



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALATYA'DA MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ COVID-
19'A YAKALANMA ORANLARI VE HASTALIK PROFİLLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

YUSUF ZİYA DENİZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
DOÇ. DR. MEHMET TECELLİOĞLU**

MALATYA-2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALATYA’DA MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ COVID-
19’A YAKALANMA ORANLARI VE HASTALIK PROFİLLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**YUSUF ZİYA DENİZ
ORCID ID: 0000-0002-7725-2359**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
DOÇ. DR. MEHMET TECELLİOĞLU**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.3.1. Çevresel Risk Föktörleri	3
2.1.3.2. Genetik.....	4
2.1.4. Patogenez.....	4
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5.1. Duyusal Belirtiler.....	6
2.1.5.2. Motor Belirti ve Bulgular	6
2.1.5.3. Serebellar Belirti ve Bulgular	7
2.1.5.4. Kraniyel Sinir Disfonksiyonları.....	7
2.1.5.4.1. Görme Yolu Bozuklukları.....	7
2.1.5.4.2. Oküler Motor Bozukluklar	8
2.1.5.4.3. Diğer Kraniyel Sinir Disfonksiyonları	8
2.1.5.5. Yorgunluk(Fatigue)	8
2.1.5.6. Kognitif Bozukluklar	9
2.1.5.7. Afektif Bozukluklar	9
2.1.5.8. Barsak, Mesane ve Cinsel İşlev Bozuklukları	9
2.1.5.9. MS'e Özgü Klinik Belirtiler	10
2.1.6. Hastalık Alt Tipleri ve Klinik Seyir	10
2.1.6.1. Klinik İzole Sendrom(CIS).....	11

2.1.6.2. Radyolojik İzole Sendrom(RIS)	11
2.1.7. Tanı.....	12
2.1.7.1. Tanıya Yardımcı Testler	14
2.1.7.1.1. MRG Bulguları.....	14
2.1.7.1.2. Uyarılmış Potansiyeller (UP)	14
2.1.7.1.3. BOS İncelemeleri	15
2.1.8. Prognoz.....	15
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1. Akut Atak Tedavisi.....	16
2.1.9.2. Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler(Disease Modifying Treatments, DMT)	17
2.1.9.2.1. Enjektabl Tedaviler	17
2.1.9.2.2. Oral Tedaviler	20
2.1.9.3. Semptomatik Tedaviler.....	21
2.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Enfeksiyon Riski	23
2.3. Multipl Skleroz ve COVID -19 Pandemisi	26
2.3.1. Etyolojik Ajan: SARS-CoV-2 Koronavirüs	27
2.3.2. COVID -19 Semptomlar, Klinik ve Prognoz	27
2.3.3. COVID -19 Tedavi	28
2.3.3.1. Deneysel plazma tedavisi.....	29
2.3.3.2. Antiviral Tedavi.....	29
2.4. Multipl Skleroz ve COVID-19.....	30
2.4.1. MS'te Kullanılan DMT'ler ve COVID-19 Riski.....	30
2.4.2. Pandemi Sürecinde DMT Başlama	31
2.4.3. Pandemi Sürecinde DMT'lere Devam Etme	32
2.4.4. Aktif COVID-19 Enfeksiyonu Durumunda DMT'ler	32
2.4.5. Pandemi Sürecinde Hematopoetik Kök Hücre Tedavisi(HSCT)	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Ölçekler ve Formlar	36
3.1.1. Tez Veri Toplama Formu	36
3.1.2. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)	37
3.1.3. Modifiye COVID -19 Mortalite Risk Skoru	37
3.1.4. Koronavirüs Anksiyete Skalası(CAS).....	37
3.1.5. Beck Depresyon Ölçeği.....	38

3.2. İstatistiksel Olarak Değerlendirme	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Örnek Vaka Sunumları.....	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA.....	52
EKLER.....	700
EK-1. Etik Kurul Onay Formu	700
EK-2. Tez Veri Toplama Formu	733
EK-3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)	755
EK-4. Modifiye Covid-19 Mortalite Risk Skorlaması	777
EK-5. Koronavirüs Anksiyete Skalası	788
EK-6. Beck Depresyon Envanteri (BDE)	79

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi sürecimde emeği geçen diğer kıymetli hocalarım;

Sayın Prof. Dr. Abdulcemal ÖZCAN'a,

Sayın Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a,

Sayın Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya,

Sayın Prof. Dr. Suat KAMIŞLI'ya,

Eğitim sürecinde desteğini eksik etmeyen cefakâr eşim Sevil DENİZ'e, yetişip bu günlere gelmemde büyük emekleri olan çok kıymetli anne ve babama;

Tezimin istatistiksel analizi ile ilgili olarak;

Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU ve Arş Görv. İpek ve Zeynep Hanım'a,

Veri toplama ve hazırlama sürecinde büyük katkılarından dolayı MS hemşiremiz Ayşe Hanım'a ve bölüm sekreterlerimiz Mehmet Demirel, Burak Aksoy ve Tuba Hanım'a

