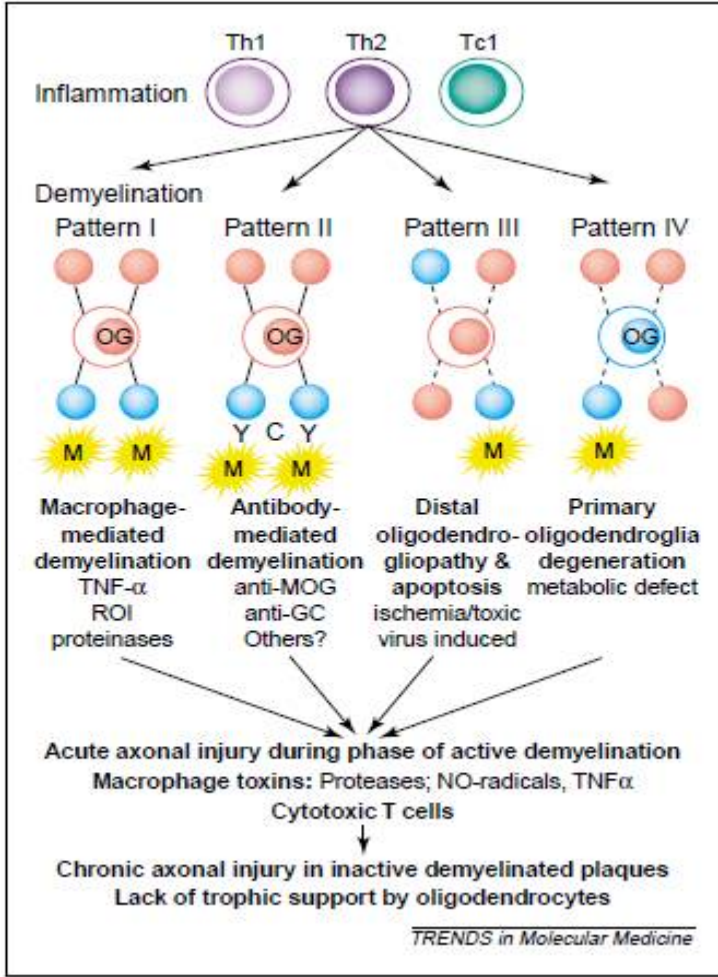
Lucchinetti ve arkadaşları aktif MS lezyonlarında dört ayrı immüнопатolojik patern tanımlamışlardır (Şekil-1).

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 plak, ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu



Şekil 1: Multiple Sklerozda immün paternler (68)

Buda MS hastaları arasında patolojik heterojeniteyi gösterir (69). Ancak, gözlenen patolojik heterojenlik MS hastalarının alt tiplerini dışlatmaz ve muhtemelen hastalığın evresi ile ilişkilidir(70).

MS gelişiminde belirsiz enfeksiyon ilk basamağı oluştursa da mutlaka ikincil bir faktör olarak otoimmün bir reaksiyonun etki ederek myelin hasarına ve en yoğun olarak aksonlar dahil tüm doku elemanlarının hasarına neden olurlar.

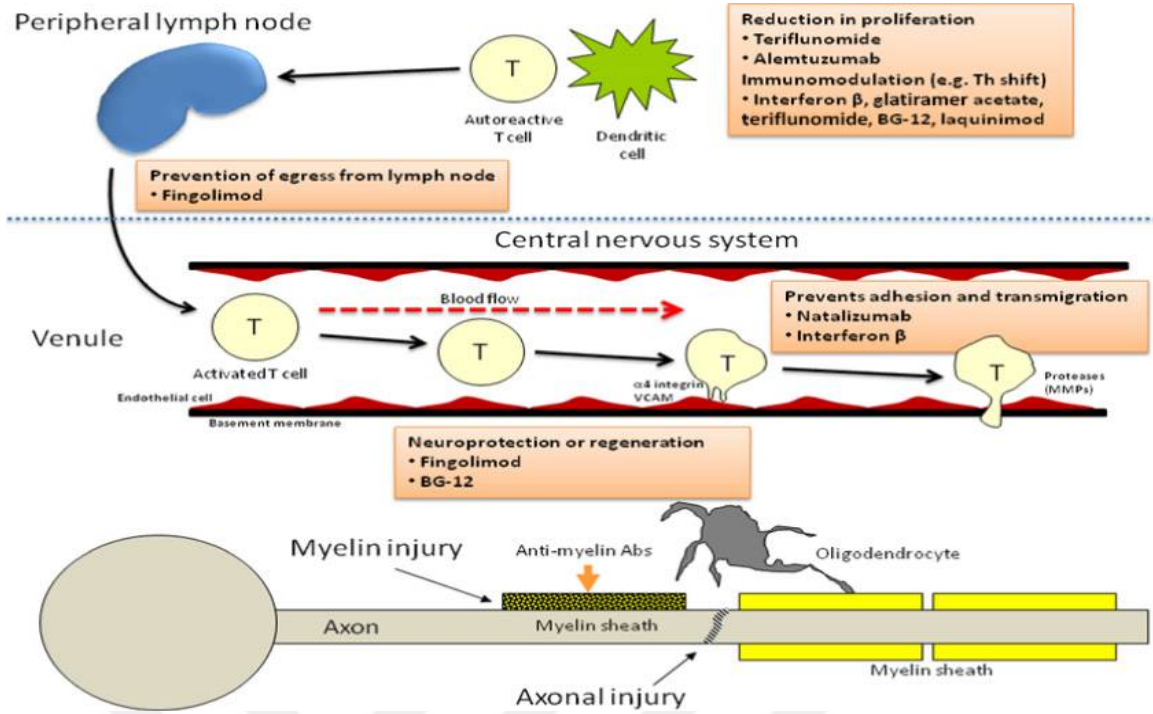
MS hastalarının hem serumunda hem beyin-omurilik sıvısında (BOS) belirli myelin proteinlerine karşı-örneğin myelin bazik protein (MBP)-lar saptanmıştır. Bu antikorlar hastalık şiddeti arttıkça MBP ve diğer myelin proteolipidlerine karşı reaktif olan T hücreleri ile birlikte artış göstermektedir. Santral sinir sisteminde viral enfeksiyonlar ile otoimmün reaksiyonların bağlantısını sağlayabilecek bir yol MSS hücreleri üzerinde otoantijenlerin anormal ekspresyonudur. R.T.Johnson pekçok farklı virüsün T hücrelerinin miyelin bazik proteinlerine karşı sensitize olduğunu göstermiştir.

Buda T lenfositinin hem virüste hemde myelin kılıfta ortak yapıyı tanıdığını gösterir. Buna "moleküler taklit" fenomeni denir.

MS plaklarının oluşumunda hücrel ve humoral immüitenin rolü tam olarak bilinmemektedir. Akut ve yineleyici MS'li hastalarda oluşan plaklarda immünglobulin birikimi mevcuttur ancak progresif MS'li hastalarda bu birikimler gözlenememiştir. Humoral immün sistemde hastalık sürecinde aktiftir çünkü bu hastaların BOS'unda B hücreleri tarafından üretilen oligoklonal immün protein antikorları vardır.

Ayrıca, MBP ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) tarafından aktive olan bazı T hücre alt grupları (CD41 Th2) B hücrelerini, oligoklonal bant sentezini, membran atak kompleksini, sitokin sentezini, interferon gama (IFN- γ) aktive eder ve böylece inflamatuvar süreç kan beyin bariyerini bozar ve hem oligodendroglial hücreler hemde aksonlar hasara uğrar. Makrofaj ve astrositler üzerinde bulunan major doku uygunluğu kompleksi sınıf II proliferasyonunu uyarma, B hücre ve makrofaj aktivasyonu ile sitokin salgılanma gibi birçok olayı başlattığı daha sonrasında da kan beyin bariyeri bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Yeterince yoğun inflamasyon myelin yıkımıyla sonuçlanır. MS hastalarında bir atağın hemen öncesinde hem yardımcı hem de süpresör T hücreleri sayısında veya baskılayıcı/yardımcı T hücre oranında azalma görülebilir.

Belirli T lenfosit alt gruplarının patojenik rolü ve bunların humoral immün cevabı düzenleyerek B lenfositler tarafından immünglobulin sentezi üzerine etkileri yer almaktadır. Bu olayda yardımcı T hücreleri MS plaklarında ve çevresindeki venüllerin etrafında bol miktarda perivasküler kılıflanma oluşturacak şekilde bulunur (71).



Şekil 2: MS immünopatogenez (72)

2.1.5. Klinik

MS'de serebral hemisferler, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde inflamasyon görülebileceğinden dolayı hastalığın klinik prezentasyonu son derece zengindir. MS'un ilk semptomu veya belirtisi herhangi bir nörolojik semptom ya da bulgu olabilir. Belirtiler günler içinde artar ve daha sonra 2 ila 6 hafta içerisinde düzelir. Bu düzelme bazı durumlarda tam olabileceği gibi bazen de sekelli olabilir (73).

Somatosensoryel Semptomlar: Bir dermatom boyunca gövdede bant şeklinde olabileceği gibi, bir ya da daha fazla ekstremitayı tutabilir veya belirli bir dermatoma ya da duyuusal homonkulusa uyum göstermeksizin atipik lokalizasyonlarda uyuşukluk, rahatsız edici duyular, yanma ya da karıncalanmalar olabilir. Tüm hastalık süresince %90 oranında duyuusal yakınmalar olur. MS hastalığı seyri boyunca sık görülen duyuusal şikayet olan L'hermitte işareti; Boyunun fleksiyona gelmesiyle gelişen ekstremiteler boyunca yayılan elektriklenme hissi olarak tanımlanır ve servikal medulla spinalisin posterior kolonunun tutulumuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (74).

En sık görülen duyuusal bulgular sırası ile vibrasyon duyusunda azalma, eklem pozisyon duyusunda azalma ve yüzeysel duyu kaybının olmasıdır (75,76).

Ağrı da tarif edebilirler. Ağrı genelde kroniktir ancak akut veya gelip geçici ağrılar da görülebilir. Ağrının özellikleri geceleri daha belirginleşmesi ve ısı

değişimlerinden etkilenmesidir (77).

Motor semptomlar: Kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlı olarak motor belirti ve bulgular ortaya çıkar. Güç kaybı genelde bacaklarda kollardan daha belirgindir (78). En sık asimetric monoparazi görülse de, monoparazi, tetraparazi, hemiparazi de görülür. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler diğer motor belirtilerdir (79).

Görsel Semptomlar: Bütün MS hastalarının yaklaşık %25'inde başlangıç belirtisi optik nörit atağıdır. Tipik olarak bir gözde birkaç gün içinde ortaya çıkan total veya parsiyel görme kaybı, ağrılı göz hareketi mevcuttur (70). Hastaların %70'inde unilateral, %30'unda bilateral başlangıç görülür. Parlak ışıpta görmede bozulmanın yanı sıra egzersiz ve sıcakla da yakınmalarda artma "Uhthoff fenomeni" adıyla bilinir. Görme alanı incelemesi makulayı ve kör noktayı içine alan (çeko-santral) skotom gösterir. Subklinik olgular da görsel uyarılmış potansiyel çalışmasında P100 dalga latansında uzama gözlenir (80,81).

Serebellar semptomlar: Serebellar semptomlar hastalık seyri boyunca hastaların yaklaşık %50'sinde görülür, başlangıç semptomu olarak daha nadir karşılaşılr. Yürüyüş ataksisi, intansiyonel tremor, dismetri, disdiadokokinezi, serebellar tipte dizartri de karşılaşılan bulgulardandır (82).

Beyin sapı semptomları: Nistagmus, vertigo, diplopi, dizartri beyin sapı bulguları arasında siktir. III, VI. ve nadiren IV. kranial sinirlerin tutulumu ile diplopi oluşur. İnternükleer oftalmopleji MS için oldukça tipik bir başka göz bulgusudur (83,84,85). MS'te seyrek görülen beyin sapı bulguları arasında, birbuçuk sendromu, disfaji, psödobulber palsi, fasial paralizi, işitme kaybı vardır (84).

Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar: MS hastalarının yaklaşık %60'ında değişik düzeylerde kognitif bozulmalar, ileri evre hastalarında demans görülebilir. Özellikle subkortikal lezyonların sorumlu olduğu dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözmede bozukluklar saptanabilmektedir. Depresyon MS hastalarında son derece siktir (86).

Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları : Hastalarda üriner disfonksiyon görülme oranı hastalığın başlangıç yıllarında %5 iken hastalık ilerledikçe, hastaların %80'inde çeşitli derecelerde üriner disfonksiyon görülmektedir. Üriner disfonksiyon yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir (87).

Nörolojik tutulumu ve psikiyatrik nedenlere bağı olarak seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülmektedir. Genellikle erektil disfonksiyon, libido azalması, ejakülasyon kusuru olabilmektedir (88).

Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel paroksizmal belirtiler (89) ve genellikle antikonvülzan tedaviye iyi yanıt veren çeşitli nöbetler olabilir (90).

Tablo 1: MS’de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar veya bulgular ve oranları (91)

SEMPTOM	ORAN(%)
Yorgunluk	%20
Optik nörit	%16
İnternükleer oftalmopleji	%17
Nistagmus	%20
Vertigo	%4-14
Yürüme bozukluğu	%18
Duyusal kayıp	%30-50
DTR’ de artma	%20
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	%10
Spastisite	%10
Mesane işlev bozukluğu	%3-10

Tablo 2: MS’de herhangi bir zamanda görülen semptomlar veya bulgular(92)

SEMPATOM	ORAN
Bilişsel değişiklikler	%70
Öfori	%10-60
Depresyon	%25-54
Yorgunluk	%80-90
Optik Nörit	%65
Optik Atrofi	%77
Retinal sinir kaybı	%80
Nistagmus	%85
Vertigo	%5-20
Dizartri	%50
Ekstremitte ataksisi	%50
Yürüyüş ve gövde ataksisi	%50-80
Duyusal kayıp	%90
Artmış DTR	%90
Alt ekstremitede güçsüzlük	%90
Spastisite	%90
Kramplar	%50
Amyotrofi	%50
Mesane işlev bozukluğu	%80
Seksüel işlev bozukluğu	kadın: % 50, erkek: % 75
Ekstansör ve fleksör spazmlar	%50

2.1.6. Klinik seyir

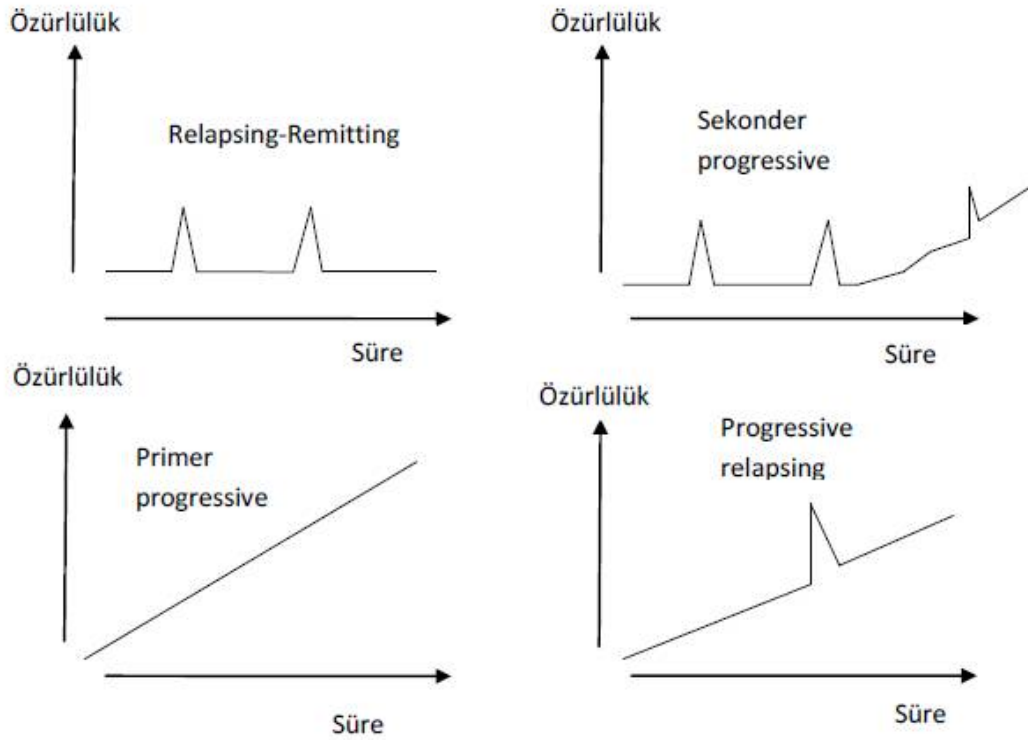
MS klinik seyri nöksler ve / veya hastalığın ilerlemesi ile karakterizedir. Relapslar ateş veya enfeksiyon yokluğunda 24 saatten fazla süren yeni oluşan nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Relapslar haftalar veya günler içinde tamamen iyileşebilir veya kalıcı residüel defisite yol açabilir. Hastalığın ilerlemesi en az 6 ay boyunca semptom ve bulguların sürekli kötüleşmesidir. Nökslerin tipik klinik bulguları optik nevrit (vakaların yaklaşık % 20'sinde ilk belirti), duyuşal defisit veya serebellar disfonksiyondur. Progresif seyir genellikle yürüyüş ataksi, parezi ve spastisite gibi spinal

semptomlar ile karakterize edilir (15). Engellilik yaygın olarak Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçek (EDSS) kullanılarak ölçülür (93).

