



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA
FİNGOLİMOD VE TERİFLUNAMİD TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Candost ERTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA
FİNGOLİMOD VE TERİFLUNAMİD TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Candost ERTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii-iv
ABSTRACT	v-vi
GİRİŞ	1-21
I. Multipl Skleroz	1-21
I.A. Tanım	1
I.B. Tarihçe	1
I.C. Epidemiyoloji	1
I.D. Etyoloji	2-4
I.D.a. Genetik	2
I.D.b. Virüsler	3
I.D.c. İklim Şartları	3
I.D.d. D Vitamini	3
I.D.e. Aşılar	3
I.D.f. Sosyo-kültürel Düzey	4
I.E. Sınıflama	4-6
I.E.a. Klinik İzole Sendrom	5
I.E.b. Radyolojik İzole Sendrom	5
I.E.c. Relaps ve Remisyonlarla Seyreden MS	5
I.E.d. Sekonder Progresif MS	5
I.E.e. Primer Progresif MS	6
I.F. Tanı	7-10
I.F.a. BOS Bulguları	7
I.F.b. Uyarılmış Potansiyeller	8
I.F.c. MRG Bulguları	9
I.G. Prognoz	10-11
I.G.a. EDSS	10
I.H. Tedavi	11-21
I.H.a. İmmunomodülatör	11
I.H.a.i. İnterferon Beta	11
I.H.a.ii. Glatiramer asetat (GA)	11

I.H.a.iii. Natalizumab	11
I.H.a.iv. Alemtuzumab	11
I.H.a.v. Rituximab	11
I.H.a.vi. Dimetil Fumarat	11
I.H.a.vii. Fingolimod	11-15
I.H.a.viii. Teriflunomid	15-21
GEREÇ VE YÖNTEM	22-23
BULGULAR	24-29
TARTIŞMA	30-34
SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35-42
EKLER	43-49
Ek-1 McDonald Kriterleri	43-44
Ek-2 EDSS Ölçeği	45-49
TEŞEKKÜR	50
ÖZGEÇMİŞ	51

ÖZET

Multipl Skleroz (MS); santral sinir sisteminin, başlıca otoimmün inflamasyona bağlı, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize, ak maddenin ön planda tutulduğu ancak korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen nörodejeneratif bir hastalıdır.

Relapsing Remitting MS (RRMS) hastalarında kullanılan oral ilaçlardan ikisi Fingolimod (Fingya®) ve Teriflunomid (Aubagio®)'dir.

Fingolimod 2010 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından RRMS hastaları için onaylanmıştır. İlk oral kullanılan MS ilacı olma özelliği taşır.

Teriflunomid ise 2012 yılında RRMS'li erişkinlerin tedavisinde günde tek doz kullanım için onay almıştır.

Çalışmamızda amacımız hastanemizde takip edilen RRMS hastalarında Fingolimod ve Teriflunomid tedavilerinin yıllık atak oranı (YAO) ve yine yıllık bazda hesaplanan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale:EDSS) üzerindeki etkisini araştırmak ve bu ilaçların gerçek dünyadaki yan etki profillerini ortaya koymaktır.

Çalışmamıza McDonald kriterlerine göre MS tanısı konulan 189 hasta dahil edildi Bunlardan 107'si Fingolimod ve 82'si Teriflunomid kullanmaktaydı.

Fingolimod alan hastaların 80'i kadın 27'si erkekti. Ortalama yaşları 39,51 (Standart Sapma (SS) 9,976), ortalama tanı yaşları 30,32 (SS 9,219), ortalama ilk atak yaşı 27,90 (SS 8,148), hastanemizde ortalama takip süreleri 7,53 yıl (SS 3,78) ve daha önce kullanılan tedavi süresi ise ortalama 6,40 yıl (SS 3,16) bulundu. Fingolimod kullanan hastalarımızdan 2 tanesi 1 yıldan az süredir; 68'i 1 yıldır; 14'ü 2 yıldır, 8'i 3 yıldır ve 15'i 4 yıldır bu tedaviyi kullanmaktaydı.

Teriflunomid kullanan 82 hastanın ise 23'ü erkek 59'u kadındı. Hastaların ortalama yaşları %40,89 (SS 11,67), ortalama tanı yaşı 35,79 (SS 11,21), ortalama ilk atak yaşı 32,85 (SS 10,50), hastanemizde takip süresi ortalama 4,52 (SS 3,76), önceki tedavi süresi 5,45 (SS 3,84) olarak hesaplandı. Teriflunomid kullanan hastaların ortalama tedavi kullanım süreleri

1 yılı.

Çalışmamızda Fingolimod tedavisinden önceki ve bu tedavi sonrasında yıllık atak sıklığı için belirlenmiş değerler Wilcoxon Signed Rank Test'e göre median, minimum ve maksimum olarak sıralandı (sırasıyla 0,50, 0, 2,54; 0, 0, 2,0). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Aynı şekilde yıllık EDSS değişimi için de bu değerler hesaplandı (sırasıyla 0,20, -0,25, 0,75; 0, -1, 1,50) ve Fingolimod sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Teriflunomid kullanan hastalarda ise önceki tedaviler ve Teriflunomid sonrasında yıllık atak sıklığı için belirlenmiş değerlerdeki değişim (sırasıyla 0, 0, 3,0; 0, 0, 1,0) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). EDSS değişimi için de aynı istatistiksel analiz yapıldı ve median, minimum ve maksimum hesaplandı (sırasıyla 0, -0,25, 1,50; 0,-0,50, 1) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Bu sonuçlar hem Fingolimod hem de Teriflunomid'in, öncesi kullanılan tedaviler ile kıyaslandığında YAO ve EDSS üzerine olan olumlu etkiyaptığını gösterdi.

Fingolimod tedavisine başlangıç daha çok önceki tedavinin etkili olmaması nedeniyle (%84,1); Teriflunomid tedavisine başlangıç ise daha çok önceki tedavide görülen yan etkiler nedeniyle (%43,9) yapıldı. İlk tedavi olarak Teriflunomid başlanan hastaların oranı %32,9'du. Her iki tedavi de hastalar tarafından iyi tolere edildi. Fingolimod alan hastaların %87,9'unda, Teriflunomid alanların ise %95,2'sinde yan etki bildirilmedi ve Fingolimod kullanan hastaların %92,5'i ve Teriflunomid kullanan hastaların %97,6'sı tedavisini sürdürdü.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz, Fingolimod, Teriflunomid, Etkinlik, Yan etkiler.

ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF FINGOLIMOD AND TERIFLUNOMIDE TREATMENTS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Multiple Sclerosis (MS); is a neurodegenerative disease of central nervous system, which is characterized by mainly autoimmune inflammation, demyelination, axonal loss and gliosis of white matter but also cortex and deep gray matter can be affected .

Fingolimod and Teriflunomid are two drugs that can be used orally in relapsing and remitting MS.

Fingolimod is first oral drug that can be used for Relapsing Remitting MS (RRMS) and approved by FDA in 2010.

Teriflunomid is also approved by FDA in 2012 for adults who has RRMS.

Our purpose in this study is to search the affects of Fingolimod and Teriflunomid treatments on annual attack rate (AAR) and Expanded Disability Status Scale (EDSS) and also present the side effect profiles of these drugs in real world.

We include to our study 189 patients who diagnosed with MS according to McDonald's Criterias. 107 of them were using Fingolimod and 82 of them were using Teriflunomid for treatment.

80 of fingolimod-treated patients were female and 27 were male. The mean age was 39,51 (Standard Deviation (SD) 9,976), the mean age at diagnosis was 30,32 (SD 9,219), the mean age at first attack was 27,90 (SD 8,148), the mean follow-up period in our hospital was 7,53 years (SD 3,78) the mean duration of treatment was 6,40 years (SD 3,16). Two of our patients using phingolimod were using this drug for less than 1 year, 68 of them for 1 year, 14 of them for 2 years, 8 of them for 3 years and 15 of them for 4 years.

Of the 82 patients who used teriflunomide, 23 were male and 59 were

female. The mean age of the patients was 40,89% (SD 11,67), the mean age of diagnosis was 35,79 (SD 11,21), the mean age of first attack was 32,85 (SD10,50), the mean follow up time was 4,52 (SD 3,76) and the previous treatment duration was 5,45 (SD 3,84). Patients using teriflunomide have a median duration of treatment of 1 year.

In our study, the values determined for the annual attack frequency before and after treatment with Fingolimod were ranked median, minimum and maximum according to Wilcoxon Signed Rank Test (0,50, 0, 2,54; 0, 0, 2,0 respectively). This change was statistically significant ($p < 0,01$). In the same way, these values were calculated for the annual EDSS change (0,20, -0,25, 0,75; 0, -1, 1,50, respectively). The change after Fingolimod treatment was statistically significant ($p < 0,01$). In the patients who used teriflunomide, the changes in the values determined for the annual episode frequency after the previous treatments and teriflunomide were statistically significant (0, 0, 3,0; 0, 0, 1,0) ($p < 0,01$). The same statistical analysis was performed for the EDSS change and Median, minimum and maximum were calculated (0, -0,25, 1,50; 0, -0,50,1, respectively); the change was statistically significant ($p < 0,01$). These results showed that both Fingolimod and Terifununomid had a positive effect on Anual Attack Rate (AAR) and EDSS compared to previous treatments.

The onset of Fingolimod treatment was mostly due to the ineffectiveness of previous treatment (84,1%); The onset of teriflunomide treatment was mainly due to the side effects (43,9%) seen in the previous treatment. The rate of patients who started Teriflunomide as the first treatment was 32,9%. Both treatments were well tolerated by the patients. No side effects were reported in 87,9% of patients taking fingolimod and 95,2% of teriflunomide. 92,5% of patients using fingolimod and 97,6% of patients using teriflunomide continued treatment.

Key Words: Multiple Sclerosis, Fingolimod, Teriflunomide, Efficiency, Side effects.

GİRİŞ

I. Multipl Skleroz

I.A. Tanım

Multipl Skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin (MSS) öncelikle otoimmün enflamasyona bağlı ilerleyici nörodejenerasyon ile giden, atak ve/veya progresyon ile seyreden kronik demiyelinizan bir hastalıdır (1,2). Hastalık santral sinir sisteminde multifokal enflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve nöronal kayıp ile karakterizedir (3).

I.B. Tarihçe

Tarihteki ilk muhtemel MS olgusuna 14. Yüzyıl Katolik kaynaklarında rastlanmıştır ancak tıp literatüründeki ilk MS vakası 1824'te Ollivier d'Angers'in spinal kord hastalıkları ile ilgili kitabında belirtilmiştir. Fransa'da Jean Martin Charcot ile birlikte çalışan Edma Felix Alfred Vulpian'ın 1866'da Charcot ile birlikte yayınladığı makalede 'sclerosé en plaque disseminé' ismini kullanması ile hastalığın adı da şekillenmiştir (4).

Gowers 1893'de yayınlanan ders kitabında MS için ailesel insidansın oldukça sık olduğundan bahsederken Einchorst 1896'da her ikisi de MS hastası olan anne-oğul olguları ile ilk ailesel MS olgusunu bildirmiştir (5).

I.C. Epidemiyoloji

Dünya'da MS tanısı almış yaklaşık 2,5 milyon birey vardır (6). Genellikle 20-40 yaşları arasındaki genç bireyleri etkiler ve travmadan sonra en çok engelliliğe yol açar. Genel nüfus ile kıyaslandığında yaşam süresini 7 yıl daha kısılmasına neden olur (7, 8).

Kadın-erkek oranı 1980'lerden beri 2:1 olarak belirtilse de günümüzde farklı popülasyonlarda kadın:erkek oranınının 3:1'i aştığını ortaya koyan çalışmalar bildirilmiştir (9, 10).

Arjantin'den yakın zamanda yapılmış bir ailesel MS çalışmasında bulunan 2,7:1 oranı, kadın oranınının ailesel olgularda da arttığını göstermektedir (11).

Dünya genelinde MS'in yüksek, orta ve düşük sıklıkta görüldüğü

bölgeler tanımlanmıştır.

Yüksek sıklıkta görülen yerler: Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Güneydoğu Avustralya olup prevalans >100/100,000'dir.

Orta grupta yer alan ülkeler Avustralya, Güney Amerika, Güneybatı Norveç, Kuzey İskandinavya, Ukrayna, Güney Afrika olup prevalans 5-100/100,000'dir.

Düşük sıklıkta görüldüğü yerler ise; Asya, Afrika ve Güney Amerika'nın kuzeyi olup prevalans <5/100,00'dir (12).

Türkiye'de İstanbul Maltepe'de yapılan bir çalışmada toplam populasyonda prevalans 101,4/100,000; kadınlarda 118,7/100,000 ve erkeklerde 76,0/100,000 olarak hesaplanmıştır (13).

Tüm dünyada MS prevalansı ırksal farklılıklara göre korele edildiğinde, beyaz ırk en büyük riski taşımaktadır ve hem Asyalılar'da hem de siyah ırkta risk düşüktür (14).

Göç verileri değerlendirildiğinde puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki riskin devam ettiği; çocukluk çağında göç edenlerde ise riskin yeni yaşam bölgesine benzediği izlenmiştir. Bu bilgiler ışığında MS etyolojisinde genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı söylenebilir (15, 16).

I.D. Etiyoloji

I.D.a. Genetik

Hastaların birinci derece akrabalarında 15-35 kat fazla risk vardır (17). Birinci derece akrabalarda risk %3-5 arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %25-34, dizigotlarda ise %2-4 arasındadır (18). Üvey kardeşler üzerine yapılan bir çalışmada; baba ortaklığındaki geçiş riski %1,31; anne ortaklığındaki geçiş riski %2,35 bulunmuştur. Bu sonuç anne ortaklığının MS riskini daha fazla arttırdığını göstermiştir (17).