Değerli katkılarından dolayı teşekkür eder,

Asistan arkadaşlarıma, nöroloji bölümü personellerine ve her konuda yardımlarını esirgemeyen diğer sekreterlerimize de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Ziya DENİZ

ÖZET

Malatya’da Multipl Skleroz Hastalarının Covid-19’a Yakalanma Oranları ve Hastalık Profilleri

Amaç: Multipl Skleroz(MS) merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyon, nöronal hasar ve aksonal kayıp süreçleriyle giden, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. MS tedavisinde bu inflamatuvar süreci baskılayıp hastalığın progresyonunu yavaşlatmak temel amaçlardandır. Bu amaçla immünmodülatuar/immünsüpresif tedaviler(DMT) kullanılmaktadır. Bu tedavilerin immün sistemi baskılayarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çalışmamızda mevcut koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisindeki MS hastalarının immünmodülatuar/immünsüpresif tedaviler almasının onları COVID-19 hastalık şiddeti, sıklığı ve sonrasında gelişen psikiyatrik sonuçlar açısından olumsuz etkileyip etkilmediğini değerlendirmek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Katılımcılar 18-65 yaş aralığında, nöroloji polikliniğinde takipli DMT kullanan ve COVID-19 geçiren MS hastaları(1. grup) ve bunların kıyaslandığı yaş ve cinsiyet olarak benzer iki gruptan oluşmaktadır. Kıyaslanan iki gruptan biri MS olup COVID-19 geçirmeyen hastalar(2. grup) diğer grup ise COVID-19 geçirip MS olmayan hastalardan(3. grup) oluşmaktadır. 1 ve 2. grup kendi arasında MS hastalık profili(hastalık süresi, kullandığı son DMT ve süresi, MS hastalık klinik formu, son tedavide yaşadığı yan etki bilgileri, özürüllük durumu, ambulasyon durumu, MS’in radyolojik tutulumu),Koronavirüs Anksiyete Sklası (CAS) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) açısından; 1 ve 3. grup kendi arasında COVID-19 hastalık profili(tedavisinin nerede yapıldığı(ev/hastane), hastane yatışında yoğun bakım ve/veya invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı, tedavide kullanılan ilaçlar, toraks BT çekilip çekilmediği, çekildiyse pnömonik tutulum olup olmadığı, COVID-19 semptomlarından hangilerini yaşadığı) açısından kıyaslandı.

Bulgular: 1 ve 2. grubun MS hastalık profili açısından, 1 ve 3. grubun COVID-19 hastalık profili açısından kıyaslanması sonucunda bu ikili kıyaslama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi($p>0.05$).

Sonuçlar: Sonuç olarak 2 MS grubunda ve 2 COVID-19 geçiren grupta istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesi, DMT kullanımının MS hastalarında COVID-19 hastalık şiddeti açısından ve COVID-19 geçirmenin MS hastalarında psikiyatrik sonuçlar açısından olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, enfeksiyon, COVID-19, hastalık mofiyede edici tedavi

ABSTRACT

Multiple Sclerosis Patients' Covid-19 Catching Ratios and Disease Profiles in Malatya

Objective: Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, involving processes of demyelination, neuronal damage and axonal loss. Suppressing this inflammatory process and slowing the progression of the disease is one of the main goals of MS treatment. Immunomodulatory / immunosuppressive treatments(DMTs) are used for this purpose. These therapies are known to suppress the immune system and predispose to infections. In our study, it was aimed to evaluate whether MS patients who received immunomodulatory / immunosuppressive treatments in the current COVID-19 pandemic negatively affect them in terms of COVID-19 disease severity, frequency and psychiatric outcomes.

Material and Method: Participants consist of MS patients who acquired COVID-19 (group 1) aged 18-65, using DMT with follow-up in neurology outpatient clinic, and the other two groups consist of similar age and gender. One of the other two groups is MS patients who have not had COVID-19(group 2), the other group consisted of patients who had COVID-19 and do not have MS(group 3). MS disease profile (disease duration, last DMT and duration, MS disease clinical form, last treatment side effect information, disability status, ambulation status, radiological involvement of MS) ,Coronavirus Anxiety Scale(CAS) and Beck Depression Inventory(BDI) scales compared between group 1 and 2. COVID-19 disease profile (where the treatment is performed (home / hospital), whether there is a need for intensive care and/or invasive mechanical ventilation during hospitalization, the drugs used in the treatment, whether thorax CT was taken, if there was pneumonic involvement and in terms of which of the COVID-19 symptoms experienced) amongst the 1st and 3rd groups compared.

Results: As a result of comparing the MS disease profile of the 1st and 2nd groups and in terms of the COVID-19 disease profile of the 1st and 3rd groups, there was no statistically significant difference in these paired comparison groups ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result, it was concluded that DMT use does not increase the severity of COVID-19 and acquiring COVID-19 did not affect the psychiatric outcomes in MS patients, since no statistically significant difference was observed in 2 MS group and 2 COVID-19 group comparison.