Hastaların % 85'inde, nöks RRMS'e yol açan ilk klinik olaydır. Yaklaşık 19 yıl sonra (ortalama 40 yaşında) RRMS hastaların % 75'inde SPMS'e dönüşür. SPMS'de hastaların %40'ında eklenmiş relapslar ile klinik seyirde semptomların sürekli kötüleşmesi durumu vardır (15).

Hastaların % 15'inde, hastalık başlangıçtan beri ilerleyicidir (primer progresif MS PPMS). Ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Bu hastalar arasında, % 40 da eklenmiş relapslar vardır (Progresif-relapsing MS) (94).

Klinik semptomlar kortikospinal yolların bozulması ile olur ve hastalık seyri MS'in baştan ataklar ile formuna göre daha ciddidir. Örneğin, 6 EDSS skoru; tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir demektir.SPMS hastalarında 12,5 yılda , PPMS 7 yılda bu skora ulaşılır (15). Ancak, hastalık seyri birey için öngörülebilir değildir (95).



Şekil 3: Multipl skleroz klinik tipleri ve seyri

Halen geçerli olan terminoloji'ye göre MS 4 gruba ayrılmaktadır (Şekil 3).

1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (R-R MS) (yineleyici tip)
2. Primer Progresif Multipl Skleroz (PP MS)
3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SP MS)
4. Progresif Relapslı Multipl Skleroz (PR MS)

2.1.7. Multipl sklerozda tanı yöntemler

Multiple Sklerozda (MS) tek bir tanı testi yoktur ve genellikle klinik ile tanı konmaktadır. Nörogörüntüleme, bazı vakalarda beyin omurilik sıvısı çalışmaları (inflamatuvar işaret olan oligoklonal band aranması ve/veya IgG indeksi yüksekliği) ve uyarılmış potansiyel çalışmaları ile de tanı desteklenmektedir. BOS'da inflamatuvar işaretler MS'li vakaların %85 de bulunur (8). IgG indeksinin spesifitesi ve duyarlılığı oligoklonal banddan daha azdır (96). MS tanısı klinik ve MRG bulgularının kombinasyonu veya yalnızca klinik bulgular temel alınarak MS'in tipik MSS lezyonlarının zamansal ve mekansal yayılımının gösterilmesine dayanmaktadır.

Tablo 3: MS de zamansal ve mekansal yayılım kriterleri

KLİNİK İZOLE SENDROMDAN SONRA GELİŞEN MS İÇİN TANI KRİTERLERİ	
MEKANSAL YAYILIM	ZAMANSAL YAYILIM
Semptomatik beyin sapı ve omurilik lezyonları dışında 2 veya daha fazla özgül alanda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa ve omurilik) ≥ 1 lezyon	MRG ile takipte herhangi bir zamanda herhangi bir serebral veya spinal T2 lezyonu

Klinik ve yardımcı verileri içeren önerilmiş birkaç tanı kriteri vardır ve en yaygın kullanılanlardan biri McDonald kriterleridir. McDonald kriterleri ilk olarak 2001 yılında yayınlandı. 2005 yılında revize edildi. McDonald kriterleri 2010 yılında, MS tanısında spesifikliğı ve duyarlılığı artırmak ve MS'in erken tanısını koyabilmek için yeni bulgular ve ortak görüşe dayalı olarak Uluslararası Panel de ikinci kez revize edildi (97).

MRG kullanılarak tespit edilen DIS lezyonları tanıda kullanılır. MSS'in 4 bölgesinin 2'sinde en az 1 tane tipik MS düşündüren T2 lezyon olmalıdır. DIS için, spinal kord ve/veya beyin sapı semptomları olan hastalarda semptomatik lezyonlar dışlanmalıdır. MRG kullanılarak tespit edilen DIT lezyonları, herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olması veya takip MRG görüntülerinde yeni T2 ve/veya kontrast tutan lezyonların oluşumu olarak tanımlanır. Bu nedenle en erken RRMS tanısı tek MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların gösterilmesi ve

tek bir klinik atak sonrası konabilir. PPMS tanısı için; 1 yıl hastalığın ilerlemesi ve aşağıdaki 3 kriterden 2'sinden fazlasının olmasıdır.

1) Beyinde DIS için MS 'in karakteristik bölgelerinde(periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) ≥ 1 T2 lezyon olmalıdır.

2) Spinal kordda DIS için ≥ 2 T2 lezyon olmasıdır.

3) Anormal BOS bulgusu(Yüksek IgG indeksin ve /veya oligoklonal band bulunması)

Genel olarak en az 1 klinik atak nörolojik muayene bulguları, görsel uyarılmış potansiyeller veya klinik bulgular ile uyumlu MRG ile doğrulanmış olmalıdır. Dahası alternatif tanıları dışlamak kriterleri uygularken zorunludur. Ayrıca, MRG yanısıra LP, kan testleri ve görsel uyarılmış potansiyeller kullanılarak klinik semptom ve bulguların doğru yorumlanması diğer tanıları dışlamada önemlidir.

Tablo 4: McDonald Kriterleri 2010

KLİNİK BULGU	MS TANISI İÇİN EK BİLGİ
* ≥ 2 atak, ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu VEYA *Daha önceki atak bulgusu+ 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Gerek yok
* ≥ 2 atak,1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekansal yayılım *MR'da MS için tipik 4 alandan en az 2'sinde $\geq T2$ lezyonu -periventriküler -jukstakortikal -infratentoryal -spinal kord VEYA *Farklı bölgeyi tutan yeni bir atak beklenmesi

1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Zamanda yayılım *Herhangi bir zamanda asemptomatik godolinyum tutan ve tutmayan bir lezyon VEYA *Takip MR'da yeni T2/godolinyum tutan lezyon VEYA *İkinci klinik atağı beklemek
1 atak ve 1 lezyona ait objektif klinik bulgu (KİS)	*Mekanda ve zamanda yayılım VEYA *İkinci klinik atağı beklemek
Progresif seyreden MS için Kriterler	*1 yıllık progresyon ve aşağıdakilerden en az 2 kriterin varlığı 1.Kranial MR'da en az 1 alanda ≥ 1 T2 lezyonu+ 2.Spinal kord MR'da ≥ 2 T2 spinal kord lezyonu+ 3.Anormal BOS + Godolinyum tutulumu şart değil

2.1.8. Multipl sklerozda ayırıcı tanı

MS SSS'nin kronik bir hastalığıdır. Tanı koyma zordur. Bu süreçte duyuşal semptom belirtilerini, şikayetlerini tarif edemeyen bireyler yanlışlıkla psikiyatrik tanılar alabilir. Semptom ve bulguların SSS de tek bölgeye lokalize olduğu durumlarda kesin tanıdan önce yardımcı tanıya yönelenmelidir. Ancak hastalık monofazik ve tek bir bölgede de görülebilir ve yanlışlıkla kitle, infeksiyon, vasküler olay tanısı da alabilir. Progresif kötüleşmenin olduğu durumlarda da infeksiyon, kord basısı, arteriovenöz malformasyon gibi tanılar alabilir (98,99).

Beyin MR görüntülemelerinde nonspesifik T2 lezyonlar olup MS olarak değerlendirilen hastalar en sık karşılaşılan sorundur. Bu nonspesifik lezyonlar genel popülasyonda yaygındır ve tanıda önem kazanmaktadır. Bu noktada klinik ilişki ve MR bulgularının MS için tipik olup olmadığına dikkat edilmelidir (100).

Tablo 5: Multipl sklerozda ayırıcı tanı

MS AYIRICI TANISI
Optik nörit/nöropati İnflamatuvar, nöromyelitis optika spektrum hastalığı (NMO) genetik, iskemik
Myelit/myelopati- İnflamatuvar demiyelinizan-idiopatik, postviral, aşı sonrası NMO spektrum hastalığı, Otoimmün -SLE(sistemik lupus eritematoz), antifosfolipid sendromu, diğer sistemik otoimmün hastalıklar Enfeksiyonlar-(Lyme hastalığı, HIV, viral ve diğerleri) İskemik/vasküler Diğerleri; beslenme
Beyin sapı sendromu; İnme, tümör, vaskülitler
Serebral beyaz cevher lezyonları Küçük damar hastalığı, Migren, Primer MSS vaskülit, Sarkoidoz, CADASIL(Serebral otozomal dominant arteriyopati ile birliktr lökoensefalopati ve subkortikal infarktlar

2.1.9.Multipl Sklerozda Tedavi

MS yönetimi hastalığın seyrini değiştirebilen immünomodülatör tedavi ve yorgunluk, ağrı, spastisite, mesane disfonksiyonu gibi spesifik belirtilere yönelik semptomatik yaklaşımı içerir. Kortikosteroidler (metilprednizolon) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) anti-enflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici etkileri vardır ve tipik olarak iyileşmeyi hızlandırmak için akut atak tedavisinde kullanılır (101).

İmmünomodülatuar Tedaviler

Son yirmi yılda MS tedavisinde en önemli gelişme immunmodülatör ilaçların gelişimidir. İlk immünomodülatör ilaç 1993 yılında interferon beta-1b olmuştur, daha sonra farklı etki mekanizması ile çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Şu anda MS tedavisi için onaylanmış 12 ilaç bulunmaktadır. 3 tanesi oral ilaç, 3'ü infüzyon bazlı ve 6 tanesi enjeksiyondur. MS tedavisinde kullanılan immünomodülatör tedavinin etki mekanizması otoreaktif lenfosit aracılı immün yanıtı baskılamaktır. Bunların çoğu inflamatuvar olayın primer rol oynadığı RRMS'de etkilidir (102,103,104).

Bu tedavilerin amacı özür lülüğün ilerlemesini yavaşlatmak ve MRG lezyonlarının sayısını ve relaps sıklığını azaltmaktır. Bu ajanların çoğu RRMS ve klinik izole sendromu olan hastalarda iyi etki gösterir, ancak progresif MS'lilerde yararı şüphelidir (105).

BETA-İTERFERON: İnterferonlar(IFN) viral ve bakteriyel ajanlara karşı immün yanıtta yer alan endojen proteinlerdir. MS tedavisi için geliştirilen birinci sınıf hastalık modifiye edici ajandır. Beta-interferonun birden çok etkisi bulunur; Kan beyin bariyerini stabilize eder böylece MSS içine T hücre girişini sınırlar, T ve B hücre fonksiyonlarını modüle eder ve sitokin salınımını değiştirir (106,107,108). IFN-b birkaç farklı preparatı vardır. Hem beta interferon 1a (IFN-b1a) hemde interferon 1b (IFN-b1b) benzer etkinlik göstermiştir. RRMS ve KİS olan hastaların tedavisinde ilk basamak ilaç olarak kabul edilmiştir (100). Beta-IFN 1b ile 2 farklı deneme seconder progresif MS'de çelişkili sonuçlar gösterse de, nüksleri devam eden hastalarda endike olabilir (109).

Beta-interferon yan etkileri; grip benzeri semptomlar, depresyon, karaciğer enzim yüksekliği, tiroid anormallikleri, lökopeni, anemi ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlardır (103).

GLATİRAMER ASETAT (GA): Glatiramer asetat (GA) veya copolimer 1,4 aminoasitin sentetik kompleksidir. Myelin bazık proteini (MBP) taklit eder. MBP T hücreleri tarafından hedeflenmiş otoantijenlerden biridir. MBP'e yapısal benzerliği nedeniyle GA myelin reaktif T hücrelerinin oluşumunu ve GA-spesifik düzenleyici T hücre timinin ekspresyonunu ve Th2 antiinflamatuvar sitokin üretimini bloke eder (110,1103,111,106,112).

GA'nın MRG lezyonları ve relaps hızını azaltması açısından klinik etkisi IFN-b'e benzer ancak GA sakatlığın ilerlemesindeki etkisi sınırlıdır (103,113). Günlük 20 mg sc kullanılmaktadır. Yan etki profili IFN beta'ya göre daha olumludur. Yan etkileri; lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu, enjeksiyon sonrası reaksiyon (kızarma, çarpıntı, nefes darlığı) ve nadiren uzun kullanımda görünen lipoatrofidir.

NATALİZUMAB: Lökosit yüzeyindeki $\alpha 4$ integrine karşı bir monoklonal antikordur (114). Relaps hızını ve dizabilite progresyonunu azaltmada güçlü etkisi 2 fazlı 3 çalışmada gösterilmiştir (115,116). Natalizumab'ın en büyük güvenlik endişesi progresif multifokal lökoensefalopati (PML)dir. PML, JC virüs reaktivasyonu ile olan ciddi potansiyel ölümcül fırsatçı beyin enfeksiyonudur (117). 2014 aralık itibariyle 514 PML vakası natalizumab kullanımı sonrası dünya çapında raporlanmıştır (TYSABRI, natalizumab 2014). Natalizumab kullanan MS hastalarında PML genel riski 3.78/1000,2

yıldan fazla kullanan, immünsüpresif tedavi alma öyküsü olan ve JC virüs antikoru pozitif olan hastalar arasında bu risk 13/1000'dir (118).

PML riski nedeniyle natalizumabın şimdi daha sınırlı kullanılmaktadır. Birinci basamak ilaçları tolere edemeyen hastalarda ikinci kuşak ilaç olarak kullanılmaktadır. Haziran 2006'da ABD'de "diğer tedavileri tolere edemeyen ya da yeterli yanıt vermeyen RRMS vakaları" için, Avrupa'da ise "interferon-β ile yeterli tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi devam eden ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda" monoterapi tedavi olarak natalizumabın kullanımı onaylanmıştır.

MİTOKSANTRON: Mitoksantron sentetik antineoplastik bir ajandır. Mitoksantronun T ve B lenfositlerinin ve makrofaj proliferasyonunun baskılanması gibi immünomodülatör etkileri de vardır. Mitoksantron kötüleşen RRMS ve sekonder progresif MS hastalarında özürülüğü ve relaps sıklığını azaltmada endikedir ancak kullanımı doz ilişkili kardiyotoksisite ve tedavi ilişkili lösemi riski nedeniyle sınırlıdır (119).

Oral tedaviler

3 yeni oral ilaç son zamanlarda RRMS tedavisinde kullanılmaktadır; fingolimod, teriflunomid ve dimetilfumarat. Bu ilaçların çeşitli faz3 çalışmalarda enjektabl tedavilere kıyasla relaps oranını azaltma, MRG lezyonlarını azaltma ve hastalık progresyonunu yavaşlatmada biraz daha iyi etkisi olduğu bulunmuştur. Fingolimod sfingosin-1-fosfat reseptör (S1P1) modülatörü ve MS tedavisi için onay almış ilk oral ilaçtır. T hücreleri üzerindeki S1P1öçünü önler ve böylece MSS girişlerini sınırlar (120,121).

Fingolimod'un potansiyel yan etkileri; ilk doz bradikardi, atriyoventriküler blok, herpes virüs enfeksiyonu, makula ödemi, kan basıncı yükselmesi ve raporlanmış PML vakalarıdır (122,123,124,125). Fingolimod kullanımına bağlı 3 PML vakası bulunmaktadır. Bunların 2'sinde önceden immünsüpresif ajan kullanımı mevcuttur ve PML buna bağlıdır ancak 3. vakada tipik olarak süpresif ajan kullanımı olmayıp, 4 yıl fingolimod kullanımı sonrası PML gelişmiştir (125). 2011 Aralık ayında fingolimodun ilk dozu alımı sonrası 24 saat içinde ani şüpheli kardiyak ölüm 1 vaka olarak bildirilmiştir (126).