'Tüm genom asosiasyon çalışmalarında, bugüne dek MS açısından riskli kabul edilen 100'den fazla lokasyon tanımlanmış ve bu riskli lokasyonlar tüm kalıtımın sadece bir kısmını açıklayabilmiştir (19). Missing heritability olarak belirtilen sadece genetik açıdan açıklanamamış olan kalıtım çevresel etmenler ve genlerin etkileşimleriyle açıklanmaya çalışılmaktadır (19).

Kromozom 6 üzerinde bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC), MS'de önemli olan genetik belirleyicilerden biridir. MHC, T hücrelerine antijen sunumunda rolü olan histokompatibilite antijenlerinin (HLA) genlerini kodlamaktadır (14). Kromozom 6p21 üzerindeki HLA-DRB1*1501-DQB*0602 haplotipi MS için en güçlü yatkınlık lokusudur (20). HLA DRB1*15 allelinin varlığı MS riskini yaklaşık üç buçuk kat artırırken HLA DRB1*03, MS riskinde küçük bir artışa yol açar. HLA DRB1*14 ise MS riskini azaltır (21). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise MS hastalarında HLA DRB1*1501, HLA DQA1*0102 ve HLA DQB1*0602 allelleri daha fazla saptanmıştır (22).

I.D.b. Virüsler

En önemli çevresel faktörlerden biri virüslerdir. Olası patogenez, virüslerin oligodendrosit hücre yüzeyi üzerine ya da miyelin kılıf içine yerleşmesi ve çapraz reaksiyon oluşturmasıdır. Ancak yapılan ko-kültür ve MS'li beyin dokusundan virüs izole etme çalışmaları başarılı olamamış, MS'in doku nakli yoluyla pasif transferi de yapılamamıştır. Üzerinde en çok durulan virüsler: Herpes Simpleks, İnsan T Hürelili Lenfositik virüsü 1 (HTLV-1), Kızamık, Parainfluenza, Paramyxovirüs, Corona virüs, Human Herpes virüs 6, Epstein Barr virüstür (23).

I.D.c. İklim Koşulları

Soğuk ve nemli iklim ortamı, radyasyon, kimyasal ve endüstriyel atıkların MS için risk oluşturduğunu gösteren ekolojik çalışmalar vardır. Soğuk iklim koşulları sık üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açarak indirekt yolla MS gelişimine katkı sağlayabilir. Güneş ışınlarının az miktarda maruz kalmak D vitamini eksikliğine yol açarak immün sistemi olumsuz etkiler (24).

I.D.d. D vitamini

D vitamini proinflamatuvar sitokin üretimini azaltıp, antiinflamatuvar sitokin üretimini artırarak immün yanıtı düzenler. MS insidansındaki coğrafik farklılık güneş ışığına az oranda maruziyetin sonucu olan düşük vitamin D seviyesi ile açıklanabilir. Ayrıca D vitamini seviyesini yükselten geleneksel diyetleri tüketen ve benzer ortamda yaşayan insanlarda, MS insidansı düşük bulunmuştur. (24-26).

I.D.e. Aşılar

Bugüne değin çocuk felci, kuduz, difteri, kızamıkçık ve grip aşıları ile

MS gelişimi arasında ilişki kurulmuş, fakat hangi mekanizma ile hastalığın tetiklendiği anlaşılamamıştır. Son yıllarda özellikle hepatit B virüs (HBV) aşısı ile MS arasında ilişki kurulmuştur, ancak henüz bu konuda da yeterli veri yoktur. Kabul edilen görüş aşılardan genetik olarak yatkın kişilerde MS'in ortaya çıkışını kolaylaştırdığıdır (16, 27).

I.D.f. Sosyo-kültürel Düzey

Sosyo-kültürel düzeyi daha yüksek kişilerde MS daha sık görülmektedir. Düşük sosyo-ekonomik ve hijyenik koşulların; enfeksiyonlarla daha erken yaşlarda karşılaşma ve bağışıklık kazanma yoluyla koruyucu olduğu düşünülmektedir (16).

I.E. Sınıflama

MS'in seyri klinik farklılıklar gösterir. Bu seyrin tanımlanması hem prognozu anlamada hem de tedavi planı düzenlemek açısından önemlidir. MS sınıflaması zaman içerisinde değişebilen dinamik bir süreçtir.

MS'in sınıflaması ilk olarak 1996'da relaps ve remisyonlarla seyirli (RR), primer progresif (PP), sekonder progresif (SP), progresif ve relapslarla seyirli (PR) MS olarak yapılmıştır (28). Bu sınıflama daha çok klinisyenlerin klinik gözlemlerine dayanmakta ve MRG bulgularıyla diğer biyolojik belirteçlerden fazla yararlanılmamaktadır. Bu nedenle 2013 yılında Avrupa MS Tedavi ve Araştırmaları Komitesi MS sınıflamasını klinik, görüntüleme özellikleri ve biyobelirteçlerdeki gelişmeler ışığında tekrar değerlendirmiştir. Bu revizyonda sınıflamaya KİS eklenmiş, PRMS sınıflamadan çıkarılmıştır. Ayrıca aktiviteye göre alt grup ayrımı da yapılmıştır (29).

Aktif MS, belirlenen bir zaman dilimi içerisinde -genellikle bir yıl- en az bir klinik atak veya MRG'de yeni bir Gd tutan lezyon, T2A görüntülerde yeni veya boyutu artmış lezyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Ataklarla seyreden MS hastalarında yılda en az bir kez MRG ve klinik değerlendirme önerilmektedir. Progresif formlar için ise optimal bir takip süresi yoktur. Spinal kord ile ilişkili klinik bulgu yoksa yıllık spinal kord görüntülemesi önerilmemektedir.

İlerleyici seyir, klinik gidişte tam düzelme olmaksızın sürekli bir kötüleşme olarak tanımlanmıştır. MRG'de T1-hipointens lezyonların sayısı ve hacminde artış ve beyin hacminin izlenmesi ile değerlendirilebilir.

Sonuç olarak 2013 sınıflaması hastalığı öncelikle ataklarla seyreden veya ilerleyici seyirli olmak üzere ikiye ayırmaktadır. İlk grupta KİS ve RRMS yer alır. RRMS hastaları aktif ve aktif olmayan RRMS olarak iki alt gruba ayrılır. İlerleyici grup başlangıçtan itibaren özürülükte artışın olduğu PPMS ve başlangıçta ataklarla giden bir dönemi takiben sürekli ilerlemenin görüldüğü SPMS grubu olarak ayrılabilir. Aktivite ve ilerleme varlığına göre de alt gruplar belirlenir (28,30).

I.E.a. Klinik İzole Sendrom

Bu terim 1996 sınıflamasında yer almamaktadır. KİS, MS için uygun klinik atağı olan ancak MS tanısı için gerekli olan zamanda yayılım kriterini tam olarak karşılamayan hastaları ifade etmek için kullanılan terimdir (29,31). MRG'de demiyelinizan lezyon izlenen KİS hastalarının ileride MS tanısı alma riski yüksektir. KİS hastalarında hastalık modifiye edici tedavilerin kullanılmasının hastanın MS'e dönüşümünü azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında KİS'in MS fenotip spektrumunun bir parçası olduğu sonucu çıkmaktadır.

2010 McDonalds kriterlerinin kullanılmasıyla birlikte tek atağı olan bir hasta MRG bulguları zaman içinde yayılım özelliği gösteriyorsa MS tanısı alabilmektedir. Bu kriter KİS tanısı alan hasta sayısını azaltmaktadır (30).

I.E.b. Radyolojik izole sendrom

Tesadüfen saptanmış inflamatuvar demiyelinizan karakterdeki görüntüleme bulgularının olduğu durumdur. Bu hastalarda lezyon morfolojisi ve yerinin özellikleri MS semptomlarının gelişmesi açısından belirleyicidir. Asemptomatik spinal kord lezyonları, Gd tutan lezyonların varlığı veya pozitif BOS bulguları MS'e dönüşme riskini artırır.

I.E.c. Relaps ve Remisyonlarla Seyreden MS

RRMS tüm hastaların %80-85'ini oluşturur. Atak ve remisyonlar ile seyreder. Ataklar sonrasında tamamen veya hafif sekel ile iyileşme görülebilir. RRMS'de inflamasyon belirgindir. MRG'de Gd tutulumu progresif tiplere göre daha fazladır (20).

I.E.d. Sekonder Progresif MS

RRMS hastalarının yaklaşık %50'si 10-15 yıl sonra sekonder progresif faza geçiş gösterir. Günümüzde halen RRMS'in ne zaman SPMS'e

dönüştüğünü gösteren klinik, görüntüleme ya da patolojik kriter yoktur. Öyküye bakılıp, başlangıcı atak ve remisyonlarla giden hastalığın hangi dönemde sürekli bir kötüleşme aşamasına girdiği saptanmaya çalışılarak SPMS tanısı konmaktadır (28).

I.E.e. Primer Progresif MS

PPMS; MS'in ataklar olmaksızın ilerleyici giden formudur. PPMS'in inflamasyonun az görüldüğü ya da hiç görülmediği patolojik özellikler gösteren, dejeneratif formu olduğunu düşündüren kanıtlar olsa da klinik, görüntüleme ve genetik verileri PPMS'nin MS'in ilerleyici fenotipleri içine girdiğini göstermektedir.

PPMS ve SPMS hastalarının gidişleri benzerlik gösterir, ancak PPMS'te hastalığın başlangıcından itibaren ataksız olması önemli bir ayırım noktasıdır. Hastaların yaklaşık %15'i başlangıçtan beri progresif seyirlidir (30, 32-34).

I.F. Tanı

MS'in klinik olarak farklı fenotiplerle karşımıza çıkması tanı koyma zorluklarını da beraberinde getirir. Tanı koyarken hastalığın zaman ve mekan içindeki yayılımını göstermek gerekir. Bunun için öncelikle hastalardan ayrıntılı bir öykü alınmalı, detaylı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Daha sonra beyin ve spinal kord görüntülemesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi gibi tetkiklerden de yararlanılmalıdır.

Hastalar pek çok farklı klinikle hekime başvurabilirler (32, 35). MS'te sık ve nadir görülen şikayetlerin bilinmesi ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ayırımı için önemlidir. Boyun fleksiyonuyla oluşan elektrik çarpması hissi (Lhermitte fenomeni), optik nöriti düşündürecek tek taraflı görme kaybı, herhangi bir SSS bölgesine uyan fokal pareteziler, çift görme; bir seviye altında motor kayıp veya pareteziler, bağırsak ve mesane disfonksiyonu gibi semptomlar demiyelinizan hastalığa işaret edebilir. Halsizlik, miyalji, baş ağrısı, hafıza sorunları, depresyon ve yaygın parestezi gibi birçok durumda görülebilecek semptomlar MS hastalarında sık görülür ancak tanı koydurucu değildir. Başvuru yakınması tek olabileceği gibi birden fazla da olabilir. Şikayetlerin başlangıcı (ani ya da yavaş), süresi, şikayetin enfeksiyon, aşı, gebelik gibi bir olayla ilişkili olup olmadığı daha önce herhangi bir nörolojik

şikayetin olup olmadığı, olduysa düzeliş düzelmediği sorgulanmalıdır (36, 37). MS'te şikayetler 24 saat ile birkaç hafta arasında sürer.

Tablo-1: Multiple Skleroz'da başlangıç bulguları

Bulgu	%
Duyusal bozukluk	40
Retrobülber nörit	17
Ekstremitte güçsüzlüğü	12
Diplopi	11
Vertigo, ataksi, sfinkter bozukluğu	20

MS için ilk olarak 1965'te Schumacker ve ark tarafından klinik değerlendirmeye dayalı kriterler ortaya konmuştur (38). Zaman içinde uyarılmış potansiyel incelemeleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BOS belirteçlerinin de tanıda önem kazanmasıyla 1983'te Poser kriterleri geliştirilmiştir (40). 2001 yılında Amerika Ulusal Multipl Skleroz Derneği ve Uluslararası MS Federasyonları Derneği'nin toplantısında McDonald Kriterleri belirlenmiştir (40). Bu kriterler 2005 ve 2010'da Polman ve ark. tarafından revize edilmiştir (5, 32).

Multipl skleroz tanısında 2010 yılında revize edilmiş McDonald Kriterleri kullanılmaktadır (3). Tanıda özellikle santral sinir sistemi MRG'si önemlidir. Mekan içinde yayılımın gösterilmesinde T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve spinal kord bölgelerinden en az ikisinde lezyon varlığı gereklidir. Zaman içinde yayılım ise bazal MRG ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 ve/veya gadolinium (gd) tutan lezyonun/lezyonların varlığı veya herhangi bir zamanda gd tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonlar ile ortaya konur (Ek:1).

I.F.a. BOS Bulguları

BOS incelemesi klinik kriterlere yardımcı olabilir; ancak tek başına MS tanısına etkisi yoktur. MS'de BOS'un makroskopik görünümü renksiz, berraktır ve basıncı normaldir. BOS mikroskopisinde hastaların 1/3'ünde toplam lökosit sayısında hafif artış olabilir. Hücre sayısı genellikle mm^3 'te 25-50 civarında ve lenfositlerden baskındır. Eğer mm^3 'te >50 ise ayırıcı tanıda başka hastalıklar düşünülmelidir. BOS protein düzeyi de genellikle normaldir.