Keywords: multiple sclerosis, infection, COVID-19, disease modifying treatment

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASH	: Antijen Sunan Hücre
BAEP	: Brainstem Auditory Evoked Response (Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller)
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği (BDI: Beck Depression Inventory)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAS	: Coronavirüs Anksiyete Skalası
CD	: Cluster of Differentiation (Farklılaşma Sınıfı)
CIS	: Clinically Isolated Syndrome (Klinik İzole Sendrom)
COVID-19	: Coronavirus Disease-19(Koronavirüs Hastalığı-19)
DHODH	: Dihidroorotat Hehidrogenaz
DMF	: Dimetilfumarat
DMT	: Disease Modifying Treatment (Hastalığı Modifiye Edici Tedavi)
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EDSS	: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
GA	: Glatiramer Asetat
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GWAS	: Genome Wide Association Studies (Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları)
HCQ	: Hidroksiklorokin
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HSCT	: Hematopoetik Kök Hücre Tedavisi
HSYS	: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
IRIS	: İmmün Rekonstriksiyon İnflamatuar Sendromu
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
INO	: İnternükleer Oftalmopleji
JCV	: John Cunningham Virüsü

KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KS	: Kraniyal Sinir
MBP	: Majör Bazik Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompatibilite Kompleksi)
MLF	: Medial Longitudinal Fasikülüs
MP	: Metilprednizolon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
NMO	: Nöromiyelitis Optika
NTZ	: Natalizumab
OKB	: Oligoklonal Bant
ON	: Optik Nörit
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	: Primer Relapsing Multipl Skleroz
RIS	: Radiologically Isolated Syndrome (Radyolojik İzole Sendrom)
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome(Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)-Coronavirüs-2
S1PR	: Sfingozin 1 Fosfat Reseptörü
SEP	: Somatosensory Evoked Potential (Duysal Uyarılmış Potansiyel)
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta
UP	: Uyarılmış Potansiyeller
VCAM	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
VLA	: Very Late Antigen(Çok Geç Antijeni)
VEP	: Visual Evoked Potential (Görsel Uyarılmış Potansiyel)
VZV	: Varicella Zoster Virüs
WBC	: Beyaz Küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. 2017 Revize Mc Donald tanı kriterleri	13
Tablo 2.2. Hastalığı modifiye edici tedavi alan MS hastalarındaki COVID-19 risk artışı ile ilgili uzman görüşü	31
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri ve karşılaştırılması	39
Tablo 4.2. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hasta gruplarının genel özellikleri	40
Tablo 4.3. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hasta gruplarının MS radyolojik özellikleri.....	42
Tablo 4.4. İki MS grubunun Koronavirüs Anksiyete Skalası ve Beck Depresyon Ölçeğine göre kıyaslanması.....	44
Tablo 4.5. MS olup COVID-19 geçiren grup ile MS olmayıp COVID-19 geçiren grubun COVID-19 hastalık profili ve tedavisi açısından kıyaslanması.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hastalarının son kullandıkları tedavideki yaşadıkları yan etkilerin grafiksel gösterimi	41
Şekil 4.2. İki MS grubunun radyolojik tutulum bölgeleri açısından grafiksel olarak karşılaştırılması	42
Şekil 4.3. İki MS grubunun MRG aktivitesinin son çekilen MRG'ye göre grafiksel olarak karşılaştırılması	43
Şekil 4.4. COVID-19 geçiren MS hastaları ile COVID-19 geçiren MS dışı hastaların semptom profilinin grafiksel olarak karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz(MS) hastalığının mevcut bilgiler ışığında otoimmün/inflamatuar etiyopatogenezi olduğu düşünüldüğü için hastalığın seyrini modifiye etme amaçlı immünmodülatuar/immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Bu tedaviler immünmodülatuar etkisi ön planda olan interferon grubu tedaviler ile başlayıp zamanla daha çok immün süpresif etkileri belirgin tedavilere evrilmektedir(1). Yeni tedavilerin immünsüpresif etkileri daha belirgin olduğu bilindiği için MS hastalarında bu yeni tedaviler ile enfeksiyon hastalığı geçirme riskinde artış olup olmadığı gündeme gelmiş olup bazı spesifik tedaviler ile bazı spesifik enfeksiyonlara yatkınlıklar bildirilmiştir(2). Bunlardan en iyi bilineni natalizumab, fingolimod ve daha az sıklıkla dimetil fumarat ve alemtuzumab kullanımında bildirilen fırsatçı bir virüs enfeksiyonu olan Progresif Multifokal Lökoensefalopati(PML) hastalığıdır(3). Bunun dışında interferon ve glatiramer asetat tedavileri hariç diğer MS tedavilerinde immün yanıtın etkilenmesine bağlı hem fırsatçı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda artış olduğu bildirilmiştir(4).