Hatta direk ilişki bulunmadı ancak FDA ilk doz için yeni izleme kuralları yayınladı. İlaç kalp hastalığı olanlar, inme geçirenler ve antiaritmik ilaç kullananlarda kontraendikedir. Teriflunomid leflunomid'in aktif metabolitidir ve dihidro-orotat dehidrojenaz (DHODH) inhibitörüdür. DHODH hızlı bölünen hücrelerde primidinin

denova sentezine müdahale eder (127). MS'de antiinflamatuvar etkisinin, çoğalan T ve B lenfositlerinin aktivitesini azalttığı yönünde düşünülmektedir. Önerilen doz da alınıp absorpsiyonu olduktan sonra hızla leflunamide dönüşür. Teriflunamid'in kısa vadeli yan etkisi nispeten hafiftir ve saç dökülmesi, baş ağrısı, ishal ve karaciğer enzimlerinin yükselmesidir (128). Lenfosit ve nötrofil sayısında azalma, kan basıncında artış ve tek vakada görülen latent tüberküloz raporlanan diğer yan etkilerdir (128,129). Teriflunomid kullanımı olan birkaç olumlu gebelik olsada hala teratojenite konusunda büyük endişe vardır.

Dimetilfumarat (DMF) ve BG 12 MS tedavisi için onaylanmış en son oral ilaçtır. Fumarik asit esterleri 1990'lardan bu yana sedef hastalığında kullanılırken BG12 GI tolerasyonu amaçlı geliştirilmiş, DMF'in enterik kaplı formülasyonudur. Aorta, koroner arter ve büyük arterlerde meydana gelir ve ilerlemiş "aterosklerozun" Oral alım sonrası kısa süre sonra monometil fumarat'a hidroliz olur. DMF'in etki mekanizması, nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf-2) aktivasyonu aracılığı ile proinflamatuvar yolları inhibe etmektir (130). DMF'in en sık görülen yan etkisi bulantı, diyare, karın ağrısı ve gıda alımı ile oluşan kızarmadır (128,129). Faz 3 çalışmalarında artmış enfeksiyon riski gösterilmese de lenfopeni gözlenmektedir (131,132). Belirgin lenfopenisi olan uzun süredir sedef hastalığı nedeniyle fumarik asit esteri kullanan birkaç vakada PML raporlanmıştır (133,134).

Şuan da oral ilaçlar erken ve orta derece hastalığı olanlarda tolerasyonun kötü olması, ciddi yan etkilerinin olması ve güvenlik profillerini dar olması ile ikinci basamak tedavilerdir. Oral ilaçların ana güvenlik endişesi uzun süreli immüsupresyon nedeniyle ciddi enfeksiyon ve malignite riskini artırmalarıdır.

2.1.10. EDSS

Pek çok kısıtlılığa rağmen MS uzmanları tarafından özürülük düzeyinin gerek klinik gerekse izlemde popüler olarak kullanılan ölçek Krutzke tarafından geliştirilmiştir. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürülük skalasıdır. Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3'ün altı puan alan hastalar minimal özürülük sahibi olarak kabul edilirler. EDSS 6'da yürümek için tek yanlı desteğe, 6.5'ta iki yanlı desteğe gereksinim gösterirler, 7'de ise tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. EDSS 10 MS'e bağılı ölümdür

EDSS Ölçeği:

0. Normal nörolojik bulgular

1. Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

2. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlülük

3. Yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlülük mevcuttur

4. En az 500 metre yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlülük mevcuttur

5. En az 200 metre yardımsız yürüyebilir, fakat özürlülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir

6. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar

7. Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir

8. Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir

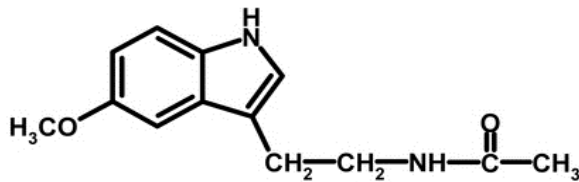
9. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil, fakat yiyebilir ve konuşabilir

10. MS nedeniyle ölüm (135)

2.2. Melatonin

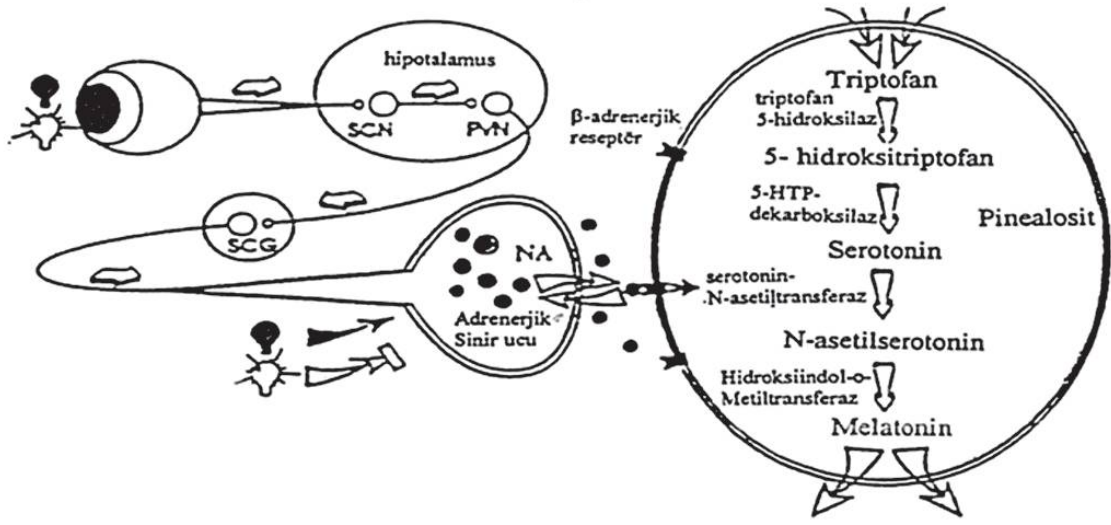
2.2.1. Melatonin sentezi ve salınımı

N-Asetil-5-metoksitriptamin(melatonin) bir metoksiindoldür

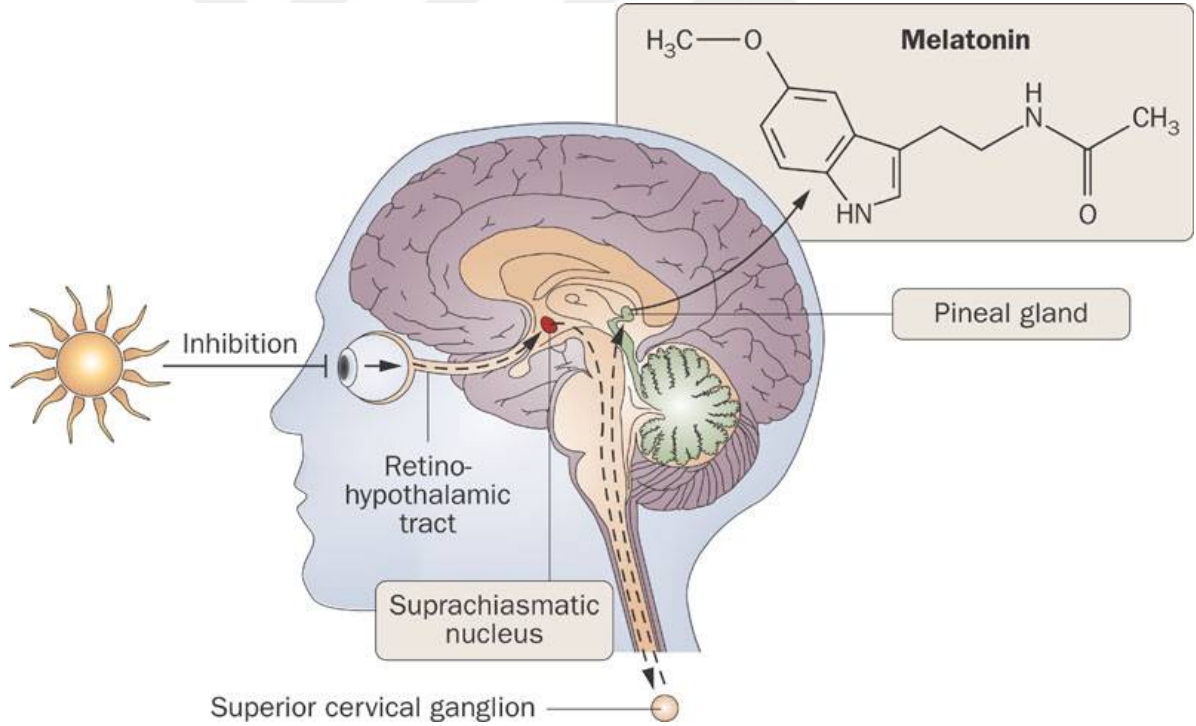


Şekil 4: Melatonin

Geceleri pineal bez tarafından üretilir. Gece pineal bezin melatonin üretimine norepinefrin aracılık eder. Melatonin güçlü sirkadyen ritm düzenleyicisidir (136).



Şekil 5: Karanlık/ aydınlık uyarı ile melatonin sentezinin düzenlenmesi (137)



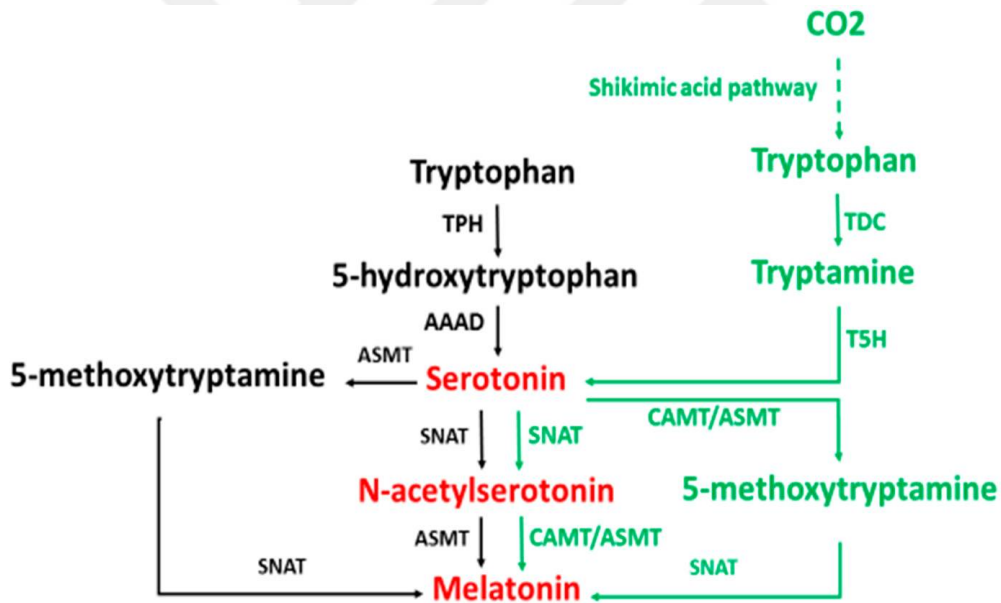
Şekil 6: Melatonin sentezinin düzenlenmesi(138)

Endojen melatonin pineal bez tarafından üretilse de; diffüz nöroendokrin sistemin parçası olan APUD (Amine Precursor Uptake Deamin), gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücreleri, solunum yollarında, KC, böbrek, timus, tiroid bezi, mast hücreleri gibi nöroendokrin olmayan hücrelerde ve eozinofilik lökositlerde de

üretir (139 ,140).

Melatonin salgılanmasında karanlık-ışık döngüsü ve hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdeğin düzenleyici rolü vardır (141,142). Melatonin sentezi ile ilgili çalışmaların çoğu özellikle memeliler olmak üzere omurgalılarda yapılmıştır. Karanlık sinir uçlarından nöradrenalin salgısını artırır, nöradrenalin pinealositlerdeki beta adrenerjik reseptörü uyarması ile adenilat siklaz aktive olur, böylece cAMP oluşur. Oluşan cAMP N asetil tansferazı aktive eder (143).

Pineal hücrelerde triptofana, triptofan-5-hidroksilaz (TPH) enzimi ile-OH grubu eklenir. 5-OH-triptofan molekülü oluşur. 5-OH-triptofan, asit L-aminoaromatik dekarboksilaz (AAAD) enzimi ile serotonine çevirilir. Serotonine karanlıkta serotonin-N-asetil transferaz(SNAT) ve norepinefrin aracılığı ile asetil grubu eklenerek N-asetil serotonine döner. N-asetil serotonine hidroksiindol-O-metiltransferaz enzimi ile metil grubu eklenerek melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) oluşur (144,145).



Şekil 7: Melatoninin biyosentez yolağı

Pineal bezde oluşan melatonin oluşur oluşmaz kana geçer (146). Melatonin kanda plazma proteinlerine bağlanır. Albumine bağlanması idrar ile atılımını sınırlar. Melatonin karaciğerde metabolize olur (147). Melatonin sentezi ile karşılaştırıldığında melatoninin metabolizması daha az anlaşılmıştır. Yıllarca 6-hidroksi melatoninin melatoninin tek önemli metaboliti olduğuna inanılırdı ve böylece tüm çalışmalar onun üzerine odaklanmıştı. Aslında melatoninin metabolizması oldukça kompleks bir süreçtir ve 6- hidroksimelatonin onun metabolitlerinden sadece biridir. Melatonin enzimatik,

psödo-enzimatik ve NOS, ROS ile etkileşim yoluyla metabolize olur (148).

Melatonin insan ve memelilerde G protein bağlı MT1 ve MT2 isimli iki farklı reseptörü bulunmuştur. MT1 hipotalamusun suprakiazmatik nukleusunda ve hipofizin pars tubaralis kısmında bulunurken, MT2 reseptörü retinada bulunmaktadır. Ayrıca bu iki reseptörün serebellumda, retinal yollarda ve ganglion hücrelerinde de bulunduğu bildirilmiştir (149, 150, 151).

Tablo 6: Pineal fonksiyonu artıran ve azaltan faktörler

Pineal fonksiyonları azaltan ajanlar	Pineal fonksiyonları artıran ajanlar
β -adrenerjik antagonistler	NA reuptake inhibitörleri
Monoamin tüketen ajanlar	Serotonin reuptake inhibitörleri
Triptofan eksikliği	Nöroleptikler
Benzodiyazepinler	
NSAID	

2.2.2. Melatonin etki mekanizması

Melatonin yağda çözünürlüğünün yüksek olması ile hücre içine rahatça girebilir ve etkileri sadece membrana yönelik olmaz. İntrasellüler etkisi suda kısmen çözünmesine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda melatonin için çekirdekte yüksek konsantrasyonda spesifik bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Buda melatoninin etkisinin çekirdekteki moleküler olaylarla ilişkili olduğunu öne sürer ki tıpkı tiroid ve steroid hormonları gibi (152).

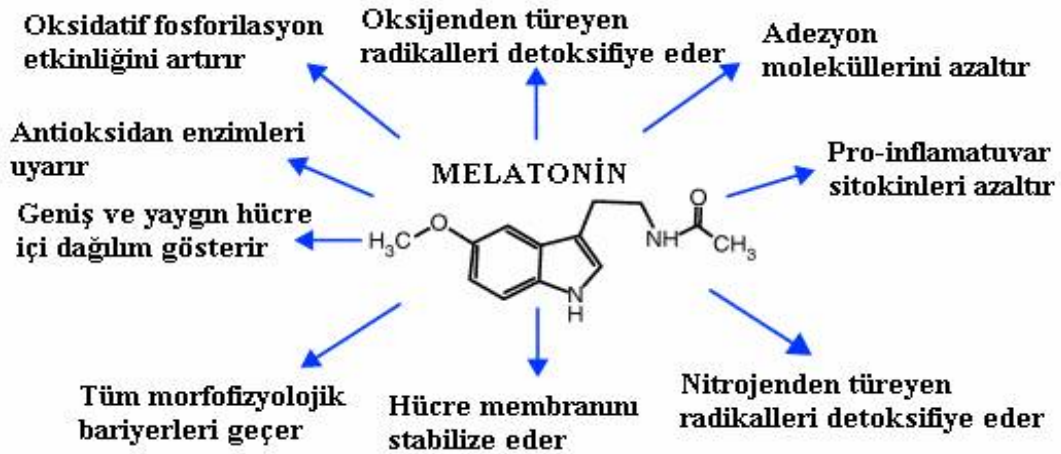
2.2.3. Melatoninin etkileri ve antioksidan özelliği

Melatonin hormonunun antioksidan özelliği dışında, immün sistem düzenleyicisi, gonadal fonksiyonların bastırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve endokrin sistemin düzenlenmesi gibi etkileri de vardır (11).

Tablo 7: Melatoninin bazı biyolojik oluşumlar üzerine etkilerini açıklayan mekanizmalar (11).