Özellikle alevlenme dönemlerini kapsayan bazı durumlarda kan beyin bariyerindeki (KBB) bozulmaya bağlı olarak ılımlı bir yükselme olabilir. Ancak yükselme 100mg/dl'yi geçmez (41, 42). MS tanısı koyarken BOS IgG değerlerindeki tipik değişiklikler en faydalı bilgileri sağlar. MS hastalarında kandan geçen Ig dışında, intratekal bölgede de Ig sentezinde artış olur ve bu artış özellikle IgG türündedir. BOS IgG endeksi: $(\text{BOS IgG}/\text{BOS albumin})/(\text{Serum IgG}/\text{Serum Albumin})$ formülüyle hesaplanır ve endeksin 0,7'nin üzerinde olması patolojiktir. MS tanısı almış hastaların %70-90'ında IgG endeksi pozitifdir. İzole optik nörit ve sadece spinal kord tutulumu olan olgulardaysa bu oran MS'e göre daha düşüktür. Bir diğer parametre elektroforez yöntemiyle gösterilen serumda olmayan Ig bantlarının gösterilmesidir. Bu durum oligoklonal bant (OKB) olarak bilinir. MS hastalarının %65-70'inde OKB saptanır. Hastalığın başlangıcında negatif izlense bile tekrarlayan incelemeler ile varlığının gösterilebileceği ve bir kez pozitif olduktan sonra hep pozitif kaldığı bildirilmiştir (42).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİS'den MS'e dönüşüm riski intratekal OKB ya da kızamık, kızamıkçık ve rubella intratekal antikolar gibi pozitif BOS bulguları olanlarda MRG bulgularından bağımsız olarak artmış bulunmuştur. KİS'den MS'e dönüşüm için en önemli öngörücüler MRG ve BOS bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle elde edilir (43, 44).

I.F.b Uyarılmış Potansiyeller (UP)

Görsel, işitsel ya da dokunma gibi bir dış uyarana karşı SSS'nin elektriksel aktivitesinde oluşan değişimler şeklinde tanımlanabilir. Görsel, işitsel, somatosensorial (spinotalamik yol) ve motor (kortikospinal yol) yollar hakkında bilgi edinilir. UP'ler ataklar sırasında var olan değişimleri ortaya koyabildiği gibi klinik olarak stabil vakalarda asemptomatik etkilenmeyi de gösterebilir. Böylece hastalığın progresyonunu yansıtabilir ve aynı zamanda parsiyel demiyelinize aksonların instabilitesini de gözler önüne serer. MS'de yaygın olarak MR öncesi dönemde kullanılmış ve tanı sürecinde rol oynamıştır. Günümüzde MS tanısında yeri yoktur ancak kullanımı için yeni alanlar bulunmaktadır. Örnek olarak, demiyelinize sinirlerin fonksiyonlarını iyileştirmeyi amaçlayan tedavilerin yanıtını görmek için uygun bir yöntemdir (45). Klinik dizabilite ile özellikle motor ve duyuşsal UP'ler iyi derecede

koreledir (46,47).

I.F.c. MRG Bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme, MS ile ilişkili patolojileri saptamada son derece duyarlı olduğundan hastalığın tanısında ve izleminde sıkça kullanılan bir araçtır (48). MS plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallozum ve sentrum semiovalede bulunur, daha nadir görüldüğü yerler ise derin ak madde alanları ve bazal ganglionlardır.

Tipik MS plakları ovoiddir ve korpus kallozuma dik uzanırlar (15).

Spinal kord lezyonları; iki vertebra boyundan daha kısa uzanım gösteren, spinal kord çapının yarısını aşmayan, nadiren kitle etkisi gösteren, ön planda servikal spinal kordu ve posterior kolonu tutma eğiliminde olan lezyonlardır (49).

MR'da T2 ağırlıklı görüntülerde izlenen hiperintensiteler, inflamasyon, ödem, dismiyelinizasyon, demiyelinizasyon, gliosis ya da aksonal kaybın göstergesi olabilir. T2 ağırlıklı görüntülerdeki hiperintensitelerin %10-20'si T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenmektedir. Kara delik olarak adlandırılan bu lezyonların yaşına göre farklı patolojik alt tipleri vardır (48). Akut lezyonlarda görülen kara delikler, %80 oranına kadar gözlenebilir, akson kaybı ile miyelin yıkımının eşlik ettiği ya da etmediği ödemden kaynaklanır. Bu lezyonlar akut ya da ıslak kara delik olarak tanımlanır ve çoğu birkaç ay içinde inflamasyon ve ödemin gerilemesiyle izointens hale gelir. %40'ından azında ise bu lezyonlar geri dönüşümsüz doku hasarından kaynaklanan kronik kara deliklere dönüşürler. Kronik kara delikler RRMS hastalarından çok progresif MS hastalarında ve sıklıkla supratentorial ak maddede görülür. Ayrıca spinal kordda ve optik sinirlerde nadiren görülebilir (50, 51).

Gadolinyum dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), sadece kan beyin bariyer bütünlüğü bozulduğunda beyne geçebilen bir paramanyetik kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Gd, T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenir (15).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de görülen difüzyon katsayısı (ADC) ve ortalama difüzyon (MD) değerleri moleküllerin serbest hareketinin ölçütü iken fraksiyonel anizotropi (FA), moleküllerin belli bir doğrultuda hareketini ölçer. MS plaklarında tipik olarak artmış ADC ve MD ile birlikte kontralateral normal

görülen ak maddeye (NGAM) kıyasla azalmış fraksiyonel anizotropi saptanır. Bu değişiklikler demiyelinizasyon, gliozis, inflamasyon, aksonal kontraksiyon ve akson kaybı gibi doku değişikliklerine işaret edebilmekte olup özgül değildir (51).

Perfüzyon MR çalışmalarında, akut MS lezyonlarında inflamasyonla ilişkili vazodilatasyona bağlı artmış perfüzyon izlenmesine karşın birçok MS lezyonunda azalmış serebral kan akımı ve hacmi tesbit edilir. Ayrıca NGAM'da özellikle progressif formdaki hastalarda azalmış perfüzyon gösterilmiştir (50).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) MRG'de görülen lezyonların kimyasal-patolojik karakterizasyonunu yapmaya olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. MRS çalışmalarında; nöron canlılığını ve akson yoğunluğunu gösteren N-asetil aspartat (NAA), gliozis göstergesi olan kreatin (Cr) ve membran yapım-yıkım hızıyla inflamasyonun göstergesi olan kolin (Cho) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda MS lezyonlarında ve NGAM'de NAA/Cr oranını azaldığı gösterilmiştir. (52)

I.G. Prognoz

Multiple Skleroz kliniği değişken seyirlidir. Tedavisiz hastaların yaklaşık %30'unda 20-25 yıl sonra ciddi dizabilite gelişir. En kötü seyir PPMS'li erkek hastalarda izlenmektedir. Özellikle spinal kord lezyonlarının bu grupta fazla oranda görülmesi dizabilite progresyonu için önemli bir faktördür. MS'li hastalarda ölüm genellikle sekonder komplikasyonlara bağlıdır (4). Tedaviye erken başlamak ve tedavi derecesini belirlemek için hızlı gidişi öngörmek önemlidir. MS hastaları için tanımlanmış prognostik faktörler şu şekilde sıralanabilir. Erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, optik nörit ya da duyuşal bulgular ile başlangıç, ilk atakta tam iyileşme, ilk 2 yılda düşük atak sıklığı (<2 atak/yıl) iyi prognostik bulgular iken, piramidal–beyin sapı–serebellar bulgular ile başlangıç ve progressif bir seyir izlenmesi de kötü prognozu işaret eder (37, 38).

I.G.a. EDSS

MS hastalarının değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı MS'de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0–10 arasında 20 basamaktan oluşur. EDSS puanlaması 1.0–4.0

arasında 7 fonksiyonel sistem (FS) temel alınarak yapılan sorgulama ve nörolojik muayene bulgularının birleştirilmesi ile belirlenir (53) (Ek-1)

I.H. Tedavi

I.H.a. İmmunomodülatör Tedaviler

Hastalık modifiye edici ilaçların (HMİ) PPMS ve SPMS tiplerine faydaları kanıtlanmamıştır. RRMS tedavisinde; interferon beta preparatları, glatiramer asetat, Teriflunomid, dimetil fumarat, natalizumab, rituksimab ve alemtuzumab'ı içeren immünmodülatör tedavilerin faydalı etkileri olmuştur. Tedaviler ile atak hızında azalma ve MRG'de yeni beyin lezyonlarının gelişiminde yavaşlama saptanmıştır. Bu nedenle kesin RRMS tanısı almış olan herkese HMİ başlanmalıdır. Fakat bu tedaviler bir kür sağlamaz; atak hızını kısmen azaltıcı etkileri olmakla birlikte, dizabilite artışına dair etkinlikleri halen araştırılmaktadır. (54-56)

Bu tedaviler başlanırken hastalık aktivitesi, hastaları tedaviye uyumu, yan etki profilleri dikkate alınmalıdır (57).

I.H.a.i. İnterferon Beta

I.H.a.ii. Glatiramer Asetat (GA)

I.H.a.iii. Natalizumab

I.H.a.iv. Alemtuzumab

I.I.a.v. Rituximab

I.I.a.vi Dimetil Fumarat

I.J.b.vii Fingolimod

Fingolimod (sfingozin 1 fosfat (S1P) reseptör agonisti – FTY720, Fingya®) MS hastalığı için onaylanmış, parenteral olmayan ilk tedavidir. FDA tarafından 2010 yılında RRMS için kullanım onayı almıştır.

Fingolimodun yapısı fungal bir metabolit olan miyorisin ile ilgili çalışmalar sonrasında ilk kez 1996'da tanımlanmıştır. Hayvanlarda kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında T hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve organ greftinin korunmasını sağladığı görülmüştür. Fingolimod klasik immünsupresiflerden farklı olarak T ve B hücrelerin proliferasyonunu, sitokin veya antikör oluşumunu etkilememektedir. 1995 yılında etki mekanizmasının S1P üzerinden olduğu ve lenfosit trafiğini düzenlediği gösterilmiştir. İlaç yapısal olarak sfingozine benzemektedir. (58).

Fingolimod in vivo ortamda sfingozin kinazlar tarafından aktif formu olan Fingolimod-fosfata (Fingolimod-P) çevrilir. Fingolimod-P; S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler G-proteini kenetlidir. S1P1 reseptörü en fazla beyinde, ardından akciğer, dalak, kalp, damarlar ve böbreklerde bulunmaktadır. S1P1 reseptörleri anjiogenez ve nörojenezde görev almaktadır. S1P3 reseptörü kalp, akciğer, dalak, böbrek, bağırsak, diyafram ve kıkırdak dokusunda bulunmaktadır. S1P1 reseptörü ile birlikte kardiyovasküler sistemde kalp hızını düzenlemektedir. S1P4 reseptörü lökositlerde ve hava yolu düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. S1P5 reseptörü ise özellikle oligodendrositlerde ifade edilmektedir.

Fingolimod-P başlangıçta S1P reseptör agonisti gibi davranırsa da; hücre zarındaki S1P reseptörlerinin hücre içine alınmasını sağlayarak uzun vadede fonksiyonel bir antagonist olarak iş görür. Lenf nodunda bulunan T hücre membranlarındaki S1P1 reseptörünün hücre içine alınmasıyla, lenfositlerin lenf nodu dışına çıkışı engellenmekte; bu yolla dolaşımdaki T hücre sayısı azalmaktadır.

Lenfositlerin lenf nodunda tutulmasında kemokin reseptörü 7 (CCR7) de S1P1 reseptörüne antagonist olacak şekilde rol oynar. S1P1'i eksik ve CCR7'yi fazla ifade eden T hücrelerin lenf nodunda daha uzun süre kaldığı; buna karşın CCR7 eksik T hücrelerin lenf nodundan daha çabuk ayrıldığı gösterilmiştir. CCR7, B hücreler üzerinde de benzer etkiyi göstermektedir. (59, 60).

Fingolimodun MS'teki etkisi çoğunlukla S1P1 reseptörü üzerindedir. MS patofizyolojisi için önerilmiş bir modele göre, MS'te santral hafıza T hücreleri (Th1 ve Th17) self-antijenik çapraz etkileşimine bağlı olarak artmaktadır. Bu hücreler leptomeningeal fagositlerin sunduğu self-antijenlerce ve aynı zamanda SSS'de mikroglia ve dendritik hücrelerin antijen sunumuyla lokal olarak aktive olur ve efektör T hücrelere farklılaşır. Sonrasında direk hücre hasarı olur ya da inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla çeşitli hücrelerde sfingozin fosfokinazlar aktive olur. Böylece S1P reseptör yanıtı başlar. Bu olay dizisi nöroinflamasyon ve gliosis artışında rol oynar. Fingolimod ile lenf nodlarındaki lenfositik S1P1 reseptörlerinin sentezinin azaltılması, self-reaktif santral hafıza T hücrelerinin lenf nodundan

çıkamamasını sağlar ve santral hafıza hücrelerinin SSS'ye geçişi ile burada lokal olarak efektör T hücrelere dönüşü engellenmiş olur. SSS'de nöral hücrelerdeki S1P reseptörlerinin sentezindeki azalma da aktivasyonu azaltır (59, 61).

Fingolimod'un santral hafıza T hücrelerine etkisi, efektör hafıza T hücrelerine olan etkisinden daha belirgindir. MS'te BOS'taki T hücrelerin %90'ından fazlasını santral hafıza T hücreleri oluşturur. Bu durum, Fingolimodun MS'teki terapötik etkisini açıklayabilir (62).