Bu nedenle güncel bir pandemi ve enfeksiyon hastalığı olan Koronavirüs-19 hastalığında (COVID-19) immünmodülatuar/immünsüpresif tedavi kullanan MS hastalarının hastalığa yakalanma oranı ve COVID-19 hastalık şiddeti merak konusu olmuştur. MS hastalığında kullanılan tedavilerin teorik olarak COVID-19'a yakalanma oranlarını ve hastalık şiddetini olumsuz yönde etkileyeceği tahmin edilmekle birlikte güncel bazı yayınlarda bu oranların normal popülasyondan farklı olmadığına dair bilgiler paylaşılmıştır(5). Ayrıca bazı çalışmalarda, MS tedavisinde kullanılan bazı tedavilerin(fingolimod, beta interferon) COVID-19 enfeksiyonunda gelişen abartılı immün(sitokin fırtınası) yanıtı dengeleyerek veya antiviral etkinlik göstererek hastalığın tedavisinde adjuvan olarak bile yararlı olabileceği ileri sürülmüştür(6).

Bu bilgiler ışığında kliniğimizde takipli MS hastalarının COVID- 19 hastalığına yakalanma oranlarını ve hastalık şiddetini ve hastalık sonrası gelişen psikiyatrik sonuçları araştırıp bu sonuçların hastaların MS hastalık profiliyle(hastalık süresi, kullanılan tedavi(DMT), demografik özellikleri, özürllülük durumu gibi) ilişkisini gözden geçirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminin(SSS) fokal epizodlu atakları ile giden belli periyotlarla değişik derecede düzelme gösteren progresif inflamatuvar bir hastalıdır(7). Genç erişkinlerde non-travmatik disabilitenin en önemli sebebidir(8). Bu nedenle Nöroloji biliminin üzerinde yoğun araştırma yaptığı bir alandır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan kazanılmış inflamatuvar kökenli kronik seyirli bir hastalık olduğu düşünülmektedir(7).

2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçe

Hastalık ile ilgili ilk bilgilere Augustus D'Este (1794–1848)'nin günlüklerinde rastlamak mümkündür. Hastalığın klasik semptomlarını yaşamış ve günlüğünde bunu hastalığın zamansal seyrine göre detaylıca açıklamıştır. İlk MS tanısı CP d'Angieres Ollivier'in 1824'te yayınlanan spinal kord hastalıkları monografindeki tanımlamalara göre retrospektif olarak koyulabilir(9).

Hastalığın ilk patolojik tanımlaması Robert Carswell'in 1837'de yayınlanan atlasında yer almıştır. Lezyonlardaki demiyelinizasyonu tanımlamış fakat klinik önemini açıklayamamıştır. Jean Cruveilhier de aynı dönemde yaşadığı Carswell gibi çok benzer patoanatomik çalışmalara imza atmıştır(10). 1866'da Vulpian tarafından bu patolojik tabloya 'sklerozan plak' adı önerilmiştir. Jean Martin Charcot ise hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlayıp özgün bir hastalık olduğunu ilk defa tanımlayan kişi olmuştur. 1935 yılında Thomas Rivers tarafından oluşturulan deneysel allerjik ensefalomyelit modeli demiyelinizan hastalıkların anlaşılmasında büyük bir basamak olmuştur(11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat fazla görülmektedir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte kadınların immün ve inflamatuvar hastalıklara daha yatkın olmasıyla açıklanabilir(7). Prevalansı 50-300/100 000 aralığında olup yaklaşık dünya çapında 2.3 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu veriler Çin ve Hindistan gibi büyük popülasyonlardaki bildirim eksikliğinden dolayı bu rakamların üstünde bile olduğu tahmin edilmektedir(12). İstisnaları olmakla birlikte genelde ekvator don uzaklaştıkça

hastalık görülme sıklığı artmaktadır(13). Göç çalışmaları MS'in çevresel etkenlere maruziyete bağlı geliştiğini desteklemektedir. Düşük riskli bir bölgeden yüksek riskli bir bölgeye göç edildiğinde(15 yaşından sonra) MS gelişme riski düşük iken yüksek riskli bir toplumda doğup büyüyen göçmenlerde risk o toplum ile benzer düzeylerde(14).

Türkiye'deki MS sıklığı sık görülen Kuzey Avrupa ülkeleri ile nispeten seyrek görülen Asya ülkeleri arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Edirne ve Maltepe/İstanbul'da yapılan bir prevalans çalışmasında 31-70/100 000 prevalansında olduğu bildirilmiştir(15). 2013'te yapılmış MS Atlas çalışmasında ise Türkiye'nin 20 – 60/100.000 arası değişen prevalans değerlerinde yer alan ülkeler arasında olduğu bildirilmiştir(13).

Genelde genç erişkin yaşlarda başlamakla birlikte çocuk yaştaki MS hastalarında son zamanlarda artış görülmektedir(16).

2.1.3. Etiyoloji

Çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin MS'e yol açtığı düşünülmekte ve modifiye edilebilir risk faktörleri ile potansiyel etkileşimi söz konusu olduğu düşünülmektedir(17).