Biyolojik Oluşum	Mel'in Etkisi	Etki Mekanizması	Kaynak
Uyku	*Hipnotik etki ve uykuya eğilimin artması (Uykuya dalış hızı ile uyku süre ve kalitesinin artması)	*Hipotermik etki (farmakolojik dozlarda) *Limbik sistem üzerinde reseptör aracılı etki	*Plasebo kontrollü klinik araştırmalar
Sirkadien Ritm	*Sirkadien ritmlerin kontrolü *Aydınlık-karanlık siklusunun düzenlenmesi	*Gözlerden ve suprakiazmatik nükleustan gelen nöral uyarılara cevap olarak MEL salınımı *Nöral ve periferel dokularda reseptör aracılı etkiler *Termoregülasyon	*Işığın ve aydınlık karanlık siklusunun MEL salınımına etkisini araştıran çalışmalar
Duygudurum	*Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	*Bilinmiyor (Fakat, tedavide kullanılan tüm antidepressanlar MEL üretimini arttırmaktadır)	* MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik araştırmalar ve duygudurum bozukluklarında fototerapi çalışmaları
İmmünite	*Artmış immün yanıt	*T helper lenfositler tarafından interlökin yapımının artması *Granülosit ve makrofajlarda, artmış koloni uyarıcı faktörün üretimi ile kemik iliği hücrelerinin apoptozisten korunması	*İnsanlarda birkaç kontrolsüz araştırma

Kanser	*Antiproliferatif etkiler	*Direkt antiproliferatif etki (antimitotik aktivite) *İmmünomodülatör etki (İmmün yanıtın artmasıyla tümör büyümesinin baskılanması) *Antioksidan etki	*Hayvanlar ve insanlarda neoplastik hücrelerle ve hücre soylarıyla in vivo ve in vitro çalışmalar; birkaç kontrolsüz araştırma
Seksüel Olgunlaşma ve üreme	*Antigonadal, anovulatuvar etkiler	*Hiptalamik-hipofizer gonadal eksenin baskılanması (serumda düşük LH ve yüksek prolaktin seviyesi) *Seks steroidlerinin üretimi üzerinden düzenleyici etki	*MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik çalışmalar
Yaşlanma	*Hücre hasarının önlenmesi ve diğer koruyucu etkiler	*Antioksidan etki	*Hayvanlarda in vivo ve in vitro araştırmalar



Şekil 8: Melatoninin Antioksidan Özellikleri (153)

Son yapılan çalışmalarda, melatoninin oksidatif stress ile ilişkili olduğu, hem direkt radikal toplayıcı olarak, hem de indirekt olarak antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Serbest radikal toplayıcısı olarak yüksek derecede lipofilik özelliğe sahip

olması melatoninin en önemli avantajıdır. Melatonin serbest radikal toplayıcı etkisi için herhangi bir bağlanma bölgesine ve reseptöre ihtiyaç duymaz. Melatoninin prekürsörü olan seratonin kan-beyin bariyerini çok az geçebilmesine rağmen, melatonin lipofilik özelliğinden dolayı kolaylıkla geçebilir. Güçlü bir antioksidan olan E vitamini de kan-beyin bariyerini geçemez. Bu özelliğe sahip olduğundan dolayı melatonin daha üstün bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (154, 155, 156,157). Melatonin en zararlı radikal olan hidroksil radikalini (OH) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır.

Melatoninin OH radikali ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikale dönüştüğü, bununda ortamdaki O₂- (süperoksid) radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (158,159). Serbest radikaller ve hidroksil radikalleri yüksek reaktifliğe sahip olduklarından hücrelerdeki makromolekülleri büyük hasara uğrattırır. Glutasyon ve mannitol gibi iyi bilinen serbest radikal tüketicileri ile melatonin karşılaştırıldığında, melatoninin özellikle DNA gibi makromolekülleri oksidatif hasardan korumada daha güçlü olduğu ortaya çıkmıştır. Melatonin bütün hücre ve hücre içi komponentlere kolaylıkla diffüze olabilir, bu da serbest radikallere ulaşım zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir. Yüksek toksik güce sahip hidroksil radikallerinin tüketiciliğinin yanısıra melatonin, gUC;1U antioksidan enzim olan glutasyon peroksidaz aktivitesini de stimule eder. Glutasyon peroksidazın metabolik görevi ise hidroksil radikalının prekürsörü olan hidrojen peroksidi (H₂O₂) suya metabolize etmektir. Bu nedenle melatonin hücreleri oksidatif hasardan en az iki yolla korumaktadır (160). Melatoninin bir başka avantajı, diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300mg/gün) ve uzun süre kullanımda (5 yıla kadar) bile toksik bir etkisinin olmamasıdır (158).

Melatonin bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediği düşünülmektedir. Melatonin hem suda hem de lipid fazda çözünebildiğinden, antioksidan etkisi organizmanın her bölgesine ulaşabilir.

Melatoninin uyku modülatörü olarak önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Melatoninin uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde normal bir fizyolojik role sahip olduğu düşünülmektedir. Uyku üzerine etkilerinin muhtemelen kronobiyotik etkiler olduğu ve ayrıca melatoninin damarlarda vazodilatör etkiye bağlı olarak core temperaturü düşürerek uykuyu indüklediği (161) , melatonin verilmesi ile uyku kalitesi ve uzunluğunu artırırdığı, uyku latansı ve uykusuz epizod sayısını azalttığı bilinmektedir (162).

Ayrıca düşük fizyolojik dozlarda melatonin uygulamasından sonra polisomnografi kayıtlarında evre IV derin yavaş uyku süresinde hafif azalma ve evre II uyku süresinde hafif artma görülmüştür (163).



Şekil 9: Uyku düzeni

2.3. Malonilaldehit (MDA)

Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar (6,14,15). Lipid peroksidler daha sonra malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır. Bu da tiyobarbutirik asid reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir. Aynı zamanda membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olabilir (164).

MDA etkileri; Membranlarda esneklik kaybı
İyon transportu

Enzim aktivitesinde bozukluklar

Hücre yüzey determinantlarının agregasyonu

DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olmaktadır

Malondialdehit, memeli dokularında hızlıca metabolize olur. Aldehid dehidrogenazlar ile malonik semialdehide okside olur, dekarboksilazlar ile asetaldehide, ardından aldehid dehidrogenazlar ile asetata dönüşerek metabolize olur (165).

2.4. GPx

Her birinde selenosistein içeren 4 alt birimden oluşur. Redükte glutasyonu yükseltirken, H₂O₂'i de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur.

GSH-Px

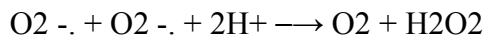


E vitamini yetersiz olursa membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Glutasyon peroksidaz yetersizliği selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (164).

2.5. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Mc Cord ve Fridovich tarafından 1968'de keşfedilmiştir. 3 tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksid radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dir. Metalloprotein olan SOD bir süperoksid molekülünü O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksid molekülünü H₂O₂'e indirger.

SOD



Bu dismutasyon reaksiyonu superoksit radikalinin anyon ve katyon formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden de cereyan eder. Ancak fizyolojik şartlarda yani pH'nın 7,35- 7,45 arasında iken bu reaksiyon çok daha yavaş oluşacaktır. SOD enzimi varlığında pH en az 7,4 olduğu koşullarda bu reaksiyon 4 kat daha hızlı olacaktır (164).

2.6. Multiple Skleroz ve Melatonin

MS çoklu genetik ve çevresel risk faktörlerinin sonucu oluşan kompleks demyelinizan bir hastalıktır. MS prevalansında önemli artış ve epidemiyolojisindeki değişiklikler çeşitli toplum bazlı çalışmalarda gösterilmiştir (166).

MS lezyonlarının patogeneğinde otoimmünite, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin rolü üzerine birçok teori oluşturulmuştur. Melatonin özellikle karanlık fazda epifiz bezi tarafından üretilir ve karaciğerde başlıca metabolitinin 6-hidroksi-melatonin metabolize olur. Melatonin salınımı her bireyde sabit bir ritmik genliğe sahip olmasına rağmen genel popülasyon arasında önemli farklılıklar gösterilmiştir (167).

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), bir pleitropik nörohormondur. Yüksek lipofilik bir molekül olduğundan serbestçe kan beyin bariyerini (KBB) ve hücre zarlarını geçebilir. Bu nedenle, yaygın olarak tüm dokularda dağılır (168).

Melatonin hidroksil ve peroksil radikallerinin güçlü bir temizleyicisidir. 'OH radikalini nötralize edici etkisi glutatyona göre 5 kat ve ROO' inaktivasyonunda ise E vitamene göre 2 kat fazla etkilidir. Fakat melatoninin peroksil radikali üzerine olan etkisi hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar melatoninin, peroksil radikale karşı temizleyici etkisinin E vitamininden daha düşük olduğunu ve böylece lipoperoksil radikale karşı daha az nötralize edici etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir (169,170,171).

Melatonin ayrıca inflamasyon reaksiyonları sırasında makrofajların aktivasyonu ile oluşan ve toksik bir oksijen türevi olan (HOCl)'e karşı da süpürücü etki gösterir. Ancak melatoninin H₂O₂ ve O₂'- radikalleri üzerine direkt süpürücü etkisi zayıf bulunmuştur. Melatoninin H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu N1-asetil-N2-formil-5-metoksi knüramin (AFMK) oluştuğu, AFMK'nın ise katalazla N1-asetil-5-metoksi knüramine dönüştürüldüğü ve antioksidan etkiye sahip bu metabolitlerin melatoninin süpürücü etkisini artırdığı bildirilmiştir (172). Melatonin sadece bi antioksidan değil ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutation peroksidaz (GPx) gibi antioksidan fonksiyonları olan enzimleride aktive eder. Son çalışmalar melatoninin anti-apoptotik (173) anti-inflamatuvar (174), anti-excitotoxicity (175,176) faaliyetlerine ek olarak nöroprotektif yolları aktive eden etkisi olduğunu göstermektedir(177,178). Teorik olarak bu protektif etkiler MS patogenezi, fatig gibi komplikasyonları ve seyrinde önemli rol oynar (179).

Yüksek oksijen kullanımı, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek konsantrasyonu, düşük sitozolik antioksidan seviyesi, hidroksil radikallerinin oluşumunda görevli demir gibi geçiş metallere varlığı gibi çeşitli faktörler beynini radikal hasarına duyarlı olmasına neden olur (180).

Melatonin iskemi/reperfüzyonu takiben beyin veya spinal korda infarkt hacmini, oksidatif hasarı ve hücre ölümünü azaltmak amacıyla başarılı bir şekilde kullanılır (175,176). Melatonin kronik uygulaması beyin yaşlanması yanı sıra daha yavaş nörodejeneratif durumlarda yararlı olduğu bulunmuştur (181,182).

Melatonin nitrik oksit (NO) temizlediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte melatonin moleküler oksijen varlığında NO ile etkileşime girer (183). MS’de progresyon ve şiddet beyin omurilik sıvısı ve plazmada bulunan peroksinitrit ve NO gibi reaktif nitrojen türlerini seviyesi ile sıkı ilişkilidir (184). Melatonin serbest radikalleri temizleyen mitokondriye girebilir. Bu işlem melatonin Alzheimer veya Parkinson gibi hastalıklarda nöron kaybını azaltma ve apoptozun intrinsek yolunu inhibe etme gibi kabiliyetine katkıda bulunur (185,186).

2.7. Multiple Skleroz ve Oksidatif Stress

Multipl skleroz ataklarla seyreden santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde demyelinizasyon, sklerozis ve kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. MS SSS genelde beyaz cevheri etkileyen ancak gri cevher etkilenimi de olan etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. MS çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır (187,188). 40 yaş altı genç erişkin kadınlarda en sık özür lülük yapan nörolojik hastalıktır. MS, Avrupa kökenlilerde ve beyaz ırkta daha sık görülür (189).

MS’te demiyelinizasyon patogenezi genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar, viral enfeksiyonlar, cinsiyet, çevresel faktörler rol oynar (190).

MS lezyonlarının gelişimini patogenezi kompleks olmasına rağmen immün sistemin hem periferik hem santral elemanlarının aktivasyonunu içerir. Adaptif bağışıklık cevabı kuşkusuz önemli rol oynamaktadır. Adaptif immün sistemin Th1, Th2, Th17, düzenleyici T hücresi, B hücresi ve myeloid baskılayıcı hücre (MDSCs) gibi çeşitli farklı hücre tiplerinin düzensizliği lezyonların oluşumu ve ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmektedir. Daha sonra immatür myeloid hücre ve myeloid progenitor hücre gibi çeşitli heterojen ve plastik hücre oluşumu meydana gelir. MS lezyon oluşumunda en popüler kavram akut demyelinizan lezyonların fagositler tarafından

oluşumudur. Bunuda T hücre infiltrasyonu varlığında normal myelin kılıfı aşındırarak ve hasara uğratarak yapar.

Aktif demyelinizasyon belirdikten sonra lenfosit monositler gibi periferik immün hücreler ve astrosit ve mikroglia gibi santral hücreler MS'de progresif doku hasarına katkıda bulunur. Bu inflamatuvar süreçler ROS aracılı doku hasarını içerir. Aktive olan mikroglia ve infiltre makrofajlar büyük miktarlarda proinflamatuvar mediatörler ve superoksit, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve bir nitrik oksit gibi oksijen radikallerini üretirler.

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA (deoksiribonükleik asit), karbonhidrat ve enzim gibi bileşiklerini etkilerler (191,192). Serbest oksijen radikalleri nükleik asitler ve DNA'yı etkileyerek DNA zincirinde kopmalar olur ve böylece bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar oluşur (158).

Ayrıca, olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin aktivasyonu NO indüksiyonu ve ROS üretiminin ile bağlantılıdır. MS lezyon oluşumu ve progresyonu için oksidatif stresin önemini ele alan çalışmaların çoğu beynin intrensik hücreleri ve monosit toplanması üzerine odaklanmıştır.

Otopsi çalışmalarında elde edilen daha ileri sonuçlar serebral korteks ve beyaz maddenin aktif lezyonlarında demyelinizasyon ve nörodejenerasyonun myelin membranda, apoptotik oligodendrosit ve nöroaksonal bölmede okside lipid varlığı (oksidlenmiş fosfolipidler ve malonilaldehit) ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir.

MS lezyonlarının oluşumu ve ilerlemesi sırasındaki doku hasarında ROS'un katkısı vardır. Nrf2 yolunun aktivasyonu bazı enzimleri aktive ederek MS patogenezinde koruyucu rol oynar.

ROS'u direkt olarak ortadan kaldıran çeşitli antioksidan enzimlerin indüksiyonu olur. Artan antioksidan enzim seviyesi mikroglia aktivasyonunu azaltır, myelin fagozitozunu sınırlar ve nöron ve oligodendrositlerde oksidatif hasarı önleyecek antioksidan enzimleri indükler.

Antioksidanlar endojen ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenir (193). Enzimatik antioksidanlar: mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, glutatyon redüktazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar: vitaminE, karoten, retinoidler, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilürubin, glutatyonudur (158).

Ürik asit, sistin, albumin, bilürubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, ferritin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar (194). Ekzojen antioksidanlar: A, C, E vitamini ve beta karoten, bütilehidroksitoluen, bütile hidroksianisol, sodyum benzoat, etoksikuin, puropil galate, demir süperoksit dismutazdır.



3. GEREÇ Ve YÖNTEMLER

3.1. Gereç

3.1.1. Olgu secimi

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran MS tanısı alan 37 hasta alındı. Anamnezinde MS'i olmayan 26 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. MS tanısı alan hastalar atak olmadığı dönemde çalışmaya dahil edildi. MS hastalarının yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, MS tipi, EDSS skoru, kullandığı tedaviler kaydedildi. Poliklinik kontrolleri sırasında tüm MS hastalarının ayrıntılı hikâyesi alındı ve nörolojik muayenesi yapıldı. Tüm hastaların Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanı hesaplandı

Multiple Skleroz dışında herhangi bir metabolik, enfeksiyöz, inflamatuvar, karaciğer, böbrek, kardiovasküler ve psikiyatrik hastalığı bulunanlar veya melatonin düzeyini değiştirebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Venöz kan örnekleri bir gece açlık döneminden sonra sabah 8- 9 saatleri arasında toplanmıştır. Kan alındıktan 1 saat sonra, kan 10 dakika boyunca 4000 rpm'de santrifüj edildi ve analiz edilene kadar serum -70 ° C'de saklandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. SOD aktivitesinin ölçüm metodu

SOD aktivitesi Fridovich tarafından bir tanım olarak belirlendi. Bu metod, ksantin ve ksantin oksidazı süperoksit radikalleri üretmek için kullanır. Bunlar 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitro fenol-s-fenil tetrazolium klorid) ile kırmızı formazan boya

oluřturmak için reaksiyona girerler. Daha sonra SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesiyle ölçölür (195).