Fingolimod-P S1P1 reseptörlerine bağlanarak reseptörü internalize eder. Bu S1P yanıtını azaltırken CCR7 aracılı yanıtı belirginleştirir. Bu durum, lenf nodunda naive ve santral hafıza T hücrelerinin CCR7 aracılı yanıt ile kalışını artırır ancak CCR7-efektör T ve efektör hafıza T hücrelerinin lenf nodundan çıkışını etkilemez (59).

Doğal öldürücü hücrelerin sekonder lenfoid organlardaki trafiği S1P1 ve S1P5 ve CCR7 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. Fingolimodun NK hücreler üzerine olan etkisini değerlendiren az sayıda çalışmanın ilki ek immünsupresif tedaviler de almakta olan renal transplantasyon hastalarında yapılmıştır. Fingolimodun farklı yükleme dozlarında T hücre sayısında belirgin azalma izlenirken, NK hücre sayısının değişmediği belirtilmiştir (63).

Fingolimod tedavisi almakta olan MS hastalarının, sağlıklı bireyler ve tedavi almayan MS hastaları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Fingolimod alan grupta CD56parlak NK hücrelerin azaldığı, CD56soluk NK hücre oranlarında ise görece artış olduğu belirtilmiştir (64). Aynı çalışmada NK hücrelerin sitotoksik fonksiyonları da değerlendirilmiş ve K562 hücreleri ile ko-kültür sonrasında IFN γ , TNF, IL-10, MIP-1 α sitokinleri ve degranülasyon seviyeleri kontrol grupları ile benzerlik göstermiştir.

Fingolimodun klinik etkisini ölçen üç temel faz3 çalışma vardır. Bunlardan ilki Fingolimod ile plasebonun karşılaştırıldığı çift kör FREEDOMS I çalışmasıdır. Bu çalışmada 0,5 mg Fingolimod alan grupta YAO plasebo grubuna göre anlamlı olarak az olduğu bulunmuştur. Çalışmanın MRG kolunda, T2 ağırlıklı kesitlerde 24 ay içinde yeni gelişen veya büyümüş lezyon varlığı açısından bakıldığında, 0,5 mg Fingolimod alan grubun plaseboyla kıyaslandığında lezyon yüküne anlamlı olarak olumlu etki yaptığı bulunmuştur.

Aynı çalışmada 2 yıl içinde Fingolimodun beyin atrofisine de olumlu etkisi gösterilmiştir (65). FREEDOMS II çalışmasının sonuçları l'dekilere benzerdir. YAO ve MR üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmanın dizabilite artışı kolunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (66) Fingolimod ve IFN-β1a'nın karşılaştırıldığı TRANSFORMS çalışmasında ise 0,5 mg Fingolimod alan hastalarda yıllık atak hızına anlamlı oranda olumlu etki izlenmiştir. MRG lezyon yüküne bakıldığında 1 yıl içinde yeni gelişen T2 lezyon sayısı Fingolimod alan hastalarda ortalama IFN- β1a alan hastalara kıyasla daha az saptanmıştır. 1 yıllık takipte beyin hacminde Fingolimodun atrofiyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir (67) .

Fingolimod'un RRMS hastaları için önerilen dozu, günde bir kez oral olarak alınacak 0,5 mg kapsüldür.

Fingolimod kullanan hastalarda görülen yan etkiler karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kardiyovasküler etkiler (aritmî, AV blok, çarpıntı gibi), maküler ödem, kan basıncında artış, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, lenfosit sayısında azalma, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, herpes virüs enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati gibi enfeksiyonlar, diyare, yorgunluk, baş ağrısı olarak sayılabilir.

Kardiyovasküler etkiler özellikle ilk dozda ortaya çıkan bradikardi ve AV bloktur. İlacın kardiyak dokudaki S1P reseptörlerine bağlanması ve atriyal miyositlerde hücre uyarılabilirliğini azaltmasıyla ilişkilidir. Bu etki genellikle ilacın ilk tedavi dozu alındıktan sonraki 6 saat içinde gözlenmektedir. İletim anormallikleri genellikle geçici ve asemptomatik olup, tedavi sırasında 24 saat içerisinde düzelmektedir. Fakat ilk 6 saatlik gözlemlerde elektrokardiyografide PR aralığında 4,5 milisaniyeden fazla uzama ve AV iletiminde herhangi bir gecikme durumunda ilaca devam edilmemelidir.

Fingolimod tedavisi ile lenfosit sayısında düşüklük görülmektedir. Lenfosit sayısı 200/ml olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir. 200/ml'nin üzerindeki lenfosit sayıları ile enfeksiyonlar arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır.

Fingolimodla plasebonun karşılaştırıldığı FREEDOMS I çalışmasında Fingolimod ile plasebo arasındaki ciddi ve şiddetli enfeksiyonların oranı alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle bronşit) dışında benzerdir. Ancak

takipte görülen 2 fatal herpes enfeksiyonu nedeniyle hastalarda tedavi öncesinde Varicella zoster Ig G bakılmakta ve IgG yanıtının gelişmiş olması istenmektedir. Fungal ve protozoal sistemik enfeksiyon izlenmemiştir. Daha önce herhangi bir immünsupresif ilaç kullanım öyküsü olmayan 2 hastada Fingolimod tedavisi altındayken PML enfeksiyonu tesbit edilmiştir (68, 69). Bu nedenle hastaların klinik ve radyolojik açıdan yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Malignite gelişme riskinde plasebo ile karşılaştırıldığında Fingolimod ile artış saptanmamıştır (65, 67).

I.J.b.viii. Teriflunomid

RRMS hastaları için Eylül 2012'de FDA'den onay almıştır. Teriflunomid, uzun zamandır romatoid artrit ve psöriyatik artritte kullanılmakta olan leflunamidin aktif metabolitidir.

Teriflunomidin primer etki mekanizması onun uyarılmış lenfositlerin çoğalması üzerine olan etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Aktivasyon sırasında lenfositler hücre siklusunun fazlarını izleyerek bölünürler. Bunlar DNA sentezinin yapıldığı 'S fazı'; ve mitozun olduğu 'M fazı' ve bu fazları ayıran boşluk (gap) 'G fazları'ndan oluşur. S fazındaki DNA sentezi primidin ve pürin bazlarına ihtiyaç duyar. Teriflunomid bir mitokondriyal enzim olan dihidro oratat dehidrogenazı (DHOD) spesifik, yarışmacı olmayan ve geri dönüşlü şekilde inhibe ederek primidin sentezini bloke eder. (70-72) DHOD çoğalan lenfositlerde yüksek düzeylerde salgılanan bir enzimdir (72, 73) Triflunamid tarafından bloke edilmiş primidin sentezi hücre döngüsünü S fazında durdurarak, çoğalan T ve B hücrelerinde sitotoksik etki oluşturur. Böylece bu hücrelerin MS patogenezindeki inflamatuvar prosese katılımını sınırlar (74).

Dinlenen lenfositler gibi aktivasyona yanıt olarak çoğalmayan hücreler primidin ihtiyacının kurtarma (salvage) yolundan sağlandığı homeostatik proliferasyon ile yenilenebilirler (75, 76) Bu nedenle, Teriflunomidin DHOD'yi inhibe etmesi sadece aktive olmuş, hızlı çoğalan lenfositleri etkiler. Hızlı, antijen tarafından indüklenen proliferasyon lenfositlere özgüdür. (77) Gastrointestinal mukozal hücreler gibi diğer çoğalan hücreler, düşük düzeyde DHOD üretir (73) ve hızlı çoğalım için uyarılamaz. Bundan ötürü Teriflunomid bu hücrelerin çoğalmasını çok az baskılar.

Pek çok in vitro çalışma Teriflunomidin erken S fazını apoptoz olmadan durdurduğunu göstermiştir. Bu çalışmalara insan B hücrelerinin CpG oligonükleotidleri ve IL2 ile uyarıldığı çalışmalar ve mitojenle uyarılan fare lenfositleri çalışmaları dahildir (78, 79). Benzer şekilde normal donörlerden elde edilen kültüre edilmiş insan periferal kanı mononükleer hücrelerinin (PKMH) kullanıldığı bir çalışma Teriflunomidin CpG'nin stimule ettiği B hücreleri ve anti CD3'ün uyardığı T hücrelerinin (CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin her ikisi de) çoğalmalarını doz bağımlı ve hücre ölümüne neden olmadan inhibe ettiğini göstermiştir. Her durumda Teriflunomidin DHOD ve de novo pirimidin sentezi üzerine olan inhibitör etkisi eksojen üridin eklenerek ortadan kaldırılabilmiştir (80).

B hücrelerinde; Teriflunomid varlığında oluşan azalmış çoğalm, siklin bağımlı kinaz 2 (sbk2) seviyelerindeki azalmayla ilişkili bulunmuştur. Sbk2'ye S fazı için ihtiyaç duyulmaktadır (81, 82). Bu gözlemler pirimidin bulunabilirliğinin erken S fazından orta S fazına ilerleyişi kontrol ettiğine dair olan raporları desteklemektedir (83).

İlginç bir şekilde, Teriflunomidin anti proliferatif etkisinin, sunulan peptit hücrelere yüksek oranda afinite gösteren T lenfositleri en fazla etkilediğinden bahsedilmektedir (84). Her T hücresi kendine özgü T hücre reseptörü (THR) üretir. Bunu multiple THR kodlayan lokusların rekombinasyonlarıyla sağlar. Her THR'nin peptid antijenlere farklı afinitesi vardır ve erişkin T hücre repertuarı peptid antijene T hücrelerinin aviditesine göre belirlenir (85). Böylece bu repertuar peptid antijenlere geniş bir aralıkta avidite gösteren T hücrelerini içermiş olur. Bir ovalbumin peptidine spesifik T hücrelerinin kullanıldığı in vitro bir modelde, Teriflunomid yüksek aviditeli T hücrelerinin çoğalmasını güçlü şekilde inhibe ederken, düşük aviditeli T hücrelerinin çoğalması daha az etkilenmiştir (84). Bu durum, MS gibi pek çok otoimmün hastalığa yüksek aviditeli T hücrelerinin aracılık ettiği düşünüldüğünden önemlidir (86). Teriflunomidin otoreaktif yüksek aviditeli T hücrelerine olan selektif etkisi, daha düşük aviditeli T hücrelerinin patojenlere karşı normal yanıt verebilmelerini mümkün kılar.

In vitro çalışmalar Teriflunomid tedavisinin DHOD bağımsız bir mekanizmayla integrin aktivasyonunu bozarak T hücrelerinin aktivasyonu için

gerekli olan immün sinaps oluşumunu engelleyebildiğini göstermiştir (87). Teriflunomid tarafından oluşturulan azalmış protein agregasyonu T hücre ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimi daha da zayıflatabilir (88).

Teriflunomid tedavisi; lipopolisakkaritle (LPS) uyarılan PKMHlerden monosit kompartmanına, IL6, IL8 ve monosit kemotaktik protein 1 (MKP 1) salınmasını belirgin şekilde azaltır. Bu etkiler üridin ile geri döndürülememektedir, bu nedenle DHOD ile ilgili olmadığı düşünülmektedir (80). Proinflamatuvar sitokin salınımındaki bu azalma Teriflunomid varlığında bozulmuş Th1 diferansiasyonunu ve artmış Th2 diferansiasyonunu gösteren daha önceki kemirgn çalışmalarıyla tutarlıdır (89, 90). Li ve arkadaşları (91) Teriflunomidin LPS ile uyarılan monositlerden köken alan dendritik hücre matürasyonunu bozmadığını ve LPS ile olgunlaşan dendritik hücrelerin allojenik T hücre yanıtlarını indükleme yeteneği üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu durum Teriflunomidin dendritik hücrelerin adaptiv immüniteyi düzenleme kapasitesini geniş kapsamlı olarak bozmadığını göstermektedir.

Dark Agouti (DA) faresi DOE modeli RRMS'in enflamatuvar özelliklerini taklit eder (92) ve pek çok çalışmada Teriflunomidin etkilerini ortaya koymak için kullanılmıştır. DA fareleri spinal kord homojenati ve Freund adjuvanıyla eş zamanlı immünize edildiklerinde DOE oluştururlar. İmmünizasyon kuyruk paralizisi, bozulmuş yürüyüş ve parezi gibi nörolojik semptomlara yol açar.

Teriflunomidin DA DOE farelerine profilaktik ya da terapötik uygulanması hastalık seyrine olumlu etki yapar, hastalık başlangıcını geciktirir ve maksimal ve kümülatif hastalık skorlarını düşürür (93). Teriflunomid verilen DA DOE farelerinin spinal kord histopatolojisi demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmada %90'a kadar ve inflamasyonda ise %70'e kadar azalma gösterir (93). Teriflunomid tedavisi spinal kordu infiltre eden T hücrelerin, NK hücrelerinin, makrofaj ve nötrofillerin düzeyini de düşürür (94). Leflunamid ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda, sinoviyal dokudaki makrofaj ve T hücre infiltrasyonunun azaldığı ve lenfosit adezyon molekülü ve matriks metalloproteinazlarının ekspresyonunun azaldığı da not edilmelidir. Bu durum Teriflunomidin lenfosit migrasyonuna

etkisini göstermektedir (95). Teriflunomid tedavisi ayrıca DA DOE farelerinde oligodendrosit hücre ölümüne karşı koruyucu görünmektedir (96).