2.1.3.1. Çevresel Risk Faktörleri

D vitamini eksikliği, diyet, erken yaşta obezite ve sigara içme gibi çevresel risk faktörlerinin MS gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir(18). Bunlar arasında sigara içme ve D vitamini eksikliğin daha önemli rolü olduğu düşünülmektedir(19-20). Bununla birlikte neonatal D vitamini düzeyi ile hastalık gelişme riski arasında ilişki gösterilememiştir(21). Sigara ile ilişkili risk süre ve içilen miktar arttıkça artış göstermekte ve erkeklerde daha yakın ilişki söz konusudur. Cinsiyetten bağımsız olarak erken yaştaki obezite riski 2 kat kadar arttırmakta ve bu durum obezlerde D vitamini seviyelerinin düşük olmasıyla açıklanabilir(12).

Hijyen hipotezine göre tropikal ve subtropikal bölgelerde erken çocukluk döneminde geçirilen sık enfeksiyonlar, allerjik ve otoimmün hastalık gelişme riskini düşürmektedir ve bu bölgelerde MS prevalansının düşük olması bu hipotez ile açıklanabilir(22). Bununla birlikte bazı spesifik enfeksiyon etkenleri MS gelişimi ile ilişkili olabilir. Örnek olarak erken erişkinlikte geçirilen Epstein–Barr virüs enfeksiyonu hastalık gelişme rölaf riskini 3 kat arttırabilir(23).

2.1.3.2. Genetik

İkiz çalışmaları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler MS'te multigenik bir yatkınlığın varlığını desteklemektedir. Akrabalık ilişkisi arttıkça hastalığa yakalanma riski o ölçüde artmaktadır. 6. kromozomun HLA(Human Leucocyte Antigen) bölgesi birçok otoimmün hastalık dahil birçok insan hastalığı ile ilişkilendirilmiştir(24). Multipl Skleroz'da DR2(şimdilerde tercihan HLA-DR15 ve HLA-DR16 serotip grubunu kapsamakta) serotipi ile ilişki 1970'lerden beri bilinmektedir(25). HLA DRB1*15:01 taşıyıcısı bireyler bu alleli taşımayanlara göre MS geliştirme açısından 3 kat daha fazla risk altındadırlar. Buna ek HLA ve non HLA riski arttıran veya düşüren alleller bildirilmiştir(26).

2017 deki genom çaplı bir çalışma(GWAS) bazısı klas I genleri ve non-klasik HLA bölgelerini içeren genişletilmiş MHC(Major Histocompatibility Complex) bölgesinde 31 bağımsız ilişki tespit etmiştir(27). Dahası diğer GWAS'lar ilk non-HLA ilişkili iki gen olan IL2RA ve IL7RA gibi minör etkileri olan genetik varyantların tespitini sağlamıştır(28).

Takip eden bir GWAS ve bir meta-analiz(29) CD58, TYK2, STAT3, ve TNFRSF1A bölgelerini içeren bir düzine genetik ilişki tespit etmiştir. Sonuç olarak GWAS datası uzun süredir savunulan MS'e yatkınlık multipl genlerdeki allelik varyantların etkisiyle ortaya çıktığını desteklemiş oldu(30). Bu meta-analiz şimdilerde 200'den daha fazla ilişkili alleli gün yüzüne çıkarmıştır(26). Herbir MS-ilişkili allelin(etki büyüklüğüne göre) toplamı MS genetik yükü olarak tanımlanıp her bir birey için ayrı ayrı hesaplanabilmektedir(31,32).

Gelecek nesil genetik çalışmaların hastalık progresyonunu tahmin etme ve kişiye özel tedavileri belirlemede yol gösterici olması öngörülmektedir(28).

2.1.4. Patogenezi

MS patolojisinin temelini aksonal veya nöronal kayıp, demiyelinizasyon ve astrositik gliozis oluşturmaktadır. Bunlardan aksonal veya nöronal kayıp(nörodejenrasyon olarak ta adlandırılabilir) kalıcı klinik disabilite ile ilişkili olduğu için özellikle önemlidir. Aksonal kayıp akut olarak yeni inflamatuvar lezyonlarda görülmekle birlikte daha yavaş olarak zamanla kronik demiyelinizan lezyonlarda da söz konusudur(12).

Genetik ve patolojik alışmalar MS patogenezinde temelde T ve B hücrelerden oluşan adaptif immün sistemin rol aldığını düşündürmektedir. MS'teki inflamasyon sadece santral sinir sistemini(SSS) etkilemekte olup sadece SSS'de bulunan spesifik hedef antijenlerin T ve B hücrelerini SSS'ye çektiğini kuvvetle telkin etmektedir. Birçok aday antijen ne sürülmekle birlikte hiçbiri ispatlanamamıştır(33,34).