3.2.2. MDA aktivitesinin ölçüm metodu

Serum lipit peroksidasyonunun konsantrasyonu (toplam MDA) hafif değişiklikler ile Ohkawa tarafından belirlenmiştir. MDA sonuçları mililitre (nmol / ml) başına nanomol olarak ifade edilmiştir (196).

3.2.3. GSH-Px aktivitesinin ölçüm metodu

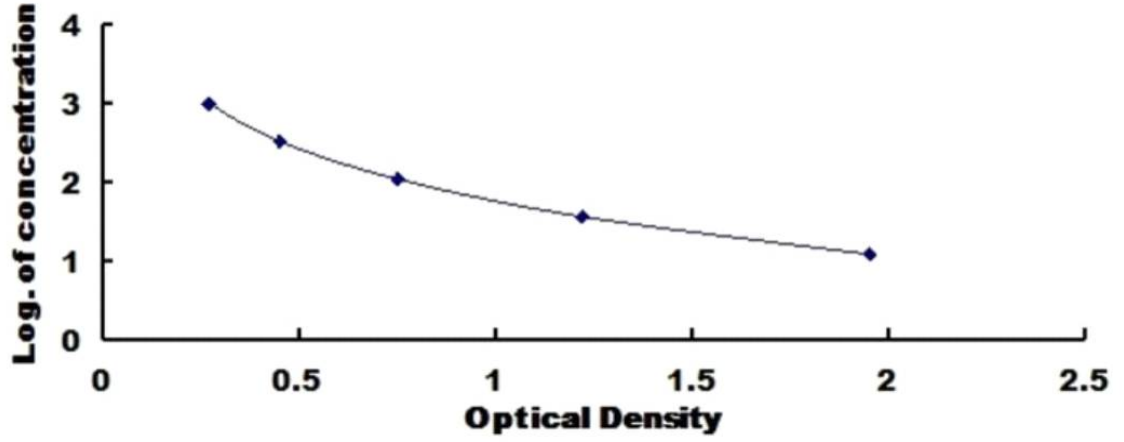
GSH-Px aktivite ölçümü için Beutler metodu kullanılmıştır. GSH-Px, H₂O₂ vasıtasıyla redükte glutatyon (GSH)'un okside glutatyon (GSSG)'a oksidasyonunu katalize eder. H₂O₂ t-bütül hidroperoksitin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımıyla GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak okunmasıyla tayin edilir (197).

3.2.4. Melatonin aktivitesinin ölçüm metodu

Melatonin analizi için Cloud Clone Corp. Firmasının eliza kitinin içinde bulunan kimyasallar kullanılmıştır

Serum melatonin düzeyi ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Kullanılan ticari kitin prosödüründeki esaslara uyuldu. Kit, yarışmalı enzim inhibisyonu prensibine dayalıdır. Spesifik melatonin monoklonal antikoru mikroyepte önceden kaplanmış halde bulunmaktadır. Bu önceden kaplanmış spesifik melatonin antikoru ile biotin ile işaretlenmiş melatonin ve işaretlenmemiş melatonin (standart veya örnekler) yarışmalı inhibisyon reaksiyonu vermektedir. İnkübasyondan sonra bu bağlı olmayan çift yıkanıp uzaklaştırıldı. Daha sonra HRP (avidin) her bir mikroyept kuyucuğuna eklendi ve bekletildi. HRP bağlı yapıların miktarı örnekteki melatonin konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Substrat solüsyonu eklendikten sonra yoğunluğa bağlı renk gelişmesi örnekteki melatonin konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Her bir standart kontrol ve örnek okumalarının ortalaması alındı. y ekseninde melatonin logaritmik konsantrasyonu değerleri ile x ekseninde absorbans değerleri olacak şekilde standart eğrisi oluşturuldu. x ekseninde bulunan standart değerlerine karşı y ekseninde standart konsantrasyonu

değerleri grafiğe geçirildi ve standart eğrisi aşağıdaki gibi oluşturuldu. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.



3.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar \pm standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi, mann-whitney U testi, ki kare testi ve Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. p değerinin $\leq 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

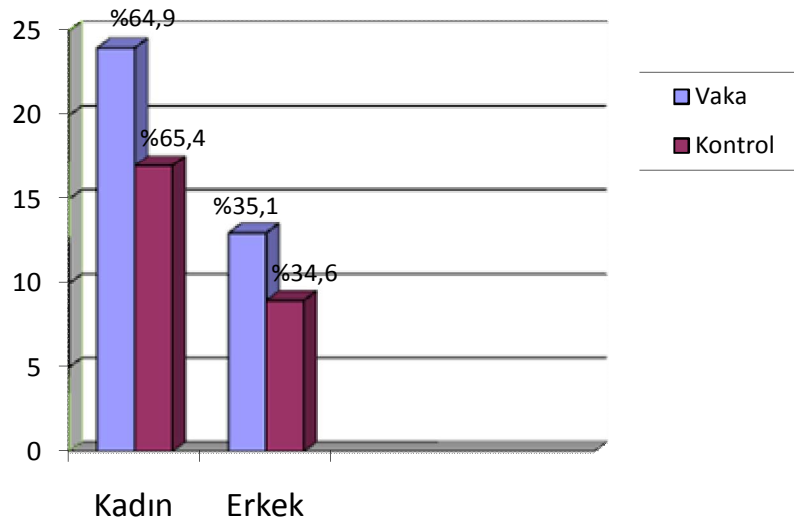
4. BULGULAR

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran MS tanısı alan 37 hasta ve 26 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta grubunun 13'ü (%35,1) erkek ve 24'ü (%64,9) kadın idi. Kontrol grubunun 9'u (%34,6) erkek ve 17'si (%65,4) kadın idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $33,6 \pm 8,5$, kontrol grubunun yaş ortalaması $30,7 \pm 8,0$ olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan olgu grubunun demografik verileri Tablo 8 de görülmektedir

Tablo 8: Hasta ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.

	Hasta	kontrol	Toplam	P
Cinsiyet				
Kadın	24 (%64,9)	17 (%65,4)	41	P>0,05
Erkek	13 (%35,1)	9 (%34,6)	22	P>0,05
Yaş ortalaması	$33,6 \pm 8,5$	$30,7 \pm 8,0$	$32,4 \pm 8,4$	P>0,05



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet oranları

Tablo 8 de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunda kadın erkek açısından ve yaş ortalaması açısından istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır

Hasta grubunun MS tiplerinin dağılımı; 33 kişi (%89,2) RRMS, 2 kişi (%5,4) PMS, 2 kişi(%5,4) SPMS olarak bulunmuştur.

Tablo 9: Hasta grubunun MS tiplerinin dağılımı.

MS hasta tipi	Sayı	%
RR	33	89,2
PMS	2	5,4
SPMS	2	5,4
Toplam	37	100,0

MS hastaları tanı alma süresi olarak 0-4 yıl ve 5 yıl ve üzeri olarak iki grupta incelendi. 16 kişi (%43,2) 0-4 yıl , 21 kişi (%56,8) 5 yıl ve üzeri olarak bulundu.

Tablo 10: Hasta grubundaki MS hastalarının tanı alma süresi (yıl).

Tanı alma süresi(yıl)	Hasta sayısı	%
0-4 yıl	16	43,2
5 yıl ve üzeri	21	56,8
Toplam	37	100,0

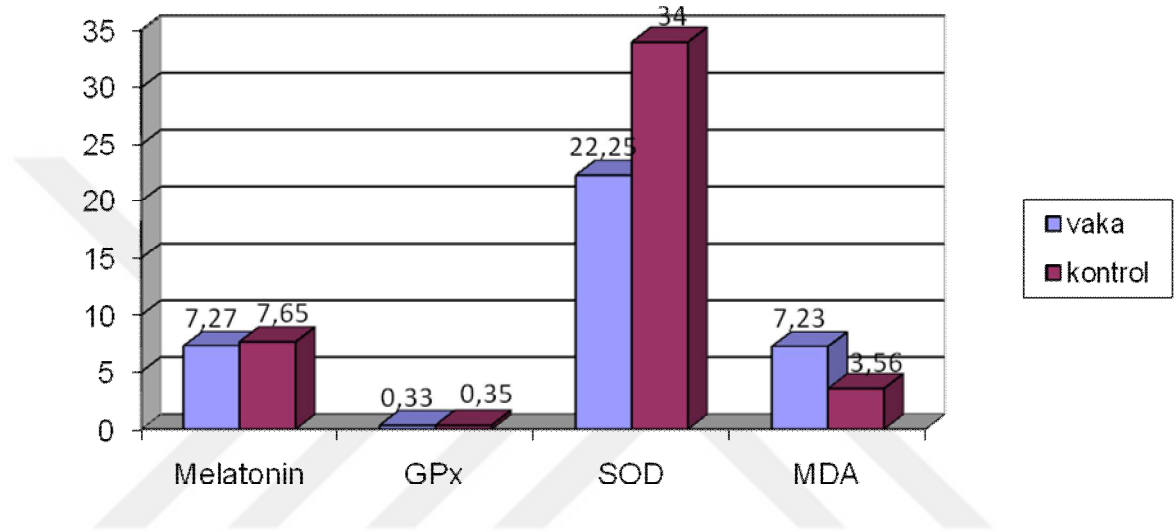
MS hastalarını tedavi olarak 7'si (%18,9) betaferon (beta interferon 1 b), 13'ü (%35,1) avonex (beta interferon 1a), 7'si (%18,9) rebiff (beta interferon 1a), 6'sı (%16,2) imuran (azathioprine), 3'ü (%8,1) copaxone (glatiramer asetat), 1'i (%2,7) gilenya (fingolimod) kullanmaktaydı.

Tablo 11: MS vakalarının tedavi için aldığı ilaçlar.

İlaçlar	Sayı	%
Betaferon (beta interferon 1 b)	7	18,9
Avonex (beta interferon 1a)	13	35,1
Rebiff (beta interferon 1a)	7	18,9
İmuran (azathioprine)	6	16,2
Copaxone (glatiramer asetat)	3	8,1
Gilenya (fingolimod)	1	2,7
Toplam	37	100,0

Tablo 12. Hasta ve Kontrol gruplarında Melatonin, MDA, GPx, SOD'in ortalama ve standart sapma değerleri

Hormon/Enzim	Hasta (Ort ± SD)	Kontrol (Ort ±SD)	P
Melatonin	7,27 ± 0,00	7,65 ± 2,53	>0,05
MDA	7,23 ± 5,27	3,56 ± 1,34	<0,05
GPx	0,33 ± 0,09	0,35 ± 0,05	>0,05
SOD	22,25 ± 1,38	34,00 ± 1,39	<0,05



Grafik 2: Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki Melatonin, GPx, SOD ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması

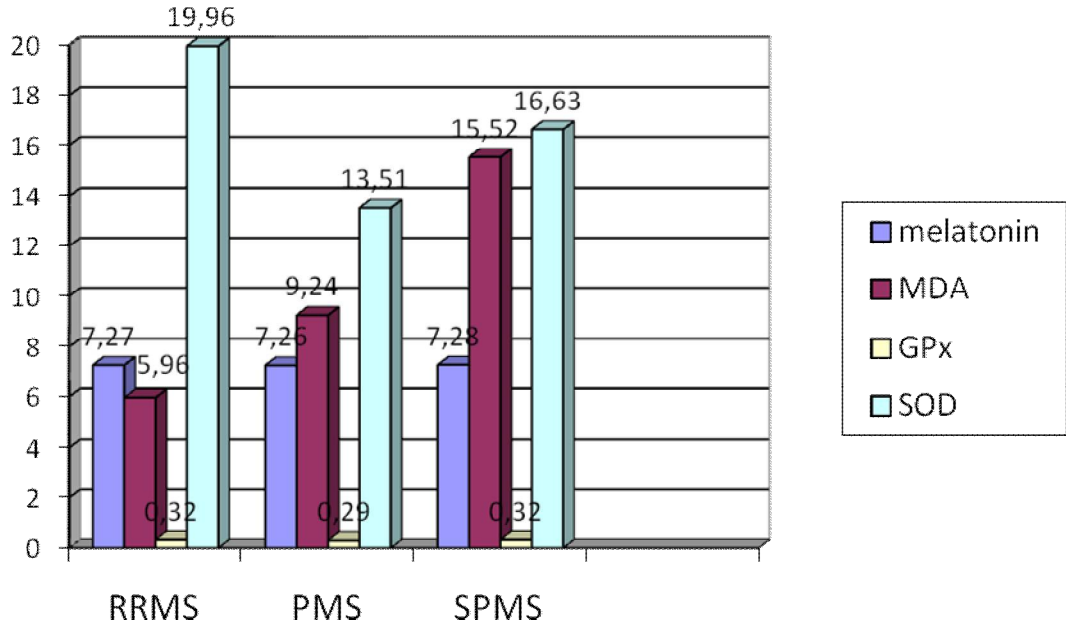
Çalışmamızda hasta grubunda MDA kontrol grubuna göre yüksek, SOD değerleri düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Mann-Whitney U Testi). MDA düzeyi hasta grubunda $7,23 \pm 5,27$, kontrol grubunda $3,56 \pm 1,34$, SOD düzeyi hasta grubunda $22,25 \pm 1,38$, kontrol grubunda $34,00 \pm 1,39$ olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında Melatonin ve GPx değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Melatonin düzeyi hasta grubunda $7,27 \pm 0,00$ kontrol grubunda $7,65 \pm 2,53$, GPx düzeyi hasta grubunda $0,33 \pm 0,09$ kontrol grubunda $0,35 \pm 0,05$ olarak bulunmuştur.

Tablo 13: MS hasta grubunda EDDS sonuçları.

EDDS skor	Sayı	%
0 puan	8	21,6
1 puan	15	40,5
2 puan	5	13,5
3 puan	7	18,9
4 puan	2	5,4
Toplam	37	100,0

Tablo 14: MS tiplerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması

MS Tipi (n=37)	Melatonin Median (Min-Max)	MDA Median (Min-Max)	GPx Median (Min-Max)	SOD Median (Min-Max)
RR MS (n=33)	7,27 (7,26-7,29)	5,96 (1,55-19,60)	0,32 (0,23-0,74)	19,96 (6,12-83,86)
PMS (n=2)	7,26 (7,26 -7,28)	9,24 (7,28-11,20)	0,29 (0,28-0,30)	13,51 (11,97-15,07)
SPMS (n=2)	7,28 (7,26-7,28)	15,52 (3,75-27,30)	0,32 (0,29-0,35)	16,63 (13,85-19,41)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05



Grafik 3: MS tiplerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması.

MS tiplerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır

Tablo 15: MS hastalarının aldıkları tedaviye göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması.

MS tedavi (n=37)	Melatonin Median (Min-Max)	MDA Median (Min-Max)	GPx Median (Min-Max)	SOD Median (Min-Max)	P
Betaferon (beta interferon 1 b)	7,26 (7,26-7,29)	8,09(4,45-27,3)	0,34(0,24-0,39)	18,4(7,36-36,8)	>0,05
Avonex (beta interferon 1a)	7,27(7,26-7,29)	5,96(1,55-13,7)	0,31(0,25-0,40)	16,3(6,12-83,8)	>0,05
Rebiff (beta interferon 1a)	7,28(7,26-7,28)	5,34(2,5-19,6)	0,33(0,27-0,74)	22,7(10,1-40,1)	>0,05
İmuran (azathioprine)	7,27(7,26-7,29)	4,29 (1,94-11,20)	0,31(0,23-0,51)	15,1(13,8-22,7)	>0,05
Copaxone (glatiramer asetat)	7,28(7,28-7,29)	8,13(5,53-8,98)	0,333(0,3-0,34)	18,3(16,6-31,9)	>0,05
Gilenya (fingolimod)	7,27(7,27-7,27)	7,82(7,82-7,82)	0,26(0,27-0,27)	19,96 (19,97-19,97)	>0,05

MS tedavi şekillerine göre Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerleri arasında fark bulunmamıştır (Kruskal-Wallis Testi).