Teriflunomid tedavisi DA DOE farelerinde duysal ve motor fonksiyonları da düzeltmektedir. Elektrofizyolojik somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ile yapılan çalışmalar profilaktik Teriflunomid tedavisinin DOE hayvanlarında hem dalgaformu amplitüdlerindeki azalmadan hem de dalgaformu başlangıç latansındaki artıştan koruduğunu göstermiştir. Terapötik dozlarda da benzer etkiler görülmüştür (93). Transkranyal manyetik uyarılmış potansiyeller ile yapılan ölçümler Teriflunomidin dalgaformu latansındaki gecikmeyi ve dalgaformu amplitüdündeki azalmayı engellediğini göstermektedir (97).

Teriflunomid ile tedavi edilen DA DOE farelerinde gözlemlenen maximal hastalık skorlarındaki azalmalar, aksonal kayıpta ve sinir fonksiyon kayıplarındaki azalma, bu hayvanlardaki Teriflunomidin bağışıklık hücrelerine direkt etkisinin sonucu olan azalmış enflamasyon ile açıklanabilir.

Teriflunomid ile tedavi edilen DA DOE farelerinde yapılan ek gözlemler hastalık başlangıcında verilen Teriflunomid tedavisinin hastalıkla ilgili immünopatolojik değişiklikleri geri çevirdiğini göstermiştir. Bu değişikliklere dalak ağırlığında azalmanın durdurulması (Teriflunomid ile tedavi edilen hayvanlarda dalak ağırlığı sağlıklı hayvanlara göre hafifçe daha azken, tedavi almamış DOE hayvanlarıyla kıyaslandığında belirgin fazladır), akut atakta dolaşan monositlerin artmış düzeylerinin azaltılması ve akut atak ve remisyonda gözlenen CD4+/CD8+ Th hücrelerinin artmış oranlarında azalma örnek verilebilir.

Teriflunomid; MS'in pek çok patofizyolojik özelliğini taklit eden, farelerde tanımlanmış, Theiler'in Murine Emsefalomiyelit Virusu (TMEV) enfeksiyon modelinde de etkinlik göstermiştir. Duyarlı fare soylarında, TMEV bifazik hastalığı indükler. Enfeksiyondan bir hafta sonra, TMEV gri maddede apoptoz ile karakterize olan polioensefalomiyelite neden olur. Yaklaşık olarak enfeksiyondan 1 ay sonra olan kronik faz sırasında spinal kord beyaz maddesinde virüs glial hücreler ve makrofajları enfekte eder ve oligodendrosit apoptozu ve aksonal dejenerasyon ile giden inflamatuvar

demyelinizasyonu tetikler (98). TMEV ile enfekte olan farelerde nörolojik defisitteki ilerleme Teriflunomid tedavisi ile azaltılabileceği gösterilmiştir (99).

MS'in bu viral modeline uygulanan Teriflunomid tedavisi antiviral antikörlerin yapımında sadece hafif bir gecikmeye yol açması ve İnfeksiyon sonrası ilk ayda santral sinir sistemi viral yükünde geçici olarak hafif artışlara neden olması önemlidir. Bu bulgu Teriflunomidin koruyucu bağışıklığı sürdürdüğü ve Teriflunomid alan hastalarda viral enfeksiyonların beklenmemesi gerektiği fikrini destekler (100).

Teriflunomid ile ilgili yapılan plasebo kontrollü üç faz 3 çalışmada ilacın etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Bunlardan ilki TEMSO çalışmasıdır. Plasebo, 7mg ve 14 mg Teriflunomidin etkinlikleri kıyaslanmıştır. Teriflunomid yıllık atak oranını azalttığı saptanmıştır. Teriflunomidin plasebo ile kıyaslandığında dizabilite progresyonunu azalttığı saptanmıştır (101).

TOWER çalışmasında da benzer şekilde Teriflunomidin yıllık atak sıklığı plasebo grubuna göre azalttığı saptanmıştır. Plasebo ile kıyaslandığında 14mg Teriflunomid dizabilite artışı riskini azaltmaktayken; 7mg Teriflunomid ile anlamlı farklılık izlenmemiştir (102)

Klinik izole sendromlu hasta grubunda Teriflunomidin etkinliğini göstermek amacıyla yapılmış olan TOPIC çalışmasında ise Teriflunomidin 14 mg ve 7mg dozda yeni atak riskini anlamlı ölçüde azalttığı gözlenmiştir. 14mg dozda placebo ile kıyaslandığında teriflunomid atak ve yeni MRG lezyonu oluşma riskini azaltır. (103)

TEMSO, TOWER ve bir faz 2 çalışmanın dahil olduğu plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, Teriflunomid tedavisinin bazal lökosit değerlerinde yaklaşık %15 oranında düşüşe neden olduğunu göstermiştir (104-107). Fakat, ortalama absolute değerler normal aralıkta bulunmuştur. Bahsedilen düşüş tedavinin ilk 3 ayında olur ve tedaviye devam etmekle düzeyler daha fazla değişmez. Teriflunomid tedavisinde enfeksiyon riski artış göstermemektedir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler incelendiğinde 4 hastada oportunistik olduğu düşünülen enfeksiyon saptanmış; bu hastalardan 2 si plasebo alan hasta grubundan, (bir hastada tedavinin bırakılmasıyla düzelen herpes zoster enfeksiyonu olmuş, diğer

hasta ise tedavisinin tamamen bırakılmasına neden olan hepatit C ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu geliştirmiştir), diğer 2 hastaysa 14mg Teriflunomid alan gruptandır (bir hastada çalışma tedavisinin bırakılmasına neden olan ve antitüberküloz tedavi ile düzelen gastrointestinal tüberküloz; diğer hastada tedavi bırakılması ile düzelen CMV hepatiti saptanmıştır) (107). Faz 2 ve TEMSO çalışmalarının 9 yıla kadar olan uzatılmalarında, artmış malignite ya da ciddi opportunist enfeksiyon riski saptanmamıştır (108, 109). Bütün bu bulgular teriflunomidin koruyucu bağışıklığa olumsuz etkide bulunmadığını göstermektedir.

Teriflunomid tedavisi altında antijen yanıtlarının korunup korunmadığını araştırmak için, IFN β ve Teriflunomid ile (en az 6 ay) tedavi edilen MS hastalarında 2011-2012 mevsimsel grip aşılama (H1N1, H3N2 ve B suşlarını içerir) olan yanıtı bakılmıştır (110). Tüm gruplarda %90'ın üzerindeki hasta H1N1 ve B suşları için aşılama sonrası ≥ 40 antikor titresine ulaşmıştır. H3N2 için ≥ 40 antikor titresine 7 mg Teriflunomid ve IFN β kullanan grupların %90'ı ulaşmışken 14 mg Teriflunomid kullanan grubun %77'si ulaşabilmiştir. 14mg Teriflunomid grubunun H1N1 alt grubu (2,3) dışındaki tüm gruplarda ve suşlarda aşılama öncesi ve sonrası titrelerin geometrik ortalamaları $\geq 2,5$ bulunmuştur. Bu değer Avrupa rehberlerinde aşı etkinliğini gösteren değerdir (110, 111). Bu nedenle aşılama Teriflunomid ile indüklenen bağışıklık yanıtındaki hafif kalitatif ve kantitatif değişiklikler klinik olarak belirgin değildir ve Teriflunomid kullanan hastalarda aşılama bağlı koruyucu antijeni geri çağırma kapasitesinin korunmuş olduğu düşünülmektedir (110).

Kuduz aşısı, Teriflunomidin neoantijenlere karşı immun yanıtı etkisini ölçmek için kullanılmıştır. 1 ay öncesinde Teriflunomid ya da plasebo alan sağlıklı gönüllüler kuduz aşısı ile aşılandıkları bir çalışmada Teriflunomid grubunda hafifçe azalmış ortalama antikor yanıtları gözlenmiştir. Fakat, tüm vakalarda yeterli antikor yanıtına (antikor yanıtı $\geq 0,5$ /ml) ulaşılmıştır.

Teriflunomid tedavisinin sık görülen yan etkiler arasında saç incelmeleri, diyare, ALT artışı, bulantı ve baş ağrısı sayılabilir. Teriflunomid kullanan hastalarda belirtilen saç incelmeleri sınırlı ve difüzdür ve en iyi telojen effluvium terimiyle açıklanır (113) Saç incelmeleri genellikle tedaviye

devam edilirken düzelir (112) ve sadece $\leq 2\%$ hastada tedavinin bırakılmasına neden olur.

Leflunamid, farelerde embriyo ölümü ve terotejenite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan hamilelik potansiyeli bulunan hastalarda kontrendikedir (114).

Teratoloji Bilgi Uzmanları Örgütü (Organisation of Teratology Information Specialists:OTIS) tarafından yürütülen iki prospektif çalışma RA nedeniyle leflunamid tedavisi alan kadınların çocuklarında major yapısal defekt yönünden anlamlı artış saptanmamıştır (116, 117). Ek olarak, 2001-2013 yılları arasında 2,3 milyon leflunamid kullanan hasta yılı boyunca hiç bir teratojenite sinyaline rastlanmamıştır (Genzyme). Teriflunomidle tedavi edilen farelerde ve tavşanlarda görülen embriyo ölümü ve terotejenite nedeniyle hamile olan ve güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan hamilelik potansiyeli taşıyan kadınlarda kontrendikedir (115). Klinik öncesi Teriflunomid çalışmalarında terotejenite ve klastojenite kanıtı gösterilmemiştir (119) ve OTIS'in leflunamid çalışmasının bulgularıyla uyumlu olarak, Teriflunomid alan anne ya da babalardan olan yenidoğanlarda doğumda yapısal ya da fonksiyonel anormallik saptanmamıştır (118). Teriflunomid alan hastalar gebe kaldığında Teriflunomid plazma konsantrasyonu fetus için minimal risk içerdiği öngörülen $<0,02\text{mg/L}$ 'nin altına inene dek hızlandırılmış eliminasyon prosedürü uygulanmalıdır (115).

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Nöroloji Bölümü'nde takipli ve McDonald Kriterleri'ne göre Multiple Skleroz tanısı konulmuş hastalar yaştan bağımsız olarak çalışmamıza katıldı. Fingolimod kullanan 107 ve Teriflunomid kullanan 82 hasta dahil edildi. Hastaların Fingolimod ve Teriflunomid öncesinde kullandıkları immunmodülatörler ve bahsi geçen tedavilerin etkinlik ve yan etki profili açısından karşılaştırılması planlandı. Bunun için hastaların yaşları, ilk MS atağı ve MS tanısı yaşları, tanı öncesi atak sayısı, tanı sırasındaki EDSS, Fingolimod ve Teriflunomid öncesinde kullanılan immunmodülatör tedaviler, bu tedavilerin toplam kullanım süresi, bu süre içindeki yıllık atak sayısı ve yine yıllık bazda EDSS'deki değişim hesaplandı. Bu veriler ile araştırmamızın konusu olan Fingolimod ve Teriflunomid tedavilerinin kullanım süresi, bu süredeki yıllık atak sayısı ve EDSS'deki yıllık değişimler karşılaştırıldı.

Araştırmamızın yan etki kolunda Fingolimod ve Teriflunomid tedavilerinin yan etki potansiyelleri ve olası bırakma nedenlerinin yanısıra; diğer immunmodülatörlerden bahsedilen tedavilere geçiş nedenlerinin de ortaya konulması planlandı.

Çalışmamıza Hastanemiz Etik Kurulu'nun 27 Aralık 2016 tarih ve 2016-21/18 nolu kararı sonrasında başlandı.

Planlanan bu incelemeler hastanemiz 'AVİCENNA' sistemi üzerinden hasta dosyaları taranarak yapıldı. Hastaların atak sayıları bu sistemde belirtilen atak olarak değerlendirilen durumlar ve hastanın pulse steroid tedavi almasına göre hesaplandı. Pulse steroid başlanan ataklar gerçek atak olarak değerlendirildi. EDSS değerlerinde öncelikle hastalarda AVİCENNA sistemini düzenleyen hekim tarafından hesaplanan EDSS değeri temel alındı. Eğer bu değer hesaplanmamışsa yapılan nörolojik muayeneden EDSS değeri hesaplandı. Herhangi bir ilacın yan etkisi hesaplanırken sistemi düzenleyen doktorun hastadan aldığı anamnez ve hastanın bu yan etki ile ne sıklıkla kontrole çağrıldığı göz önüne alındı.

Çalışmamız sonucunda oral immunmodülatör tedavilerden Fingolimod ve Teriflunomidin etkinliğinin ve yan etki profilinin hastalarımız

arasındaki yansımasını görmeyi planladık.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret test kullanıldı

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızın sonuçlarını iki grup halinde düzenledik. Grup 1’de Fingolimod alan 107 hasta; grup 2’de Teriflunomid alan 82 hasta vardı.

Fingolimod alan hastaların 80’i kadın 27’si erkekti. Ortalama yaşları 39,51 (Standart Sapma (SS) 9,976), ortalama tanı yaşları 30,32 (SS 9,219) ve ortalama ilk atak yaşı 27,90 (SS 8,148) olarak hesaplandı. Hastanemizde ortalama takip süreleri 7,53 yıl olarak hesaplandı (SS 3,78). Daha önce kullanılan tedavi süresi ise ortalama 6,40 yıl (SS 3,16) bulundu (Tablo-2). Tüm bu dağılımlar homojen olarak gerçekleşti.