MS'te SSS antijenlerine yönelik immün yanıtın neden başlayıp devam ettiğı henüz bilinmiyor. Lenf nodunda sınırlı sayıda prekürsör hücrelerden antijen spesifik çok sayıda lenfositin oluştuğı spesifik T ve B hücre yanıtı için dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunan hücrelere(ASH) ihtiyaç vardır. Normal lenfosit repertuarının bir parçası olan otoreaktif lenfositler SSS otoimmünitesinin tetikleyicisi olma potansiyelini taşımaktadırlar. SSS otoantijenlerine patojenik immün yanıtın oluşması iki şekilde başlayabilir. Birincisi, SSS intrinsik model hipotezi: başlatıcı olay SSS'de cereyan edip SSS antijenlerinin periferik salınımına yol açma şeklindedir(lenf nodlarına drenaj veya ASH'ler aracılığıyla aktif taşıma ile olabilir). Böyle proinflamatuvar ortamda en sonunda SSS'ni hedef alan otoimmün bir yanıt oluşabilir. İkincisi, SSS intrinsik modelin aksine SSS ekstrinsik model hipotezinde başlatıcı olay SSS dışında gelişir(rneğın sistemik bir enfeksiyondan sonra) ve SSS'yi hedef alan anormal bir immün yanıtın oluşumunu tetikler. Otoimmün yanıtın başlatılmasında birçok mekanizma(rneğın mikrobiyal antijen ve otoantijenler arasında reaktivite veya güçlü bir inflamatuvar yanıtın başlattığı otoimmün bir süreç) rol alabilir. Her iki senaryoda zararlı olaylar birbirini takip eder, doku hasarı antijenlerin periferik salınımına yol açar ve bu durumu lenfositlerin SSS'ne invazyonu izler(35).

Temelde fagositik hücrelerden oluşan doğal immün sistemin de MS'in başlama ve progresyonunda önemli rolü vardır. Makrofajlar, T ve B hücrelerinin doku hasarı yapan pro-inflamatuvar yanıtlarının devamını sağlarlar. Erken mikrogliyal aktivasyon MS lezyonlarının gelişiminde başlatıcı olaylardan biri olabilir. Aktive mikrogliyal hücreler pro-inflamatuvar sitokin, kemokin, serbest radikal ve artmış glutamat salınımı gibi birçok muhtemel mekanizma ile hastalık patolojisine katkıda bulunabilirler(12).

Hastalığın progresif fazında periferik immün sistemin katkısının azaldığı ve immün yanıtın SSS'ne sınırlı olduğı düşünülür. SSS patolojisi fokalden mikrogliya aktivasyonu ile diffüz beyaz cevher hasarı, diffüz lenfo-monositik infiltratlar(36), meninkslerdeki lenfoid-benzeri foliküller ile ilişkili olduğı düşünülen artmış kortikal tutulumu kadar değışir(37). Progresif MS'te doku hasarı kronik demiyelinize aksonların

dejenerasyonu(38), astrosit disfonksiyonu veya hasarı(39,40) ve mikroglia aktivasyonunu(41) içeren kompartmentalize immün yanıtlardan başka mekanizmalar ile de olabilir.

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl Skleroz klinik prezentasyonunun çok değişken olduğu iyi bilinmektedir. Hastalığın belirti ve bulguları SSS’de oluşan nöropatolojik süreçlere bağlı olarak ortaya çıkar. En sık görülen belirtiler arasında görme bozukluğu, kas güçsüzlüğü, duyuusal belirtiler, ataksi, nistagmus, mesane işlev bozukluğu, yorgunluk, vertigo ve bilişsel etkilenme sayılabilir(15).

2.1.5.1. Duyusal Belirtiler

MS’te en sık karşılaşılan bulgulardandır ve hastalığın seyri esnasında hemen hemen bütün hastalarda ortaya çıkar. Duyu kaybı, paresteziler, dizestezi ve hiperesteziler sıktır. Bunlar bir ya da iki ekstremitede, ekstremitelerin belirli bir bölgesinde, gövde, yüz ya da bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Genç bir kadında tek bir yüz yarımında akut/subakut gelişen subjektif ve/veya objektif duyu kısıurunda MS şüphesi akılda tutulmalıdır(15).

Duyusal belirtiler spinotalamik, posterior kolon veya dorsal kök giriş lezyonları ile ilişkili olabilir.

Muayenede en sık rastlanan duyuusal bulgular değişik derecelerde vibrasyon ve eklem pozisyon duyusu kaybı, dört ekstremitede distal dağılımlı ağrı ve dokunma duyusu kaybı ve yamasal tarzda gövde ve ekstremitelere ağrı ve dokunma duyu kaybı şeklindedir. Bilateral sıklıkla asendan karakterde duyu seviyesi kusuru, hemisensöri spinal kord(Brown-Séguard) sendromundan daha sık görülür(42).

Kullanışsız el sendromu karakteristiktir fakat nadir görülen bir bulgu olup güç kaybı olmadan proprioseptif duyu kaybına bağlı olarak gelişen el fonksiyon kaybını ifade etmektedir. Spinal kordun ilişkili posterior kolonları veya kök giriş zonlarındaki lezyonlarla ilişkili olabilir(42).