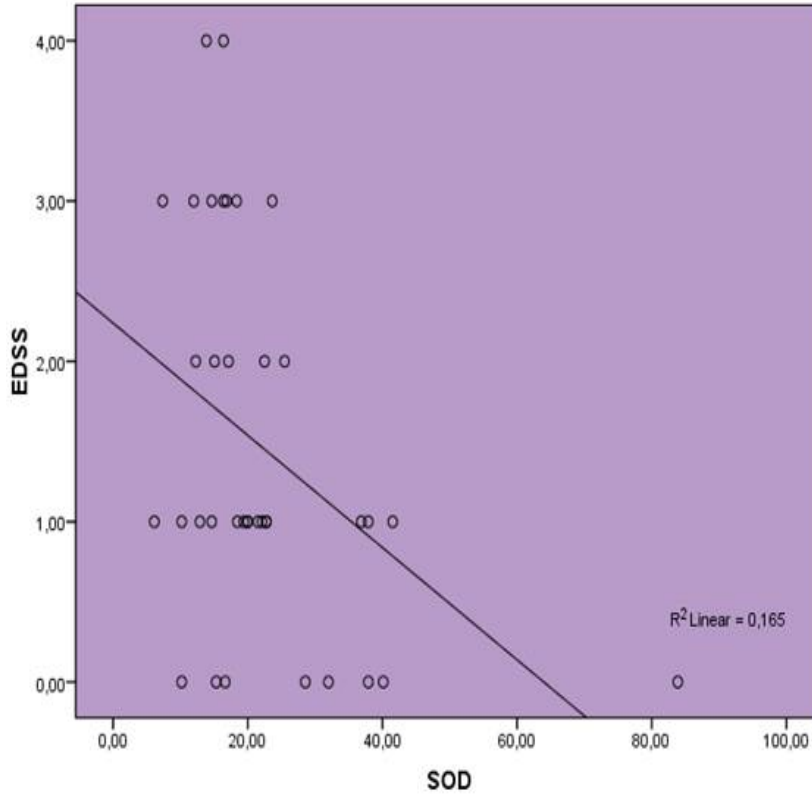
Tablo 16. Tanı alma süreleri ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerlerinin karşılaştırılması.

Tanı alma süresi (n=37)	Melatonin Median (Min-Max)	MDA Median (Min-Max)	GPx Median (Min-Max)	SOD Median (Min-Max)
<5 yıl altındakiler (n=16)	7,27 (7,26-7,29)	6,05 (1,55-18,08)	0,32 (0,24-0,51)	17,50 (6,12-83,86)

≥ 5 yıl (n=21)	7,27 (7,26-7,29)	6,27 (61,94-27,30)	0,30 (0,23-0,74)	19,96 (10,18-40,12)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tanı alma süreleri ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Kruskal-Wallis Testi).

EDDS ile tanı alma süresi (5 yıldan az ve ≥ 5 yıl üzeri) arasında korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$). EDDS ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerleri arasında korelasyon incelenmiştir. Melatonin ve SOD'ın EDDS arasında negatif korelasyon olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Spearman's rho).



Grafik 2: EDSS ve SOD korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS) multifokal demyelinizasyon, inflamasyon, oligodendrosit kaybı, kan beyin bariyerinin bozulması akson-nöronal hasar ve oksidatif stres ile karakterize santral sinir sisteminin immün aracılı inflamatuvar ve nörodejeneratif kronik bir hastalıdır. Son çalışmalar reaktif oksijen radikalleri ve oksidatif stres'in MS lezyonlarının oluşumunda ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. MSS yüksek oksijen kullanımı, düşük antioksidan seviyesi ve yüksek doymamış yağ asitlerinin varlığından dolayı oksidatif hasara karşı savunmasızdır. ROS'un yüksek seviyeleri beyin endoteline zarar verir ve kan beyin bariyerinin permabilitesini etkiler. Noninflamatuvar mekanizma olarak mitokondrial disfonksiyon MS'in kronik fazında ROS oluşumunu destekler ve oligodendrosit hasarına ve nöroaksonal dejenerasyona yol açar (198). MS'de demyelinizasyon ve nörodejenerasyona katkıda bulunan farklı mekanizmalar olmasına rağmen, son yıllarda oksidatif stresin büyük rol oynadığı biliniyor. MS de oluşan artmış reaktif oksijen türleri lipid, nükleik asit ve proteinler ile etkileşerek membran bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Primer olarak makrofajlar da oluşan reaktif oksijen türleri oksidatif strese yol açar ve MS de aksonal hasar ve demyelinizasyona aracılık eder (199). Oksidatif stres MS hastalarında doku yıkımı, inflamasyon sürecin indüksiyonu ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişikliklere yol açan oksijen ve azot serbest radikallerini aktive eder. Reaktif oksijen türlerine ve ilişkili toksisiteye karşı koruyucu mekanizma çeşitli antioksidan enzimleri (manganez ve bakır / çinko süperoksit dismutaz (MnSOD, Cu / ZnSOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSHPx)) kodlayan genlerin aktivasyonunu transkripsiyonunu sağlar (200).

Melatonin antioksidan savunma sistemini etkiler, ekspresyonunu regüle eder ve de çeşitli antioksidan enzimlerin (glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), hem de glutatyon (GSH)) aktivitesini uyarır. Melatonin hem hücrel hem humoral immünitenin regülasyonun da immunomodülatör olarak kabul edilir. Melatonin nörogenezis, sirkadiyen ritm regülasyonu, uyku ve anti tümoral aktivite gösterir. Melatoninin antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör etkileri bilinmektedir. Bu koruyucu etkiler MS patogenezinde ve fatig gibi komplikasyonlarında önemli rol oynar (201).

MS'li hastalardaki uyku bozuklukları genel popülasyona göre daha yüksek sıklıktadır ve çalışmaya bağlı olarak da küçük hasta serisine dayanarak %25'ten %54'e kadar değişmektedir. Önceki araştırmadan kanıt olarak sunulan sirkadiyen ritmin MS'te zayıfladığı, özellikle melatonin salınımının uyku-uyanıklık siklusuyla paralellik gösterdiği, MS'teki bu uyku bozukluğunun genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu uyku bozukluğundaki sirkadiyen ritm prevalansının bilgisi bugüne kadar yayınlanmadı, MS hastalarında kronotip araştırması önemli patogenetik ve klinik etki yaratabilir, genç yaş MS riskini artırıyor (202).

Çalışmamızın amacı MS hastalarında antioksidan etkisi olan melatonin ve oksidatif stres parametrelerini (MDA , SOD, GPx) incelemektir. Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran MS tanısı alan 37 hasta alındı. Anamnezin de MS'i olmayan 26 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. Bizim çalışmamızda hasta grubunun 24'ü (%64,9) kadın ve 13'ü (%35,1) erkek idi. Kontrol grubunun 17'si (%65,4) kadın 9'u (%34,6) erkek idi. MS genel popülasyon da erkeklere göre kadınları daha sık etkilemektedir. Bizim çalışmamızda da kadın oranı erkeklere göre yüksek bulunmuş olup genel popülasyon ile uyumludur. Vaka ve kontrol grubunda kadın erkek açısından istatistik açıdan fark bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $33,6 \pm 8,5$, kontrol grubunun yaş ortalaması $30,7 \pm 8,0$ olarak bulunmuştur. MS genellikle 20-40 y arasında pik yapar. Çalışmamızın yaş ortalaması genel popülasyon ile uyumlu bulunmuştur. Yaş ortalaması açısından istatistik açıdan fark bulunmamıştır. ($p>0.05$). Çalışmamızda hasta grubunun MS tiplerinin dağılımı; 33 kişi (%89,2) RRMS, 2 kişi (%5,4) PMS, 2 kişi(%5,4) SPMS olarak bulunmuştur. RRMS en sık görülen MS tipi olup bizim çalışmamızda da RRMS tipi sık yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hastalar hastalık sürelerine göre 0-5 ve 5 yıl ve üzeri olarak iki grupta incelendi. 16 kişi (%43,2) 0-5 yıl , 21 kişi (%56,8) 5 yıl ve üzeri olarak bulundu. Çalışmamıza katılan hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde; 7'si (%18,9) İnterferon 1-b, 13'ü (%35,1) İnterferon 1-a, (IM), 7'si (%18,9) İnterferon 1-a (Sc), 6'sı(%16,2) Azathioprine, 3'ü (%8,1) Glatiramer Asetat, 1'i (%2,7) Fingolimod kullanılmaktaydı.

Bu hastalığın patogenezin de oksidatif stres önemli bir rol oynar. MDA dokularda lipid peroksidasyonunun zararlı etkisine katkıda bulunduğu düşünülen diffüz dağılılabilen bir üründür. Oksidatif stres ölçümünde lipid peroksidasyon ürünü olarak kullanılmaktadır. Endojen antioksidan enzim olan SOD ise oksidatif hasara karşı

nöronları korur ve çeşitli çalışmalar MS hastalarında SOD aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (203). Bizim ülkemizde Acar A ve ark MS da serum oksidan/antioksidan dengesini değerlendirmişler. Hasta grup da kontrole göre MDA ve SOD oranı yüksek bulunmuş. Hastalık süresi, başlama yaşı, EDSS ve relaps sayısı ile MDA ve SOD seviyeleri arasında ilişki bakılmış. Klinik parametreler ile oksidatif stres parametreleri arasında ilişki gözlenmemiştir (204). Benzer şekilde Ghabaee ve arkadaşları MS'li hastalarda antioksidan aktivitenin azaldığını göstermişlerdir (205).

Bahman ve ark MS hastalarında serum arsenik ve lipid peroksidasyon seviyesini incelemişler. 38 kadın hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubunda yapılmış. Serum malondialdehit (MDA) ve arsenik düzeyleri tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler kullanılarak ölçülmüş. Arsenik ($P < 0.01$) ve MDA ($p = 0.03$) düzeyleri kontrol gruplarına göre MS hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ayrıca serum arsenik ve MDA düzeyleri MS hastalarında pozitif korelasyon göstermiş (206). Ayrıca M. Adamczyk-sowa ve arkadaşları mitoksantron (mx) tedavisinin MS hastalarının serum ve bosun da bulunan endojen antioksidan enzimatik parametreler (mn SOD/ cu/zn SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve lipid peroksidasyon markeri MDA) üzerine etkisini araştırmışlar. MDA konsantrasyonu MS hastalarının hem bos'un da hem de serumunda kontrol grubuna göre önemli derece de yüksek bulunmuş. Mitoksantron tedavisi alan ile tedavisiz MS hastaları arasında MDA açısından fark bulunmamış. Serum MDA konsantrasyonu tüm gruplarda bosa göre daha yüksek bulunmuş ($p < 0.05$). Mx tedavisinden sonra MDA konsantrasyonu serum ve bos da önemli derecede artmış ancak serumdaki artış daha belirgin bulunmuş (207). Diğer yandan GPx serbest radikalleri süpüren enzim olduğundan antioksidan hücresel savunma sisteminin önemli bir parçasıdır. MS hastalarının serumunda GPx artan aktivitesinin bulunması oksidatif strese karşı doku hasarını en aza indirmek için oluşmuştur. Shukla VK ve arkadaşları MS hastalarında eritrosit GPX eksikliğini inceleyen çalışmaların da MS'li 24 hastada GPx seviyesini düşük bulmuşlar (208).

Benzer şekilde Szeinberg A ve arkadaşları MS hastalarında azalan GPx aktivitesini incelemişler. Kontrol grubu olarak MS dışı nörolojik hastalığı olan hastaları almışlar ve MS hastalarında eritrosit GPx aktivitesini düşük bulmuşlar (209). Jensen GE ve arkadaşları MS hastalarında selenyum seviyesi ve lökosit GPx aktivitesini incelemişler. MS hastalarının lökosit ve granülositlerin de GPx aktivitesinin azaldığını bulmuşlar (210). Szeinberg A ve ark MS hastalarının çeşitli tip kan hücrelerinde GPx

aktivitesini incelemişler. MS hastalarının eritrositinde azalan GPx aktivitesine zıt olarak platelet, granülosit ve lenfositte GPx aktivitesini normal bulmuşlar (211).

Mehlert A ve arkadaşları MS hastaları, sağlıklı kontroller ve diğer nörolojik hastalığı olanları 3 gruba ayırıp serum GPx aktivitesini incelemişler herhangi bir fark bulmamışlar (212). Aksine Zachara ve arkadaşları MS hastalarının kırmızı kan hücrelerinde GPx aktivitesini incelemişler MS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlar (213). Sørensen, P. S. ve ark MS hastalarının kırmızı kan hücrelerinde GPx aktivitesini incelemişler. Klinik olarak stabil MS hastaları, akut atak dönemindeki MS hastaları ve demyelinizan olmayan nörolojik hastalığı olan kontrol gruplarında GPx aktivitesine bakmışlar. Üç grupta da GPx aktivitesini yüksek bulmuşlar, en yüksek artmış aktivite MS hastalarında olmuş. Ancak üç grup arasında GPx aktivitesi açısından anlamlı fark bulunamamış (214). Genaro Gabriel Ortiza ve ark. yaptıkları çalışmada MDA ve GPx kontrol grubuna göre MS hastalarında önemli derecede yüksek bulmuşlar (215). MS hastalarının periferik dokusunda GPx aktivitesi ile ilgili bilgiler hala çelişkilidir (216, 217). Başka bir çalışmada Koff ve ark MS hastalarının kırmızı kan hücrelerinde GPx, SOD ve katalaz aktivitesini düşük bulmuşlardır (218). Tasset ve ark MS hastalarında GPx vitamin E ve ubiquinin içeren periferik antioksidan seviyelerinin düştüğünü rapor etmişlerdir (219).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda MDA değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Ancak MS tiplerine, tanı alma sürelerine ve tedavi şekillerine göre MDA değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre SOD değerleri düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında GPx değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. GPx düzeyi hasta grubunda $0,33 \pm 0,09$ kontrol grubunda $0,35 \pm 0,05$ olarak bulunmuştur. MS hastalarında GPx aktivitesine yönelik birçok çalışma yapılmış olup farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

MS hastalarında melatonin ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Naser ve arkadaşları MS de melatonin ve sitokin seviyelerine bakmışlar. 30 MS hastası ve 30 otoimmün hastalığı olmayan kontrol grubu seçilmiş. Elisa yöntemi ile serum melatonin ve TNF alfa, IFN gama, IL-4 bakılmış. Hasta ve kontrol grupları arasında melatonin seviyesin de önemli fark olduğu gösterilmiş. TNF alfa seviyesinde de her iki grupta önemli fark bulunmuş. L-4 ve IFN-gama açısından her iki grup arasında önemli fark

bulunmamış. Ayrıca her iki grupta da melatonin ve sitokinlerin serum düzeyleri arasında da önemli fark gözlenmemiş (220). M. Adamczyk-sowa ve ark melatonin takviyesinin serum antioksidanları üzerine ve MS hastalarının yaşam kalitesine etkisini incelemek amacıyla 90 gün boyunca günlük 5 mg melatonin takviyesi verilmiş. Serum MDA ve SOD aktivitesi değerlendirilmiş ve bunu yaşam kalitesine etkisi incelenmiş. Prospektif vaka kontrol çalışmasında 102 MS hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu alınmış hastalar aldıkları tedaviye göre gruplara ayrılmış (tedavi öncesi, beta-1a interferon, beta-1b interferon, glatiramer acetate, mitoxantrone). Tüm MS hastaları gruplarında serum MDA konsantrasyonu belirgin bir artış gözlenmiş ve melatonin tedavisi sonrası interferon beta ve glatiremar asetate ile tedavi olan gruplarda MDA seviyesi önemli derecede azalmış ancak mitoksantron alan grupta azalma olmamış. Ayrıca sadece glatiremar asetate alan grupta kontrol grubuna göre SOD aktivitesinde önemli artış gözlenmiş 3 aylık melatonin takviyesi sonrası interferon beta alan grupta SOD aktivitesi ilk değerlere göre artış gözlenmiş (221).