Tablo-2: Fingolimod kullanan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

	Ortalama (SS)	Minimum-Maksimum	Medyan
Tanı yaşı (yıl)	30,32 (9,22)	13-54	29
İlk atak yaşı (yıl)	27,90 (8,15)	13-46	26
Hastanemizde toplam takip süresi	7,53 (3,78)	1-22	7
Önceki tedavi süresi (yıl)	6,40 (3,16)	1-15	6

Çalışmanın Teriflunomid kolunda 82 hasta vardır. Hastalardan 23’ü erkek 59’u kadındır. Hastaların ortalama yaşları %40,89 (SS11,67), ortalama tanı yaşı 35,79 (SS11,21), ortalama ilk atak yaşı 32,85 (SS 10,50), hastanemizde takip süresi ortalama 4,52 (SS 3,76), önceki tedavi süresi 5,45 (SS 3,84) olarak hesaplandı (Tablo-3). Hastaların yaşları, tanı yaşları, ilk atak yaşları, hastanemizde toplam takip süreleri ve önceki tedavi süreleri homojen olarak dağılmaktaydı.

Tablo-3: Teriflunomid kullanan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

	Ortalama (SS)	Minimum/Maksimum	Medyan
Yaş (yıl)	40,89 (11,67)	19-66	41
Tanı yaşı (yıl)	35,79 (11,21)	15-63	35
İlk atak yaşı (yıl)	32,85 (10,50)	15-60	31,5
Hastanemizde toplam takip süresi (yıl)	4,52 (3,76)	1-17	3,5
Önceki tedavi süresi (yıl)	5,45 (3,84)	1-17	5

Fingolimod kullanan hastalarımızdan 2 tanesi 1 yıldan az süredir; 68'i 1 yıldır; 14'ü 2 yıldır, 8'i 3 yıldır ve 15'i 4 yıldır bu tedaviyi kullanmaktaydı (Tablo-4).

Tablo-4: Fingolimod kullanım sürelerinin dağılımı

Fingolimod Kullanım Süresi	Yıl	%
<1 yıl	2	1,9
1yıl	68	63,5
2yıl	14	13,1
3yıl	8	7,5
4yıl	15	14

Teriflunomid kullanan hastaların ortalama tedavi kullanım süreleri 1 yıldır.

Sonuç olarak önceki tedavilerin yıllık atak sıklığına etkisiyle kıyaslandığında Fingolimodun yıllık atak sıklığını anlamlı olarak düşürdüğü saptandı. ($p<0,01$). Yıllık EDSS üzerine Fingolimodun anlamlı ölçüde etkisi olduğu görüldü (Tablo-5, 6)

Tablo-5:Fingolimod Tedavisinin Yıllık Atak Oranına Etkisi

	Fingolimod öncesi YAO	Fingolimod sonrası YAO	P değeri
Median	0,50	0	<0,01
Minimum	0	0	
Maksimum	2,54	2,0	

Wilcoxon Signed Rank Test

Tablo-6:Fingolimod Tedavisinin EDSS Üzerine Etkisi

	Fingolimod öncesi yıllık EDSS değişimi	Fingolimod sonrası yıllık EDSS değişimi	P değeri
Median	0,20	0	<0,01
Minimum	-0,25	-1,00	
Maksimum	0,75	1,50	

Wilcoxon Signed Rank Test

Başka bir immunmodülatörden Fingolimoda geçme nedenlerine bakıldığında en sık nedenin %79,4'lük oranla önceki tedavinin atak sıklığı üzerine etkili olmaması olduğu görüldü. Natalizumab kürünün sonlanması sonrası Fingolimod tedavisine geçen hastalar toplam hastaların %9,4'ünü oluşturmaktaydı. Enjeksiyona bağlı yan etkiler ile tedavi değişikliği yapılmış olan hastalar %8,4; atak olmaksızın radyolojik progresyon nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastalar %4,7; grip benzeri yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılanlar %1,9, hematolojik yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılanlar ise toplam hastaların %0,9'unu oluşturmaktaydı (Tablo-7)

Tablo-7: Fingolimod Tedavisine Başlama Nedenleri

	Sayı	%
Önceki tedavinin ataklara etkin olmaması	85	79,4
Enfeksiyona bağlı yan etkiler	9	8,4
Natalizumab kürünün sonlanması	10	9,4
Radyolojik progresyon	5	4,7
Grip benzeri yan etkiler	2	1,9
Hematolojik yan etkiler	1	0,9

Yan etki profiline bakıldığında Fingolimod kullanan hastaların büyük çoğunluğunun (%87,9) herhangi bir yan etki belirtmediği ortaya konuldu. Sık görülen yan etkilerden %7,5 oranla hematolojik yan etkiler ilk sırada yer almaktaydı. Hematolojik yan etkiler olarak değerlendirilen hastalar beyaz küre düşüklüğü nedeniyle rutin takiplerden daha sık olacak şekilde hemogram takibine alınan hastalardır. Hangi hastanın bu şekilde takibe alınacağına hekim karar vermiş olup; herhangi bir standardizasyon yapılmamıştır. Bir diğer görece sık görülen yan etki %1,9 oranda görülen karaciğer fonksiyon

testlerinde (KCFT) artıştır. Burada da rutin kontrollere göre sık KCFT takibi yapılan hastalar belirtilmiştir, bu yan etki için de herhangi bir standardizasyon yapılmamıştır. Bir hasta uykusuzluk, unutkanlık ve dalgınlıktan yakınmıştır. Bir hastada saçta incelme yakınması olmuş ve bir hasta hipermenore tariflemiştir (Tablo-8).

Tablo-8: Fingolimod Tedavisinin Yan Etkileri

	Sayı	%
Yok	94	87,9
Hematolojik yan etkiler	8	7,5
KCFT artışı	2	1,9
Saçta incelme	1	0,9
Psikojenik yan etkiler	1	0,9
Hipermenore	1	0,9

Hastaların %92,5'i Fingolimod tedavisine devam etmektedir. Bunlardan 2 tanesi (%1,9) kendi isteği ile herhangi bir yan etki belirtmeden tedavisini kesmiştir. Hematolojik yan etkiler nedeniyle tedavisini bırakmış olan 2 hasta (%1,9) olmuştur. Diğer tedaviyi bırakma nedenleri birer hastada görülmüş; hipermenore, KCFT yüksekliği ve tedavinin ataklar üzerine etkili olmaması nedeniyle tedaviler bırakılmıştır. Hastalardan biri MI nedeniyle ex olmuştur. (Tablo-9)

Tablo-9: Fingolimod Tedavisini Değiştirme Nedenleri

	Sayı	%
Yok	99	92,5
Kendi isteği	2	1,9
Hematolojik yan etkiler	2	1,9
Hipermenore	1	0,9
Tedavinin ataklar üzerine etkili olmaması	1	0,9
KCFT artışı	1	0,9
Exitus	1	0,9

Çalışmanın Teriflunomid kolunda da ilacın kullanımının öncesi yıllık atak sayısı oranları ile kıyaslandığında Teriflunomid sonrası yıllık atak

sayılarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Benzer şekilde Teriflunomid kullanımı öncesindeki tedavilerin yıllık EDSS değişimlerine etkileriyle Teriflunomidin etkisi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi ($p<0,01$) (Tablo-10, 11)

Tablo-10: Teriflunomid Tedavisinin Yıllık Atak Oranına Etkisi

	Teriflunomid öncesi YAO	Teriflunomid sonrası YAO	P değeri
Median	0	0	<0,01
Minimum	0	0	
Maksimum	3,0	1,0	

Wilcoxon Signed Rank Test

Tablo-11: Teriflunomid Tedavisinin EDSS Üzerine Etkisi

	Teriflunomid öncesi yıllık EDSS değişimi	Teriflunomid sonrası yıllık EDSS değişimi	P değeri
Median	0	0	<0,01
Minimum	-0,25	-0,5	
Maksimum	1,5	1,0	

Wilcoxon Signed Rank Test

Başka bir tedaviden Teriflunomide geçiş değerlendirildiğinde en sık görülen nedenin %35,4 ile enjeksiyona bağlı yan etkiler olduğu görüldü. Hastaların %32,9'unda başlanan ilk tedavi Teriflunomiddi. Önceki tedavinin hastanın atak sıklığı üzerine etkili olmaması %20,8 hastada görüldü. Grip benzeri yan etkiler nedeniyle Teriflunomid başlanan hastalar toplam hastaların %6,1'ini oluşturmaktaydı. 1 hastada lökopeni, 1 hastada retinopati nedeniyle Teriflunomid tedavisine geçildi. Uzun zamandır ataksız olması ve radyolojik progresyonu olmaması nedeniyle tedavisine ara verilen bir hastada tekrar atak geçirmesi sonrasında Teriflunomid başlandı. 1 hastada önceki tedavilerinden sonra osteoporoz görüldüğü öğrenildi (Tablo-12)

Tablo-12: Teriflunamid Tedavisine Başlama Nedenleri

	Sayı	%
Başlanan ilk tedavi	27	32,9
Enjeksiyona bağlı yan etkiler	29	35,4
Önceki tedavinin ataklara etkin olmaması	17	20,8
Grip benzeri yan etkiler	5	6,1
Hematolojik yan etkiler	1	1,2
Retinopati	1	1,2

Teriflunomid ile ilgili yan etkiler değerlendirildiğinde hastaların %95'sinin herhangi bir yan etki bildirmediği görüldü. En sık yan etki %2,4'lük oranla saçta incelme olarak izlendi. Diyare 1 hastada; sık ürinsasyon bir hastada yan etki olarak bildirildi (Tablo-13).

Tablo-13: Teriflunamid Tedavisinin Yan Etkilerinin Dağılımı

	Sayı	%
Yok	78	95,2
Saçta incelme	2	2,4
Diyare	1	1,2
Sık ürinsasyon	1	1,2

Tedaviyi bırakan 2 hasta oldu. Bunlardan birisi gebelik diğeri sık ürinsasyon nedeniyle tedaviyi bıraktı. %97,6 hastada tedaviye devam edildi (Tablo:14).

Tablo-14: Teriflunamid Tedavisini Değıştirme Nedenleri

	Sayı	%
Yok	80	97,6
Gebelik	1	1,2
Sık ürinsasyon	1	1,2

TARTIŞMA

Randomize kontrolü çalışmalar ideal koşullar altında bir tedaviyle ilgili yüksek düzey bilgiler sağlasa da pazarlama sonrası gözlemsel çalışmalar bu tedavinin gerçek dünyadaki değerini belirler. Randomize kontrollü çalışmalar tedavinin klinik pratikte uygulanacağı gerçek dünyayı genellikle tam olarak temsil etmez. Günlük pratikte hastaların yaş dağılımları geniştir, pek çok komorbiditeleri vardır, ilaç dozları atlanabilir ya da geçiktirilebilir ve hastalar ek olarak farklı tedaviler kullanabilirler. Bu nedenle daha öncesinde etkin olduğu dokümanede edilmiş ilaçların etkinliği ve yan etkileri değerlendirilirken pazarlama sonrası gözlemsel çalışmaların verileri değerlendirilmelidir. Biz retrospektif olarak planladığımız bu çalışmamızda kendi merkezimizde Fingolimod ve Teriflunomid kullanımı alanında klinik tecrübemizi ortaya koyduk.

Anabilim dalımızda MS tanısıyla takipli ve Fingolimod ve Teriflunomid alan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları FREEDOMS I ve II, TRANSFORMS; TEMSO, TENERE ve TOWER çalışmalarındaki yaş ve cinsiyet dağılımlarına benzemektedir (65-67, 101, 102, 120). Fingolimod kullanan hastaların toplam hastalık süresi FREEDOMS I ve II çalışmalarına benzerken; Teriflunomid kullanan hastalar TEMSO, TOWER ve TENERE çalışmalarına kıyasla daha kısa hastalık süresine sahiptir (65-67, 101, 102, 120).

Çalışmamızda hem Fingolimod hem de Teriflunomid daha önce kullanılan immunmodölatör tedavilere karşılaştırıldığında atak sıklığını azalttığı bulunmuştur. Biz bu sonuca yıllık atak sayısındaki istatistiksel anlamlılığını değerlendirerek ortaya koyduk. Benzer şekilde her iki tedavinin de daha öncesinde kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında EDSS progresyonuna olumlu etki yaptığı bulunmuştur. Faz 3 çalışmaları olan FREEDOMS I; TEMSO, TENERE, TOWER ve TOPIC çalışmalarında da bulgular benzerdir; FREEDOMS II'de plasebo ile kıyaslandığında, TRANSFORMS çalışmasında ise IM İnterferon beta 1a ile kıyaslandığında Fingolimod tedavisiyle hastalık progresyonuna anlamlı etki saptanmamıştır (65-67, 101-103, 120). Fingolimod için en geniş faz4 çalışma olan 3951

hastanın katıldığı PANGEA çalışmasında (122) önceki tedavisi ister interferon, ister glatiramer asetat olsun; Fingolimodun YAH ve EDSS progresyonuna anlamlı katkı yaptığı izlenmiştir. Bu bulgu çalışmamız ile uyumludur.

Bergvall ve ark.ları tarafından Şubat 2014'te yayınlanan ve interferon tedavilerinden glatiramer asetat ve Fingolimoda geçen 264 hastanın kıyaslandığı bir çalışmada (53) YAH Fingolimod grubunda 0,19; glatiramer asetat grubunda 0,51 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda median değerler hesaplanmış olup Fingolimod öncesi YAH medianı 0,50; Fingolimod sonrası YAH medianı 0 olarak bulunmuş ve Fingolimod sonrası YAH'daki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Braune ve ark. tarafından yapılan ve 300'ü Fingolimod kullanan toplam 433 hastada yapılmış olan çalışmada (121) önceki HMI'den fayda görmeyen hastalarda diğer HMI'lere kıyasla Fingolimodun etkinliği çalışılmış olup, YAH ve EDSS progresyonunda diğer immunmodülatörlere kıyasla etkili olduğu bulunmuştur. Aşağıda daha detaylı değinileceği gibi çalışma hastalarımızın çoğunda (%84) Fingolimoda geçme nedeni önceki tedavilerin etkili olmamasıdır. Böyle bir populasyonda tedavinin YAH ve EDSS progresyonunda etkili olduğunun gösterilmesi Braune ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

Teriflunomid tedavisinde en geniş kapsamlı faz4 çalışma Teri-PRO çalışmasıdır (123). 1000 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada Teriflunomid alan hastalarda 48 haftalık sürede anlamlı dizabilite progresyonu olmamış, hastaların klinikleri stabil seyretmiştir. Bu sonuç çalışmamızla uyumludur .