2.1.5.2. Motor Belirti ve Bulgular

Kortikospinal trakt disfonksiyonu MS’te sık görülür ve akut alevlenmelerde veya progresif hastalık aşamasında görülebilir. Paraparezi veya parapleji üst ekstremitede

belirgin güçsüzlükten daha sık görülür. Yüzü içermeyen hemiparezi de sık görülür. Güçsüzlük gelişen hastalarda belli ölçüde spastisite de gelişir. Kendini yürürken katılık, kramp ve kas sertliği şeklinde gösterebilir. İleri güçsüzlük ve spastisite durumunda eklem kontraktürleri gelişebilir(42).

Muayenede alt ekstremitelerde daha belirgin artmış spastik tonus, etkilenmiş ekstremitelerde artmış derin tendon refleksleri(DTR), klonus, ekstensör plantar yanıt gözlenebilir. Nadiren serebellar yolların hasarına bağlı hipotoniye sekonder refleks yanıtında azalma görülebilir. Genellikle kas atrofileri kullanılmamaya bağlı gelişmekle birlikte özellikle küçük el kaslarında görülüyorsa motor kök çıkış zonlarındaki lezyonlar ile ilişkili olabilir(42).

2.1.5.3. Serebellar Belirti ve Bulgular

Serebellar yollar MS'in seyrinde sıklıkla etkilenir, fakat başlangıçta baskın olarak serebellar sendrom nadirdir. Belirtiler dismetri, disdiodokinezi, aksiyon tremoru, kompleks motor hareketlerin bozulması ve dengesizlik şeklindedir. Klinik hafif koordinasyon bozukluğu ve yürüme ataksisinden hareketle tetiklenen belirgin tremor ve dengenin tam kaybına kadar değişken yelpazede görülebilir. Uzun süreli hastalık ile bazı hastalarda ataksik dizartri gelişebilir. Şiddetli baş dönmesi ile birlikte bulantı kusma bazı MS ataklarında görülebilir ve labirent hastalıkları ile karışabilir(15).

2.1.5.4. Kraniyel Sinir Disfonksiyonları

2.1.5.4.1. Görme Yolu Bozuklukları

Optik nörit(ON),optik sinirin herhangi bir noktasında inflamasyon, relapsing MS hastalığının seyrinde sık olarak görülmekte ve sıklıkla ilk klinik bulgu olarak görülmektedir. Genellikle akut/subakut tek taraflı ve göz hareketleri ile belirginleşen ağrı ile başlar ve bunu santralde daha belirgin bazen renkli görmenin de bozulduğu görme kaybı takip eder. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir ve papillit nadiren görülür. Akut ON atağını takiben %90 hastanın görmesi 2-6 hafta süre içerisinde eski haline döner. Eş zamanlı bilateral ON MS'te nadir görülür ve Leber herediter optik nöropati, toksik nöropati ve nöromiyelitis optica(NMO) gibi tanılar dışlanmalıdır. MS' te görülen bilateral ON genellikle asimetrik başlar ve bir gözde daha ağırdır(42).

2.1.5.4.2. Oküler Motor Bozukluklar

MS'te oküler motor sinir tutulumu nadirdir fakat izole veya beyin sapı sendromunun bir parçası şeklinde görülebilir. Sıklığına göre tutulum sıralaması 6, 3 ve 4. kraniyel sinir şeklindedir. Nistagmus MS'te sık görülen bir bulgudur. MS'te görülen spesifik nistagmus tipi kazanılmış pendüler nistagmustur ve bu nistagmus hastalarda oskilopsi(görme alanındaki nesnelerin subjektif olarak sallanıyormuş gibi hissedilmesi) denilen duruma yol açar(42).

Medial longitudinal fasikülüs(MLF) etkilenmesine bağlı internükleer oftalmopleji(INO) ortaya çıkar. MS'teki çift görmenin en sık sebebidir. Klinik olarak lezyon tarafındaki gözde adduksiyon kaybı veya yavaşlaması görülürken sağlam gözde abduksiyon esnasında nistagmus ortaya çıkar. Konverjans korunmuştur. İNO bilateral ise kuvvetle MS'i telkin eder(15).

2.1.5.4.3. Diğer Kraniyel Sinir Disfonksiyonları

Yüz duyu bozukluğu subjektif veya objektif olsun MS'te nispeten sık bir bulgudur ve izole veya hemisensöri sendromun bir parçası olarak görülebilir. Genç erişkinde ortaya çıkan trigeminal nevralji MS açısından araştırma gerektirir. İlk klinik bulgu olarak çok nadir görülmekle birlikte hastalığın seyri esnasında görülebilir. Unilateral fasiyal paralizi görülebilir. Tek taraflı tam iştme kaybı görülebilir fakat çok nadirdir. İzole tat alma bozukluğu nadirdir fakat beyinsapı lezyonlarında iyi tanımlanmıştır. Hastaların %30-50'sinde vertigo bildirilmiş olup sıklıkla beyinsapı veya kraniyel sinir disfonksiyonu ile ilişkilidir(42).