Çeşitli çalışmalar MS hastalarının beyin, plazma ve bso'unda lipid peroksidasyon ürünlerinin önemli derecede arttığını göstermiştir (222, 223). Solaleh Emamgholipour ve ark RRMS olan 12 hasta ile 14 sağlıklı kontrol grubu olarak melatonin sirtuin 1 aktivitesi ve m RNA ekspresyonu ve onun hedef genleri olan manganez SOD ve katalaz aktivitesi ve m RNA gen ekspresyonunu periferik kan mononükleer hücrelerinde araştırmışlar. Melatonin her iki grupta da sirt 1 ve katalazın mRNA seviyelerini ve aktivitesini önemli derecede arttırdığını bulmuşlar. mnSOD'un mRNA ekspresyonu ve aktivitesini sadece hasta grupta arttırdığını bulmuşlar. MS hastalarının periferik mononükleer hücrelerinin antioksidan durumdan etkilendiği ve melatoninin MS hastalarında sirt 1 SOD ve katalazın upregulasyonu yoluyla antioksidan savunmayı iyileştirdiği görünmüştür (224). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında melatonin değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Melatonin düzeyi hasta grubunda $7,27 \pm 0,00$ kontrol grubunda $7,65 \pm 2,53$ olarak bulunmuştur. MS tiplerine, tanı alma sürelerine ve tedavi şekillerine göre melatonin değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

EDSS genişletilmiş özürülük durumu ölçeği (Expanded Disability Status Scale) MS hastalarının özürülük durumlarını derecelendirmekte kullanılan bir ölçektir. Bizim çalışmamızda MS hastalarının EDSS skorları incelendiğinde; 0 puan alan 8 kişi, 1 puan alan 15, 2 puan alan 5, 3 puan alan 7 ve 4 puan alan 2 kişi bulunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda MS hastalarının tanı alma süresi ve tedavi şekilleri ile EDDS skoru

arasındaki ilişki incelendi. EDSS ile tanı alma süresi (5 yıldan az ve ≥ 5 yıl üzeri) ve tedavi şekilleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$). Elzbieta ve ark SPMS lilerin eritrositlerinde melatonin oksidatif stresi azaltmasını incelemişler. Sonuç olarak melatonin istatistiksel olarak anlamlı derecede SOD, GPx ve katalaz seviyelerini artırdığı MDA seviyesini azalttığı gösterilmiş. Melatonin tedavisini hem öncesi hem sonrasında SOD ile EDSS arasında pozitif korelasyon bulunmuş (225).

Bizim çalışmamızda EDSS ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerleri arasında korelasyon incelenmiştir. Melatonin ve SOD'ın EDSS arasında negatif korelasyon olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Melatonin ve SOD'ın antioksidan özelliğinden dolayı EDSS negatif etkilediğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda hasta grubunda MDA kontrol grubuna göre yüksek, SOD değerleri düşük olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur
- Hasta ve kontrol gruplarında Melatonin ve GPx değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır
- MS tiplerine, tanı alma sürelerine ve tedavi şekillerine göre Melatonin, SOD, MDA ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır
- Çalışmamızda MS hastalarının tanı alma süresi ve tedavi şekilleri ile EDSS skoru arasındaki ilişki incelendi. EDSS ile tanı alma süresi (5 yıldan az ve ≥ 5 yıl üzeri) ve tedavi şekilleri arasında korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- EDSS ile Melatonin, MDA, GPx ve SOD değerleri arasında korelasyon incelenmiştir. Melatonin ve SOD'ın EDSS arasında negatif korelasyon olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur

7. KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* (2007);17:210–8.
2. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2008);274:45–7.
3. Eraksoy M, Akman-Demir G.- MSS Myelin Hastalıkları. *İÜTF Nöroloji* (2011); 603-629.
4. Riley CS, Tullman M. Multiple Skleroz. *Merritt's Neurology* (2012) ;903-916.
5. Altıntaş A, Esen F. İmmunophatogenesis of Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsic* (2008); 10-4
6. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* (2007);17(2):210-8
7. Stys, P. K, Zamponi, G. W, van Minnen, J, & Geurts, J. J. Will the real multiple sclerosis please stand up?. *Nat. Rev. Neurosci.* (2012);13(7), 507-514.
8. Link, H, & Huang, Y. M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J. Neuroimmunol* (2006);180(1), 17-28.
9. Junqueira, L.C, Carneiro, J, Kelley, R.O.: *Temel Histoloji* (1992) . Baskı. Barış Kitabevi. İstanbul,
10. Yazici, C. & Köse, K. Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* (2004);13(2), 56-65.
11. Brzezinski, A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* (1997);336(3), 186-195.
12. Miller, D. H, & Leary, S. M. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* (2007); 6(10), 903-912.
13. Confavreux, C, Vukusic, S, Moreau, T, & Adeleine, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2000); 43(20), 1430-1438.
14. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG: Multiple sclerosis (review) *N Engl J Med* (2000); 343: 938–952
15. Confavreux, C., & Vukusic, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* (2006);129(3), 606-616.

16. Compston, A. and A. Coles, Multiple sclerosis. *Lancet* (2008);372(9648): p
17. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* (2005); 4(5), 281-288.
18. Kumsar, K. A, Olgun, N, & Korel, K. Ö. Multiple sklerozlu hasta yorgunluğun değerlendirilmesi. (The Assessment of Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis). *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi* (2009); 2: 100, 103.
19. Luessi, F., Siffirin, V., & Zipp, F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies (2012).
20. Eraksoy, M. Multiple Skleroz İle Yasamı Nasıl Kolaylaştırırız. *Istanbul Tıp Fakültesi Hasta Okulu Yayınları* (2005) I, İstanbul.
21. Weinshenker, B. G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol.Clin* (1996); 14:291–308
22. Mirza, M. Multipl sklerozun etyolojisi ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* (2002); 24(1), 40-47.
23. Ferrante, P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J. Neurovirol* (2000); 6, S1.
24. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* (2002); 39: 187-99
25. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L., & Milanov, I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* (2006); 13(7), 700-722.
26. Alonso, A. & Hernán, M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis A systematic review. *Neurol* (2008); 71(2), 129-135.
27. Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, Koch M, Makhani N, Morrow S, Fisk J, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T, Marrie RA: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology* (2013); 40:195–210
28. Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol, Neurosurg & Psic* (2011); 82(10), 1132-1141.

29. Williams, R., Rigby, A. S., Airey, M., Robinson, M., & Ford, H. Multiple sclerosis: its epidemiological, genetic, and health care impact. *J Epidemiol Community Health* (1995); 49(6), 563.
30. Elian, M., Nightingale, S., & Dean, G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies, *J Neurol, Neurosurg & Psyc* (1990); 53(10), 906-911.
31. Milo, R., & Kahana, E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews* (2010); 9(5), A387-A394.
32. Bradley, W. G., Daroff, R. B., & Fenichel, G. M. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE, *Neurology in Clinical Practice* (2008); 1643-55.
33. Pugliatti, M., Sotgiu, S., & Rosati, G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* (2002); 104(3), 182-191.
34. Kampman, M. T., & Brustad, M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis—observations from Norway. *Neuroepidemiol* (2008); 30(3), 140-146.
35. Craelius, W. Comparative epidemiology of multiple sclerosis and dental caries. *J Epidemiol Community Health* (1978); 32(3), 155-165.
36. Nieves, J., Cosman, F., Herbert, J., Shen, V., & Lindsay, R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurol* (1994); 44(9), 1687-1687.
37. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain* (2010); 133(7), 1869-1888.
38. Acheson, E. D., Bachrach, C. A., & Wright, F. M. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand* (1960); 35(S147), 132-147.
39. Kurtzke, J. F., Beebe, G. W., & Norman, J. E. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurol* (1979); 1228-1228.
40. Miller, D. H., Hammond, S. R., McLeod, J. G., Purdie, G., & Skegg, D. C. Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (1990).; 53(10), 903-905.

41. Simon, K. C., Van der Mei, I. A. F., Munger, K. L., Ponsonby, A., Dickinson, J., Dwyer, T., & Ascherio, A. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1* 1501 on multiple sclerosis risk. *Neurol* (2010); 74(17), 1365-1371.
42. Vukusic, S., Van Bockstael, V., Gosselin, S., & Confavreux, C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol, Neurosurg & Psychiatry* (2007); 78(7), 707-709.
43. Goldberg, P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence: (A viewpoint) part 2. biochemical and genetic factors. *Int J Environ Stud* (1974); 6(2-3), 121-129.
44. Swank, R. L., Lerstad, O., Strøm, A., & Backer, J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* (1952); 246(19), 721-728.
45. Westlund, K. Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Acta Neurol Scand* (1970); 46(4-5), 455-483.
46. Smolders, J., Menheere, P., Kessels, A., Damoiseaux, J., & Hupperts, R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler* (2008).
47. Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurol* (2004); 62(1), 60-65.
48. Ascherio, A., & Munger, K. L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* (2007); 61(6), 504-513.
49. Correale, J., Ysrraelit, M. C., & Gaitán, M. I. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* (2009); awp033.
50. Ascherio, A., K. L. Munger, and K. C. Simon. Vitamin D 50 and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* (2010); 9:599–612
51. Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitán, M. I., Quintana, F. J., & Correale, J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg & Psic* (2014); jnnp-2014.
52. Willer, C. J., & Ebers, G. C. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* (2000); 13(3), 241-247.
53. Ascherio, A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother* (2013); 13:3–9.

54. Wingerchuk, D. M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord* (2012); 5(1), 13-22.
55. Marrie, R. A., Rudick, R., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurol* (2010); 74(13), 1041-1047.
56. Robertson, N. P., Fraser, M., Deans, J., Clayton, D., Walker, N., & Compston, D. A. S. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* (1996); 119(2), 449-455.
57. Ebers, G. C., Bulman, D. E., Sadovnick, A. D., Paty, D. W., Warren, S., Hader, W., & Nelson, R. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* (1986); 315(26), 1638-1642.
58. Gourraud, P. A., Harbo, H. F., Hauser, S. L., & Baranzini, S. E. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological reviews* (2012); 248(1), 87-103.
59. Lin, R., Charlesworth, J., Van Der Mei, I., & Taylor, B. V. The genetics of multiple sclerosis. *Pract Neurol* (2012); 12(5), 279-288.
60. Barcellos, L. F., Oksenberg, J. R., Begovich, A. B., Martin, E. R., Schmidt, S., Vittinghoff, E., & Swerdlin, A. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *The American Journal of Human Genetics* (2003); 72(3), 710-716.
61. Hafler, D. A., Compston, A., & Sawcer, S. Risk alleles for multiple sclerosis genetics consortium. *N Engl. J. Med* (2007); 357.
62. Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* (2001); 7(3), 115-121.
63. Sobel, R. A., & Moore, G. W. Demyelinating diseases. *Greenfield's Neuropathology* (2008); 1513-1608.
64. Popescu, B. F. G., & Lucchinetti, C. F. Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (2012); 7, 185-217.
65. Brück, W., Porada, P., Poser, S., Rieckmann, P., Hanefeld, F., Kretzschmar, H. A., & Lassmann, H. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* (1995); 38(5), 788-796.

66. Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., & Lassmann, H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* (2009); 132(5), 1175-1189.
67. Prineas, J. W., Kwon, E. E., Cho, E. S., Sharer, L. R., Barnett, M. H., Oleszak, E. L., ... & Morgan, B. P. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* (2001); 50(5), 646-657.
68. Trends in Molecular Medicine (2001); Vol.7, No:3
69. Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassman, H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* (2000); 47(6), 707-717.
70. Barnett, M. H., & Prineas, J. W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* (2004); 55(4), 458-468.
71. Adams and Victor's Principles of Neurology çev. ed. Murat Emre 9. baskı Güneş Tıp kitabevi (2011)
72. Garg, N., & Smith, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* (2015); 5(9).
73. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu. Rev. Med* (2002);53:285–302
74. Al-Araji, A. H., & Oger, J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* (2005); 11(4), 398-402.
75. Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, Kojima S, ve Hattori T. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. *Clin Neurol Neurosurg* (1998); 100: 199-204.
76. Tunçbay T ve Altıntaş A.In: Tunçbay T (eds). Patogenez, etyoloji, epidemiyoloji ve klinik özellikleri. *Multipl Skleroz*, İzmir: Ege Ün. Tıp Fak. Dekanlığı Yayın Bürosu (1991); 1-46
77. Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. *Neurol Clin* (1989); 7:321–31.
78. Noth, J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J neurol* (1991); 238(3), 131-139.
79. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Multiple (2000) ;133: 773-92
80. Adams, R. D, Victor, M, and Ropper, H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. Newyork: Mc Graw-Hill (2005); 771-797

81. Compston, A., Confavreux, C, and Lasstmann, H. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 4th.
82. Waubant, E., Tezenas du Montcel, S., Jedynek, C., Obadia, M., Hosseini, H., Damier, P., & Degos, J. D. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. *Mov Disord* (2003); 18(8), 948-952.
83. Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R, Türkçe ed. Temel Nöroloji (içinde). 3.baskı, Ankara: Güneş yayınevi (2002);199-219.
84. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. UK: Martin Dunitz press (2003);31-35.
85. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı (2004); Cilt:2, Sayı:3
86. Feinstein, A. In Review. *Can J Psychiatry* (2004); 49, 157-163.
87. Onal, B., Siva, A., Buldu, I., Demirkesen, O., & Cetinel, B. Voiding dysfunction due to multiple sclerosis: a large scale retrospective analysis. *International braz j urol* (2009); 35(3), 326-333.
88. Demirkiran, 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(2), 209-211.
89. Solaro, C., Lunardi, G. L., Capello, E., Inglese, M., Uccelli, M. M., Uccelli, A., & Mancardi, G. L. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurol* (1998); 51(2), 609-611.
90. Belletrutti, P. J., Courchesne, C. E., & Gray, G. W. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviation, space, and environmental medicine* (2004); 75(4), 367-369.
91. O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* (2002); 59:1-33.)
92. Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* (2002); 59:1-33.)90
93. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurol* (1983); 33(11), 1444-1444.
94. Lublin, F. D., & Reingold, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurol* (1996); 46(4), 907-911.

95. Vukusic, S., & Confavreux, C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* (2007); 20(3), 269-274.
96. Awad, A., Hemmer, B., Hartung, H. P., Kieseier, B., Bennett, J. L., & Stuve, O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* (2010); 219(1), 1-7.
97. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., & Lublin, F. D. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann neurol* (2011); 69(2), 292-302.
98. Simon, J. H. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis lesions. Measuring outcome in treatment trials. *West J Med* (1996); 164(6), 502.
99. Inglese, M. Multiple sclerosis: new insights and trends. *AJNR Am J Neuroradiol* (2006); 27(5), 954-957.
100. Christopher Luzzio. Multiple Sclerosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1146199>. 2011;
101. Berkovich, R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* (2013); 10(1), 97-105.
102. Weinstock-Guttman, B., Ransohoff, R. M., Kinkel, R. P., & Rudick, R. A. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Anns neurol* (1995); 37(1), 7-15.
103. Rudick, R. A., Cohen, J. A., Weinstock-Guttman, B., Kinkel, R. P., & Ransohoff, R. M. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* (1997); 337(22), 1604-1611.
104. Damal, K., Stoker, E., & Foley, J. F. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biol* (2013); 7, 247-258.
105. Filippini, G., Del Giovane, C., Vacchi, L., D'Amico, R., Di Pietrantonj, C., Beecher, D., & Salanti, G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 6. (2013).
106. Yong, V. W., Chabot, S., Stuve, O., & Williams, G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis Mechanisms of action. *Neurol* (1998); 51(3), 682-689.

107. Weber, F., Janovskaja, J., Polak, T., Poser, S., & Rieckmann, P. Effect of interferon β on human myelin basic protein-specific T-cell lines: Comparison of IFN β -1a and IFN β -1b. *Neurol* (1999); 52(5), 1069-1069.
108. Dhib-Jalbut, S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurol* (2002); 58(8 suppl 4), S3-S9.
109. Kappos, L., Weinshenker, B., Pozzilli, C., Thompson, A. J., Dahlke, F., Beckmann, K., & McFarland, H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS A combined analysis of the two trials. *Neurol* (2004); 63(10), 1779-1787.
110. Wolinsky, J. S. Copolymer 1 A most reasonable alternative therapy for early relapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. *Neurol* (1995); 45(7), 1245-1247.
111. Gran, B., Tranquill, L. R., Chen, M., Bielekova, B., Zhou, W., Dhib-Jalbut, S., & Martin, R. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurol* (2000); 55(11), 1704-1714.
112. Ruggieri, M., Avolio, C., Livrea, P., & Trojano, M. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: a review. *CNS drug reviews* (2007); 13(2), 178-191.
113. La Mantia, L., Munari, L. M., & Lovati, R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 (2010).
114. Rice, G. P., Hartung, H. P., & Calabresi, P. A. Anti- α 4 integrin therapy for multiple sclerosis Mechanisms and rationale. *Neurol* (2005); 64(8), 1336-1342.
115. Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A., Blumhardt, L. D., Rice, G. P., Libonati, M. A., & O'Connor, P. W. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2003); 348(1), 15-23.
116. Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., & Toal, M. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2006); 354(9), 899-910.
117. Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., ... & Barkhof, F. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* (2006); 354(9), 924-933.
118. Plavina, T., Subramanyam, M., Bloomgren, G., Richman, S., Pace, A., Lee, S., & Ticho, B. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* (2014); 76(6), 802-812.