Çalışmamızda hem Fingolimod hem de Teriflunomidin iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Faz 3 çalışmalarına kıyasla daha az yan etki oranları ve yüzdeleri bildirilmiştir (65-67, 101-103, 120). Fingolimod alan hastaların %87,9'unda; Teriflunomid alan hastaların %95,2'sinde yan etki bildirilmemiştir.

Her ne kadar her ikisi de oral kullanılan tedaviler olsa da bir hastaya Fingolimod başlanmasında daha çok, önceki tedavinin etkili olmaması önem kazanmıştır. Katılan 107 hastanın 90'ı (%84) önceki tedavinin hastalığa yeterli

etkinliğinin olmaması nedeniyle Fingolimod tedavisine geçmiştir. Hersh ve Cleaver'in 2015 yılında yayınladıkları 317 hastada yapılan çalışmada (119) ise 171 hastanın (%47.6) tedavi değişikliğinde kendi tercihi etkili olurken, 79 hastada (24.9%) hastalıkta ilerleme nedeniyle Fingolimoda geçilmiştir. Aynı çalışmada 11 hasta (%3,5) tedavi naifken, bizim çalışmamızda daha önce HMI kullanmamış hasta yoktur. Bu bulgulardaki farklılıkta ülkemizde Fingolimodun üst basamak tedavi olarak geri ödemeye tabii olması da etkilidir. Bu çalışma ve bizim çalışmamızda natalizumabdan Fingolimoda geçen hastaların oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla %11,6 ve 9,4).

Hastaya Teriflunomid başlanmasında daha çok Teriflunomid öncesi kullanılan tedavilerdeki yan etkiler etkili olmuştur. 82 hastanın 36'sında tedaviye geçme nedenini önceki tedavilerin yan etkileri oluşturmuştur. Teriflunomid başlanmasında %35,4'lük oranla en sık nedeni önceki immünmodülatörlerde gözlenen enjeksiyona bağlı yan etkiler oluşturmuştur. Teriflunomid başlanan hastaların %32,9'unda Teriflunomid ilk başlanan tedavidir. Bu sonuçlar Teriflunomid tedavisinde hasta konforunun önemini vurgulamaktadır. Teri-PRO çalışma grubunca yapılan ve diğer immünmodülatörlerden Teriflunomid tedavisine geçen hastalardaki memnuniyetin ölçüldüğü çalışmada (124) daha önceki enjeksiyon ve dimetil fumarat tedavisinden Teriflunomide geçen hastaların geçiş nedenine bakılmaksızın artmış ilaç için tedavi memnuniyet anketinde (treatment satisfaction questionnaire for medication-tsqm) anlamlı ölçüde yüksek puan verdikleri görülmüştür. Çalışmamızdaki düşük yan etki bildirimini ile birlikte düşünüldüğünde, Teriflunomide diğer immünmodülatör tedavilerden geçen hastaların Teriflunomid kullanımından memnun olmaları şeklinde yorumlanmış ve Teri-PRO çalışmasıyla paralellik gösterdiği düşünülmüştür..

Çalışmanın Fingolimod kolunda görülen hematolojik yan etki sıklığı faz 3 çalışmaları olan FREEDOMS I ve II ve TRANSFORMS ile benzerdir (65-67). Fingolimod tedavisinde beyaz küre düşüklüğü beklenen bir etki olmasına rağmen bazı hastalarda bunun bir yan etki gibi değerlendirilerek rutinden daha sık takip edildiği ve hekimden hekime sitopeni değerlendirmesinin değiştiği görülmüştür. 8 hastada hematolojik yan etki görülürken 2 hastada tedavi bu nedenle bırakılmıştır.

Çalışmanın Fingolimod kolunda KCFT artışı FREEDOMS I ve II ve TRANSFORMS çalışmalarına göre çok daha nadir (2 vaka) görülmüştür. (65-67). Ancak bu vakalardan birisinin bu nedenden ötürü tedaviyi bırakmış olması KCFT yüksekliği olan hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ortadoğuda (Lübnan) Bassem ve arkadaşlarının 122 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada (125) en sık yan etkiler lenfopeni, karaciğer enzim artışı, idrar yolu enfeksiyonları ve yorgunluk olmuştur. Bu çalışmada toplamda %62,3 hastada yan etki görülmüş olup bu sayı çalışmamıza göre siktir (%12,1). Ancak hematolojik yan etki oranlarının benzer olduğu görülmüştür (%7,5-%8,2). Her iki çalışmada da hiç bir hastada maküler ödem, semptomatik bradikardi ya da EKG'de AV blok görülmemiştir. Bu çalışmada %21,1 hastada görülen hafif ve orta düzey enfeksiyonlar (üriner, respiratuar ve herpes virus enfeksiyonları) çalışmamızda hasta ve doktor tarafından ilaca bağlı bir yan etki olarak değerlendirilmemiştir. Benzer şekilde bu çalışmada %20 hastada belirtilen yorgunluk yan etkisi, merkezimizde takipli Fingolimod kullanan hastalarda izlenmemiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde artış çalışmamızda Bassem ve arkadaşlarının çalışmasına göre çok daha nadir görülmüştür (%1,9-%24,8).

Fingolimod kullanan hastalarda çalışmamızda belirtilen hipermenore ve saçta incelme yan etkilerine FREEDOMS I ve II ve TRANSFORMS çalışmalarda rastlanmamıştır (65-67). Bu durum Fingolimod kullanımında daha önce tariflenmeyen yan etkilerin de olabileceğini göstermektedir.

Fingolimod kullanan hastalardan birisi (44 yaş erkek hasta) MI nedeniyle ex olmuştur. Kontrolsüz hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı öyküsü ve yoğun sigara kullanımı (3paket/gün) risk faktörleri olan hastanın MI geçirmesi Fingolimod kullanımına bağlanmamıştır.

PANGAEA çalışmasının 3 yıllık verilerinde %4,5 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış olup; bu rakam faz3 çalışmaları olan FREEDOMS I ve II ve TRANSFORMS çalışmalarından belirgin şekilde azdır. (Sırasıyla %7,5, %18, %5,6) (122, 65-67). Çalışmamızda 4 hasta (%3,7) yan etki nedeniyle tedavisini bırakmıştır. Bu sonuçlar Fingolimodun gerçek dünyada çok daha iyi tolere edildiğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Teriflunomid kolunda her ne kadar 1 hastada görölse de sık idrar çıkma şikayeti olan hastanın tedaviyi bırakmış olması; bu yakınmaya dikkatle yaklaşmak gerektiğini düşündürmektedir. Saçta incelme 2 vakada görülmüş ve bu vakalarda tedavi değişimi yapılmamıştır; bu durum Teriflunomid kullanan alopesinin hastalarca iyi tolere edildiğini düşündürmüştür. Teri-PRO çalışmasının yan etki kolunda (126) hastaların %10,9'unun yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktığı izlenmiştir. Çalışmamızda bu oran çok daha azdır (%2,4). Teri-PRO çalışmasında 48 haftada saçta incelme katılımcıların %23'ünde gözlenmiş; vakalardan %0,9'u ise saçta incelme nedeniyle tedaviyi yarıda bırakmak zorunda kalmıştır. Bu sonuçlar saçta incelmenin genel olarak iyi tolere edildiği sonucunu doğrulamaktadır. Teri PRO çalışmasında sık görülen diğer yan etkiler diyare (%17,3), bulantı (%8,2), baş ağrısı (%6,9)'dır. Diyare dışındaki yan etkiler çalışma hastalarımızda belirtilmemiştir. Oranların farklı olması çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Fingolimod ve Teriflunomid kullanan hastalarda gerçek yaşam verilerinin ortaya konduğu çalışmamızda, her iki tedavinin de YAO ve EDSS progresyonuna etkili olduğu ortaya konulmuştur. Her iki tedavinin de güvenilir olduğu görülmüştür. Fingolimodun tercih edilmesinde önceki tedavilerinin etkili olmayışı ön plana çıkarken, Teriflunomidde yan etki potansiyelinin az olması ve hasta konforu ilaç seçiminde etkilidir. Bu ilaçlarla klinik öncesi çalışmalara kıyasla çok daha az yan etki gözlenmiş ve hasta tolerasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın retrospektif olması ve ilaçların kullanım sürelerinin kısa olması çalışmanın en önemli kısıtlayıcılarıdır. Bu ilaçlarla ilgili gerçek yaşam verilerini gösterecek daha fazla hastanın katıldığı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wellek A, Korsukewitz C, Bach JP, et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(9):1060-6.
2. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122(4):1180-8.
3. Emre M. (ed) Nöroloji Temel Kitabı. 1st edition. İstanbul: Güneş Kitabevleri; 2013
4. Murray TJ. History of Multiple Sclerosis In: Rae-Grant A, Bethoux F (eds). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. New York: Demos Medical Publishing; 2013. 1-10.
5. Schapira K, Poskanzer DC, Miller H. Familial and conjugal multiple sclerosis. *Brain* 1963;86:315-32.
6. Polman CH, Reingold, SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2010;69(2):292-302.
7. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al., Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85(3):240-7.
8. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0132033.
9. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol* 2013;149(2):201-10.
10. Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Mult Scler* 2010;16(3):359-61.
11. Farez MF, Aguirre MEB, Varela F, et al. Low familial risks for multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *J Neurol Sci* 2014;346(1-2):268-70
12. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2000;21:383-403.
13. Türk Börü Ü, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17–21
14. Sadiq AS. Multipl Skleroz In: Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds). *Merritts Neurology*. 11th edition. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. 941-67.
15. Lublin FD, Miller AE, Kurne A. Multipl Skleroz ve SSS'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. In: Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel, Jankovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık*; 2008. 1583-1613.
16. Mirza M. Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002;24:40-7.
17. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis.

Neurol Clin 2011;29(2):207-17.

18. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain* 2008;131(Pt 12):3118-31

19. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, et al. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet* 2015;134(11-12):1143-62.

20. Karabudak R. Mutipl Skleroz. In: Karabudak R (ed), *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*(1. bs). Ankara: Ada Basın Yayın Ltd. Şti; 2013. 177-475.

21. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human molecular genetics* 2006;15:2813-24.

22. Saruhan Direskeneli G, Esin, S, Baykan Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997;55(1):59-65.

23. Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000;13:241-47.

24. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995;61:77-81.

25. Kurtzke JF, Dean G, Botha DP. A method for estimating the age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970;44:663-9.

26. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995;161:23-33.

27. Compston A. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases In: Donaghy M (ed). *Brain's Diseases of the Nervous System*. Twelfth Edition. New York: Oxford University Press; 2009. 1131-78.

28. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46 (4):907-11.

29. 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):281-8.

30. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83 (3):278-86.

31. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11 (2):157-69

32. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):938-52.

33. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scafari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* 2009;5(12):672-82.

34. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:6-11.

35. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*, 2002; 359(9313): 1221-31.

36. Stone LA. Symptoms and Signs of Multiple Sclerosis. In: Rae-Grant A, Bethoux F (eds). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. New York: Demos Medical Publishing; 2013. 42-8.

37. Deangelis TM, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:317-42.
38. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1965;122:552-68.
39. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112 (Pt 1):133-46.
40. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62 (4):601-6.
41. Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavidi S, Lagos G, Kyritsis AP. Multiple sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:627-30.
42. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, et al. Sprinkle TJ. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. *Lab Invest* 1989;61:489-503.
43. Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Revised McDonald criteria: The persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol* 2011;70:520-9.
44. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-83.
45. Ertekin C (ed). *Santral ve periferik EMG anatomi-fizyoloji-klinik*. 1th ed. İzmir: Meta Basım Matbacılık Hizmetleri; 2006.
46. Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, Benedetti MD. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. *J Neurol* 2011;258:1933-9
47. Leocani L, Medagliani S, Comi G. Evoked potentials in monitoring multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:889-91.
48. Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future MRI tools in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2013;331:14-8.
49. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011;68:1514-20.
50. Filippi M, Rocca MA. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2012;6:109-20.
51. Rovira À, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*. 2008;67:409-14.
52. Abd El-Rahman HM, Hasan DI, Selim HA, et al. Clinical use of 1HMR spectroscopy in assessment of relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2012;43:257-64.
53. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse Rates in Patients with Multiple Sclerosis Switching from Interferon to Fingolimod or Glatiramer Acetate: A US Claims Database Study. *PLoS ONE* 2014;9(2):e88472.
54. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, et al. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2008;255:15-21.
55. Efendi H. Multipl Sklerozda Uzun Süreli (İmmunmodulatuvar) Tedaviler.

- Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics 2009;2:81-6.
56. Goodin D, Frohman E, Garmany G, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169-78.
57. Türk Nöroloji Derneği MS Çalışma Grubu (eds). *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2016. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2016
58. Adachi K, Kohara T, Nakao N, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 2-substituted-2-amino-1, 3-propanediols: discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995;5:853-6.
59. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(11):883-97.
60. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther* 2007;115 (1):84-105.
61. Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009;462 (7269):94-8.
62. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004;55 (5):627-38.
63. Vaessen LM, van Besouw NM, Mol WM, et al. FTY720 treatment of kidney transplant patients: a differential effect on B cells, naive T cells, memory T cells and NK cells. *Transpl Immunol* 2006;15(4):281-8.
64. Johnson TA, Evans BL, Durafourt BA, et al. Reduction of the peripheral blood CD56(bright) NK lymphocyte subset in FTY720-treated multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2011;187(1):570-9.
65. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
66. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:545–56.
67. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
68. Killestein J, Vennegoor A, van Golde AE, et al. PML-IRIS during Fingolimod Diagnosed after Natalizumab Discontinuation. *Case Rep Neurol Med.* 2014;2014:307872.
69. Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, McDougall A, Cuganesan R, Brew BJ. 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.* 2015;22(3):598-600.
70. Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem J.* 1998;336(Pt 2):299-303.
71. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:1043-9.
72. Ruckemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, et al. Leflunomide inhibits

- pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem*. 1998;273:21682-91.
73. Loffler M, Klein A, Hayek-Ouassini M, et al. Dihydroorotate dehydrogenase mRNA and protein expression analysis in normal and drug-resistant cells. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1281-5.
74. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand* 2011;124:75-84.
75. Jameson SC. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2002;2:547-56.
76. Fairbanks LD, Bofill M, Ruckemann K, et al. Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo synthesis inhibitors. *J Biol Chem* 1995;270:29682-9.
77. Pearce EL. Metabolism in T cell activation and differentiation. *Curr Opin Immunol* 2010;22:314-20.
78. Ringshausen I, Oelsner M, Bogner C, et al. The immunomodulatory drug leflunomide inhibits cell cycle progression of B-CLL cells. *Leukemia* 2008;22:635-8.
79. Cherwinski HM, McCarley D, Schatzman R, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:460-8.
80. Li L, Liu J, Delohery T, et al. The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 2013;265:82-90.
81. Siemasko KF, Chong AS, Williams JW, et al. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 1996;61:635-42.
82. Rosenblatt J, Gu Y, Morgan DO. Human cyclin-dependent kinase 2 is activated during the S and G2 phases of the cell cycle and associates with cyclin A. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:2824-8.
83. Quemeneur L, Gerland LM, Flacher M, et al. Differential control of cell cycle, proliferation, and survival of primary T lymphocytes by purine and pyrimidine nucleotides. *J Immunol* 2003;170:4986-95.
84. Posevitz V, Chudyka D, Kurth F, et al. Teriflunomide suppresses antigen induced T-cell expansion in a TCR avidity dependent fashion (P1107). *Mult Scler J* 2012;18(S4):509-20.
85. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:139-76.
86. Bielekova B, Sung MH, Kadom N, et al. Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004;172:3893-904.
87. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2730-9.
88. Fuentealba RA, Marasa J, Diamond MI, et al. An aggregation sensing reporter identifies leflunomide and teriflunomide as polyglutamine aggregate inhibitors. *Hum Mol Genet* 2012;21:664-80.
89. Korn T, Magnus T, Toyka K, et al. Modulation of effector cell functions in

experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide-mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J Leukoc Biol* 2004;76:950-60.

90. Dimitrova P, Skapenko A, Herrmann ML, et al. Restriction of de novo pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation. *J Immunol* 2002;169:3392-9.

91. Li L, Liu J, Zhang D, et al. Teriflunomide treatment of human monocyte-derived dendritic cells in vitro does not impair their maturation or ability to induce allogeneic T-cell responses|ECTRIMS 2012. *Mult Scler J* 2012;18:279-508.

92. Lorentzen JC, Issazadeh S, Storch M, et al. Protracted, relapsing and demyelinating experimental autoimmune encephalomyelitis in DA rats immunized with syngeneic spinal cord and incomplete Freund's adjuvant. *J Neuroimmunol* 1995;63:193-205.

93. Merrill JE, Hanak S, Pu SF, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol* 2009;256:89-103.

94. Ringheim G, Lee L, Laws-Ricker L, et al. Teriflunomide attenuates immunopathological changes in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Mult Scler Neuroimmunol*. 2013;4:169.

95. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum* 2000;43:1820-30.

96. Petty M, Lee L, Ying X. Teriflunomide treatment reduces infiltration of macrophages, T cells and B cells, and increases survival of oligodendrocytes in the spinal cord of the Dark Agouti rat model of Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Springer* 2014;74(6):659–74.

97. Iglesias-Bregna D, Hanak S, Ji Z, et al. Effects of prophylactic and therapeutic teriflunomide in transcranial magnetic stimulation-induced motor-evoked potentials in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;347:203–11.

98. Tsunoda I, Fujinami RS. Neuropathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus infection, an animal model for multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5:355–69.

99. Pachner A, Li L. Teriflunomide ameliorates disability progression in the Theiler's virus-induced demyelinating disease model of MS *Neurology*. 2013;80:P05.196.

100. Pachner A, Li L. Effect of teriflunomide on the viral load and anti-viral antibody responses in the Theiler's virus model of MS *Neurology*. 2012;78:P02.143

101. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Scler* 2012;18:1625–32

102. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.

103. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977–98
104. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
105. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.
106. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66:894–900.
107. Singer B, Comi G, Miller A, et al. Frequency of infections during treatment with teriflunomide: pooled data from three placebo-controlled teriflunomide studies. *Neurology* 2013;80:P01.171.
108. Freedman M, Wolinsky JS, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing forms of multiple sclerosis in the TEMSO extension trial. *Mult Scler J* 2013;19:74–558.
109. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler*. 2012;18:1278–89.
110. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:552–8.
111. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. In: Unit HME (ed) *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, 1997.
112. Leist T, Freedman M, Kappos L, et al. Pooled safety data from three placebo-controlled teriflunomide studies. Poster 633. In: 29th congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 2–5, 2013, Copenhagen, Denmark.
113. Trueb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:11–4.
114. LLC s-aUS. ARAVA prescribing information. Bridgewater: Sanofi-Aventis U.S. LLC; 2012.
115. Genzyme. AUBAGIO US prescribing information. Cambridge: Genzyme Corporation, a sanofi company; 2012.
116. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1494–503.
117. Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2085–94.
118. Kieseier B, Benamor M, Truffinet P. Pregnancy outcomes from the teriflunomide clinical development programme. Poster 79. In: 6th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS); 6–8 November 2013, Kyoto, Japan.
119. Hersh CM, Hara-Cleaver C, Rudick RA, et al. Experience with

fingolimod in clinical practice *International Journal of Neuroscience*, 2015;125(9):678–85.

120. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, et al, for the TENERE Trial Group; Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705-16.

121. Braune S, Lang M, Bergmann A, NeuroTransData Study Group. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 263(2):327-33.

122. Ziemssen T, Schwarz HJ, Fuchs A, Cornelissen C. 36 month PANGAEA: A 5-year non-interventional study of safety, efficacy and pharmaco-economic data for fingolimod patients in daily clinical practice. *Value Health* 2015;18:749

123. Gold R, Khatri B, Edwards KR, et al. Stable Disability and Patient-Reported Performance Outcomes Over 48 Weeks of Teriflunomide Treatment: Results From the Phase 4 Teri-PRO Study. Poster 646 In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 14–17, 2016, London, UK.

124. Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et. al. Improvements in Patient-Reported Treatment Satisfaction With Teriflunomide: Results From the Phase 4 Teri-PRO Study. Poster 1484 In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 14–17, 2016, London, UK.

125. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J Neuroimmunol* 2015;289:93-7.

126. Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et al. Teriflunomide Real-World Safety Profile: Results of the Phase 4 Teri-PRO Study. Poster 646 In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 14–17, 2016, London, UK.

EKLER

Ek-1 McDonald Kriterleri

Klinik Tablo	MS tanısı için gerekli ek bulgular
<p>İki ya da daha fazla atak(a)</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Objektif klinik kanıtı olan iki ya da daha fazla lezyon✓ Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon ile önceki atağa dair kanıt varlığı	<p>Yok(c)</p>
<p>İki ya da daha fazla atak(a)</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon	<p>Mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması</p> <ul style="list-style-type: none">✓ MSS'nin MS için tipik dört alanından (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord) (d) en az ikisinde, bir ya da daha fazla lezyon✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı(a) bekle
<p>Bir atak(a)</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Objektif klinik kanıtı olan iki ya da daha fazla lezyon	<p>Zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Herhangi bir zamanda godolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonunun ortaya çıkması veya✓ İkinci atağı bekle
<p>Bir atak(a)</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon (Klinik izole sendrom)	<p>Mekanda ve zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması</p> <p>Mekanda yayılım için</p> <ul style="list-style-type: none">✓ MSS'nin dört alanından<ol style="list-style-type: none">1. Periventriküler2. Jukstakortikal3. İnftratentorial4. Spinal kord (d) en az ikisinde bir ya da daha fazla lezyon veya✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı bekle <p>Zamanda yayılım için</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Herhangi bir zamanda godolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonunun ortaya çıkması veya✓ İkinci atağı bekle

Ek-1 McDonald Kriterleri (devamı)

Klinik Tablo	MS tanısı için gerekli ek bulgular
Primer progsrif MS'i düşündürecek tarzda sinsi nörolojik progresyon	Bir yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki üç kriterden ikisi (d) 1. Mekanda yayılım için MS için karakteristik beyin bölgelerinde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) bir ya da daha fazla T2 lezyon varlığı 2. Mekanda yayılım için spinal kordda iki yada daha fazla T2 lezyonu 3. Pozitif BOS (artmış Ig G endeksi ve/veya izoelektrik fokuslama yöntemi ile kanıtlanmış oligoklonal bantların varlığı

a:MS atağı; olay sırasında ya da geçmişte olan, MSS'nin akut demiyelinizan olayının, hastanın ifade ettiği ya da objektif kantının olduğu, en az 24 saat süren ve enfeksiyon ya da ateşin olmadığı durumlarda tanımlanmıştır. Bu durum eş zamanlı yapılan nörolojik muayene ile tespit edilmelidir.

b:İki atak için klinik bulgulara dayanan tanı en güvenilirdir. Dökümante edilmiş objektir nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek iki durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay yada önceki bir enflamatuar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

c:Ek teste gerek yoktur. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada oldukça dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanımlar gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikte olmalı

d:Gadolinyum tutması şart değildir

e:Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.

Ek-2 EDSS Ölçeği

0 : Normal nörolojik muayene (FS'lerin tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir).

1.0 : Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn. 1. derece–serebral 1. derece hariç).

1.5 : Özürlülük yok birden fazla FS'de minimal bulgular (Birden fazla FS grade 1).

2.0 : Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS 2. derece; diğerleri 0 ya da 1).

2.5 : İki FS'de minimal özürlülük (İki FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1).

3.0 : Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuvar hasta.

3.5 : Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1).

4.0 : Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakları sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakları sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardısı ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek basına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. asamaktakini aşan kombinasyonları.

5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük

günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

6.0 : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları).

6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları).

7.0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece).

7.5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS).

8.0 : Esas olarak yataga ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

8,5 : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

9.0 : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar).

9.5 : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır).

10.0 : MS'e bağlı ölüm.

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif

azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek basına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya

da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom

2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında

3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında

4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha Az

V. Bilinmeyen

X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da kronik beyin sendromu

V. Bilinmeyen

Diger Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

V. Bilinmeyen

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezim süresince ilgi, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Faruk Turan'a; eğitimim süresince iş disiplini ve mesleği öğretmeninin yanında Uludağ Üniversitesi ruhu aşıl原因an hocalarım Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu, Prof. Dr. Mustafa Bakar, Prof. Dr. Necdet Karlı, Doç. Dr. Sevda Erer Özbek ve Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu'na, bölümde geçirdiğim süre boyunca desteğini her zaman hissettiğim Uz. Dr. Aylin Bican Demir'e, uzmanımız Dr. Pelin Nar Şenol'a, tez çalışmam süresince verdiği destekten ötürü Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na, hem tıp fakültesi hem de uzmanlık eğitimimde üzerimde büyük emeği olan Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Okan'a ve tüm diğer Çocuk Nörolojisi çalışanlarına, özverili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca, tüm hayatım boyunca sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen; fikri ve vicdanı özgür bir birey olma yolumda büyük emekleri geçen annem Fazilet Ertaş'a, babam İsmail İzzettin Ertaş'a, ikinci annem gibi sevgi ve ilgisini daima hissettiğim ablam Op. Dr. Sinem Ertaş'a teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Candost ERTAŞ

ÖZGEÇMİŞ

İsim: Ahmet Candost ERTAŞ

Doğum Tarihi: 10 Haziran 1987

Doğum Yeri: Eskişehir

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Adresi: 23 Nisan Mahallesi, 242. Sokak, No:15/30 Nilüfer Bursa

Telefon: +90 505 606 7781

E-mail: candostertas@gmail.com

EĞİTİM

1. Orgeneral Halil Sözer İlkokulu
2. 19 Mayıs İlköğretim Okulu
3. Eskişehir Anadolu Lisesi (Okul birincisi)
4. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011)
5. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı (2013-2015)
6. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (2015-2017)

DAHA ÖNCEKİ GÖREV YERLERİ

1. Mecburi Hizmet: Ordu Gököy Devlet Hastanesi (2011)
2. Mecburi Hizmet: Ordu Devlet Hastanesi (2012)

YAYINLARI

1. Ertaş Sinem, Vural Fisun, Tüfekçi Can, Ertaş Candost, Köse Gültekin, Aka Nurettin (2016). The predictive value of malignancy risk indices 1,2,3,4 in ovarian cancers in premenopausal and postmenopausal women. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. Doi:10.7314/APJCP201617