119. Fox, E. J. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* (2006); 28(4), 461-474.
120. Chiba, K., Yanagawa, Y., Masubuchi, H., Kataoka, T., Kawaguchi, M., Ohtsuki, et al. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J. Immunol* (1998); 160:5037–5044
121. Pelletier, D., & Hafler, D. A. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2012); 366(4), 339-347.
122. Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H. P., Khatri, B. O., Montalban, X., & Tiel-Wilck, K. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2010); 362(5), 402-415.
123. Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., ... & Burtin, P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2010); 362(5), 387-401.
124. Samson, K. PML in suspected MS patient taking Fingolimod Raises FDA concerns. *Neurol Today* (2013); 13(19), 37.
125. Calic, Z., Cappelen-Smith, C., Hodgkinson, S. J., McDougall, A., Cuganesan, R., & Brew, B. J. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* (2015); 22(3), 598-600.
126. Lindsey, J. W., Haden-Pinneri, K., Memon, N. B., & Buja, L. M. Sudden unexpected death on fingolimod. *Mult. Scler. J* (2012); 18(10), 1507.
127. Oh, J., & O'Connor, P. W. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* (2013); 9, 177-190.
128. O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., ... & Freedman, M. S. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2011); 365(14), 1293-1303.
129. Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., ... & Truffinet, P. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* (2014); 13(3), 247-256.

130. Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., ... & Ellrichmann, G. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* (2011); 134(3), 678-692.
131. Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., ... & Vigiotta, V. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2012); 367(12), 1087-1097.
132. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., ... & Dawson, K. T. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2012); 367(12), 1098-1107.
133. Ermis, U., Weis, J., & Schulz, J. B. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* (2013); 368(17), 1657-1658.
134. Sweetser, M. T., Dawson, K. T., & Bozic, C. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med* (2013); 369(11), 1082-1082.
135. Onat Demirci , N . On yılın üzerinde multiple Skleroz Hastalığı Olan Hastalarda Klinik Özürlülük Üzerine Etkili Faktörler. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. İstanbul (2013)
136. Hardeland, R., Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S.R. Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* (2011); 93(3), 350-384.
137. Beyer, C. E., Steketee, J. D., & Saphier, D. Antioxidant properties of melatonin—an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* (1998); 56(10), 1265-1272.
138. Polish Physiological Society © Konturek, S. J., Konturek, P. C., Brzozowski, T. & Bubenik, G. A. *J. Physiol. Pharmacol* (2007); 58 (Suppl. 6), 23–52
139. Bubenik, G. A., & Pang, S. F. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: Ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback. *J. Pineal Res* (1994); 16(2), 91-99.
140. Kvetnoy, I., Sandvik, A. K., & Waldum, H. L. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J Mol Endocrinol* (1997); 18(1), 1-3.
141. Erlich, S. S., & Apuzzo, M. L. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg* (1985); 63(3), 321-341.
142. Reiter, R. J. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat* (1981); 162(4), 287-313.

143. Hardeland, R., Reiter, R. J., Poeggeler, B., & Tan, D. X. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (1993); 17(3), 347-357.
144. Reiter, R. J. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* (1991); 79(1), C153-C158.
145. Yılmaz, B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi* Ankara Üniv. Veteriner Fak., Yayınları1. Basım Ankara (1999).
146. Özkay, M., Yıldırım, M., & Yıldırım, N. Pineal Organ ve Fonksiyon Bozuklukları. *Balkan Med J* (1987); 1987(2).
147. Kızılkonca, E. Kapiler Elektroforez-örnek Sıkıştırma Yöntemi İle Melatonin (uyku Hormonu) takviye Tabletlerinde Ve Gıda Örneklerinde Tayini (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü) (2014).
148. Tan, D. X., Manchester, L. C., Terron, M. P., Flores, L. J., & Reiter, R. J. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?. *J. Pineal Res* (2007). 42(1), 28-42.
149. Boutin, J. A., Audinot, V., Ferry, G., & Delagrangé, P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* (2005); 26(8), 412-419.
150. Reppert, S. M. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* (1997) 12(6), 528-531.
151. Sugden, D., Davidson, K., Hough, K. A., & Teh, M. T. Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment Cell Res* (2004); 17(5), 454-460.
152. Penev, P. D., & Zee, P. C. Melatonin: a clinical perspective. *Ann neurol* (1997); 42(4), 545-553.
153. Reiter, R. J. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2003); 17(2), 273-285.
154. Reiter, R. J. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *Eur J Endocrinol* (1996); 134(4), 412-420.
155. Ianas O, Olivescu ' R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Rom J Endocrinol* (1991); 29:117-123

156. Namıduru, E. S.& Tarakçıoğlu, M. Melatonin. Kocatepe Tıp Dergisi, (2001). 2(2).(Hardeland R, Reiter RJ. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin. *Neurosci Biobehav Rev* (1993); 17:347-356.)
157. Bubenik, G. A., Blask, D. E., Brown, G. M., Maestroni, G. J., Pang, S. F., Reiter, R. J. & Zisapel, N. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Neuro signals* (1998); 7(4), 195-219.
158. Akkuş, İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza Yayınları (1995). Konya, 1.
159. Tan, D. X., Chen, L. D., Poeggeler, B., Manchester, L. C., & Reiter, R. J. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr j* (1993); 1(4), 57-60.
160. Reiter, R. J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica...[et al.]* (1993); 26(11), 1141-1155.
161. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother* (2010);10: 305-318,
162. Tomas-Zapico C, Coto-Montes A . A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* (2005);39:99 104
163. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin given 2-4 hours before habitual bedtime on sleep in normal young humans. *Sleep* (1996); 19: 423-431.
164. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi *Düzce Tıp Fak. Derg* (2005); 3: 30–39
165. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press (2015). USA.
166. Etemadifar, M., Abtahi, S. H., Akbari, M., Murray, R. T., Ramagopalan, S. V., & Fereidan-Esfahani, M. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: an update. *J Mult Scler* (2014); 20(8), 1145-1147.
167. Lin, G. J., Huang, S. H., Chen, S. J., Wang, C. H., Chang, D. M., & Sytwu, H. K. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci* (2013); 14(6), 11742-11766.

168. Shafer, L. L., McNulty, J. A., & Young, M. R. I. Assessment of melatonin's ability to regulate cytokine production by macrophage and microglia cell types. *J. Neuroimmunol* (2001); 120(1), 84-93.
169. Pieri, C., Marra, M., Moroni, F., Recchioni, R., & Marcheselli, F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* (1994); 55(15), PL271-PL276.
170. Escames, G., Guerrero, J. M., Reiter, R. J., Garcia, J. J., Munoz-Hoyos, A., Ortiz, G. G., & Oh, C. S. Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates. *Neurosci Lett* (1997); 230(3), 147-150.
171. Reiter, R. J., Tan, D. X., Osuna, C., & Gitto, E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J. Biomed. Sci* (2000); 7(6), 444-458.
172. Reiter, R. J., Tan, D. X., Terron, M. P., Flores, L. J., & Czarnocki, Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochimica Polonica English Edition* (2007); 54(1), 1.
173. Wang, X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther* (2009); 15(4), 345-357.
174. Esposito, E., & Cuzzocrea, S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol* (2010); 8(3), 228-242.
175. Reiter, R. J., Tan, D. X., Leon, J., Kilic, Ü., & Kilic, E. When melatonin gets on your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Exp Biol Med* (2005); 230(2), 104-117.
176. Chen, T. Y., Lee, M. Y., Chen, H. Y., Kuo, Y. L., Lin, S. C., Wu, T. S., & Lee, E. Melatonin attenuates the postischemic increase in blood-brain barrier permeability and decreases hemorrhagic transformation of tissue-plasminogen activator therapy following ischemic stroke in mice. *J. Pineal Res* (2006); 40(3), 242-250.
177. Alonso-Alconada, D., Alvarez, A., Lacalle, J., & Hilario, E. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histol. Histopathol* (2012); 27(6), 771-783.
178. Srinivasan, V. Melatonin oxidative stress and neurodegenerative diseases. *Indian J Exp Biol* (2002); 40(6), 668-679.
179. Etemadifar, M., Sayahi, F., Abtahi, S. H., Shemshaki, H., Dorooshi, G. A., Goodarzi, M., ... & Fereidan-Esfahani, M. Ginseng in the treatment of fatigue in

- multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Int. J. Neurosci* (2013); 123(7), 480-486.
180. Szczepanik, M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol* (2007); 58(6), 115-124.
181. Srinivasan, V. Melatonin oxidative stress and neurodegenerative diseases. *Indian J Exp Biol* (2002); 40(6), 668-679.
182. Gonsette, R. E.: Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis?. *Mult Scler* (2008); Review 14(1), 22-34.
183. Reiter, R. J., Tan, D. X., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Leon, J., & Czarnocki, Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica English Edition* (2003); 50(4), 1129-1146.
184. Bishop, A., Hobbs, K. G., Eguchi, A., Jeffrey, S., Smallwood, L., Pennie, C., ... & Estevez, A. G. Differential sensitivity of oligodendrocytes and motor neurons to reactive nitrogen species: implications for multiple sclerosis. *J Neurochem* (2009); 109(1), 93-104.
185. Natarajan, R., Einarsdottir, E., Riutta, A., Hagman, S., Raunio, M., Mononen, N., ... & Elovaara, I. Melatonin pathway genes are associated with progressive subtypes and disability status in multiple sclerosis among Finnish patients. *J. Neuroimmunol* (2012); 250(1), 106-110.
186. Paradies, G., Petrosillo, G., Paradies, V., Reiter, R. J., & Ruggiero, F. M. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J. Pineal Res* (2010); 48(4), 297-310.
187. Rizzo, J. F., & Lessell, S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis A long-term prospective study. *Neurol* (1988); 38(2), 185-185.
188. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. Öge AE, editörler. *Nöroloji. İstanbul* (2004); 505-34
189. Halaçoğlu, F., & Anlar, Ö. Multipl Sklerozda Metilprednizolonun Oksidatif Strese Etkisi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* (2014); 16(3).
190. Gilroy, J. *Basic Neurology Çeviri* ed: Rana Karabudak (2002); 3. baskı, Güneş Yayınevi.
191. Kılınç, K. Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* (2002); 33(2), 110-8.

192. Jacop RA, Burr BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* (1996); 63:985-990.
193. Halaçoğlu, F., & Anlar, Ö. Multipl Sklerozda Metilprednizolonun Oksidatif Strese Etkisi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* (2014); 6(3).
194. Reiter, R., Tang, L., Garcia, J. J., & Muñoz-Hoyos, A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life sci* (1997); 60(25), 2255-2271.
195. Fridovich, I. Superoxide dismutases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* (1986); 58(6), 61-97.
196. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem* (1979); 95(2), 351-358.
197. Beutler, E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. Grune & Stratton (1975).
198. Sanoobar, M., Eghtesadi, S., Azimi, A., Khalili, M., Jazayeri, S., & Reza Gohari, M. (Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Int. J. Neurosci* (2013); 123(11), 776-782
199. Acar, A., Cevik, M. U., Evliyaoglu, O., Uzar, E., Tamam, Y., Arıkanoglu, A., ... & Taşdemir, N. Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* (2012); 112(3), 275-280
200. Adamczyk-Sowa, M., Sowa, P., Pierzchala, K., Polaniak, R., & Labuz-Roszak, B. Antioxidative enzymes activity and malondialdehyde concentration during mitoxantrone therapy in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol* (2012); 63(6), 683-690.
201. Abtahi, S. H., Nasr, Z., Nourian, N., Abtahi, S. M., & Abrishamchi, F. Melatonin and multiple sclerosis: an outline on current evidences. *J Neurol Neurophysiol S* (2014); 12, 480-486
202. Barun, B. Pathophysiological background and clinical characteristics of sleep disorders in multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery* (2013); 115, S82-S85.
203. Miller, E., Walczak, A., Saluk, J., Ponczek, M. B., & Majsterek, I. Oxidative modification of patient's plasma proteins and its role in pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Biochem* (2012); 45(1), 26-30

204. Acar, A. , Cevik, M. U., Evliyaoglu, O., Uzar, E., Tamam, Y., Arıkanoglu, A., ... & Taşdemir, N. Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* (2012); 112(3), 275-280.
205. Ghabaei, M., Javedari, B., Al-E-Shagh, N., Ghaffarpour, M., & Asadi, F. Serum and cerebrospinal fluid antioxidant activity and lipid peroxidation in Guillain–Barre syndrome and multiple sclerosis patients. *Int. J. Neurosci* (2010); 120(4), 301-304.
206. Yousefi, B., Ahmadi, Y., Ghorbanihaghjo, A., & Faghfoori, Z. Serum arsenic and lipid peroxidation levels in patients with multiple sclerosis. *Biol Trace Elem Res* (2014); 158(3), 276-279.
207. Adamczyk-Sowa, M., Sowa, P., Pierzchala, K., Polaniak, R., & Labuz-Roszak, B. Antioxidative enzymes activity and malondialdehyde concentration during mitoxantrone therapy in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol* (2012); 63(6), 683-690.
208. Shukla, V. K. S., Jensen, G. E., & Clausen, J. Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* (1977); 56(6), 542-550.
209. Tasset, I., Agüera, E., Sánchez-López, F., Feijóo, M., Giraldo, A. I., Cruz, A. H., ... & Túnez, I. Peripheral oxidative stress in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Clin Biochem* (2012); 45(6), 440-444
210. Miller, E., Walczak, A., Saluk, J., Ponczek, M. B., & Majsterek, I. Oxidative modification of patient's plasma proteins and its role in pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Biochem* (2012); 45(1), 26-30
211. Szeinberg, A., Golan, R., Ben-Ezzer, J., Sarova-Pinhas, I., & Kindler, D. Glutathione peroxidase activity in various types of blood cells in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* (1981); 63(1), 67-75.
212. Mehlert A, Metcalfe RA, Diplock AT, Hughes RA Apr Glutathione peroxidase deficiency in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* (1982) ;65(4):376-8.
213. Klin Wochenschr. Zachara B, Gromadzińska J, Czernicki J, Maciejek Z, Chmielewski H Red blood cell glutathione peroxidase activity in multiple sclerosis (1984); 15;62(4): 179-82.
214. Sørensen, P. S., Hansen, J. C., Mai, J., Nielsen, L. R., & Sørensen, T. Lymphocyte glutathione peroxidase activity during exacerbations in multiple sclerosis. *Biol Trace Elem Res* (1992); 33(1-3), 145-150

215. Ortiz, G. G., Macías-Islas, M. Á., Pacheco-Moisés, F. P., Cruz-Ramos, J. A., Sustersik, S., Barba, E. A., & Aguayo, A. Oxidative stress is increased in serum from Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Dis Markers* (2009); 26(1), 35-39
216. Jensen, G. E., Gissel-Nielsen, G., & Clausen, J. Leucocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (1980); 48(1), 61-67.
217. Mazzella, G. L., Sinforiani, E., Savoldi, F., Allegrini, M., Lanzola, E., & Scelsi, R. Blood cells glutathione peroxidase activity and selenium in multiple sclerosis. *Eur Neurol* (1983); 22(6), 442-446
218. Kopff, M., Zakrzewska, I., Czernicki, J., Klem, J., & Strzelczyk, M. Red cell superoxide dismutase and catalase activity in multiple sclerosis. *Acta Biochim Pol* (1993); 40(1), 154
219. Tasset, I., Agüera, E., Sánchez-López, F., Feijóo, M., Giraldo, A. I., Cruz, A. H., ... & Túnez, I. Peripheral oxidative stress in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Clin Biochem* (2012); 45(6), 440-444
220. Farhadi, N., Oryan, S., & Nabiuni, M. Serum levels of melatonin and cytokines in multiple sclerosis. *Biomed* (2014); 37(2), 90.
221. Adamczyk-Sowa, M., Pierzchala, K., Sowa, P., Polaniak, R., Kukla, M., & Hartel, M. Influence of melatonin supplementation on serum antioxidative properties and impact of the quality of life in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol* (2014); 65(4), 543-50
222. Davitashvili D, Beridze M, Shakarishvili R, Kiziria M, Sanikidze T. The role of endogenous antiradical protective system in multiple sclerosis. *Georgian Med News* (2012); 11-19.
223. Ferretti G, Bacchetti T. Peroxidation of lipoproteins in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2011); 311: 92-97
224. Emamgholipour, S., Hossein-nezhad, A., Sahraian, M. A., Askarisadr, F., & Ansari, M. Evidence for possible role of melatonin in reducing oxidative stress in multiple sclerosis through its effect on SIRT1 and antioxidant enzymes. *Life sci* (2016); 145, 34-41
225. Miller, E., Walczak, A., Majsterek, I., & Kędziora, J. Melatonin reduces oxidative stress in the erythrocytes of multiple sclerosis patients with secondary progressive clinical course. *J Neuroimmunol* (2013); 257(1), 97-101