2.1.5.5. Yorgunluk(Fatigue)

Yorgunluk çok siktir ve fiziksel aktivite miktarından bağımsız olan fiziksel bitkinlik hali olarak tanımlanabilir. Yorgunluk derecesi ile hastalık şiddeti arasında ciddi bir ilişki yoktur. Kognitif defisit durumundan farklı olarak yorgunluk ile korele Magnetik Rezonans Görüntüleme(MRG) bulgusu gösterilememiştir. Yorgunluk sıklıkla bir atak ile ilişkili olarak bildirilmiştir fakat diğer nörolojik semptomların iyileşmesinden sonra da devam eder(42).

2.1.5.6. Kognitif Bozukluklar

1981’de Kurtzke sadece MS hastalarının %5’inin kognitif bozukluk yaşadığını bildirmiştir. Bir dekat sonraki nöropsikolojik çalışmalar MS’teki kognitif etkilenmenin var olandan çok daha az sayıda bildirildiğini tespit etmiştir. Nöropsikolojik çalışmalar MS’li hastaların %34-65’inde kognitif bozukluk olduğunu göstermiştir(42).

Genelde bildirilen anormallikler çalışma belleği, dikkat ve bilgi işleme hızı ile ilişkilidir. Hastalar unutkanlık, çalışma ortamında veya kişisel arası ilişkilerde zorluk yaşama, birden fazla işi aynı anda yapamama ve mental bulanıklık ve yorgunluktan şikayetçidirler. Komorbid depresyon, anksiyete bozuklukları ve emosyonel labilite kognitif performansı daha da kötüleştirebilir(42). Genellikle entellektüel beceriler ve dil korunmuştur. Afazi, agnozi, apraksi gibi kortikal belirtiler MS’te alışlagelmiş bulgular değildir(15).

2.1.5.7. Afektif Bozukluklar

MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülen bir belirtidir. Sıklıkla depresyon görülmekle birlikte anksiyetenin eşlik ettiği veya başlangıç belirtisi olduğu hastalar bildirilmiştir. Depresif duygudurum hastalığın kendisiyle ilişkili olabileceği gibi kullanılan ilaçlar, sağlığın olumsuz etkilenmesi veya özürlülük endişesi ile ilgili olabilir. Hastalarda bazen duygu durumu ile uyumsuz ağlama ve gülmeler görülebilir. Genellikle sağ hemisferi beyinsapı yapılarına bağlayan kortikobulber yolların etkilenmesine bağlı ortaya çıktığı düşünülür. Bunların yanında afektif küntleşme, öfori veya disfori/uygunsuz afekt görülebilir(15).

2.1.5.8. Barsak, Mesane ve Cinsel İşlev Bozuklukları

Sfinkter ve cinsel işlev bozukluğunun derecesi alt ekstremit motor bozukluğu ile paraleldir. Başlangıçta mesane disfonksiyonu ile ilişkili ilk şikayet detrüsitör aşırı aktivitesi ile ilişkili idrar aciliyetidir. Hastalık ilerledikçe aciliyete bağlı üriner inkontinans sıklaşır. Sakral spinal kord tutulumu ile birlikte mesane hipoaktivite bulguları(azalmış üriner akım, idrar yaparken duraksama, tam olmayan mesane boşalımı)ortaya çıkar(42).

Atonik taşma ile boşalan dilate bir mesane, üretral olduğu kadar anal genital hipoestezi ve sakral dermatomlardaki duyu defisiti ile ilgilidir. İstemli sfinkter dissinerjisi mesane boşalımını engelleyip sık ve az miktarda idrar boşaltmaya sebep olup büyük bir

rezidüel idrar volumüne neden olabilir. MS hastalarında özellikle bayanlarda bu nedenle üriner sistem enfeksiyonu siktir. Rekürren üriner enfeksiyon durumunda ürolojik bir değerlendirme yararlı olacaktır(42).

Konstipasyon çok siktir ve genellikle spinal kord tutulumu, azalmış genel mobilite, diyet özellikleri ve bazı hastaların üriner aciliyet ve inkontinasi azaltmak için yaptığı yanlış sıvı kısıtlaması gibi kombine faktörlerle ilgilidir. Barsak aciliyeti de hastalar için ciddi bir problem oluşturabilir(42).

Cinsel işlev bozukluğu MS hastalarının %40-80'inde görülür. Erkekler değişik derecede erektile disfonksiyon, sıklıkla ereksiyonu sürdürmemeye gibi problemler yaşarlar. Bununla birlikte ejakülasyon problemi pek görülmez. Kadınlardaki cinsel işlev bozukluğu orgazm olamama ve azalmış libido şeklinde görülür. Cinsel işlev bozukluğu spinal kordaki motor, duysal ve otonomik yollardaki lezyonların direkt etkisinin yanı sıra libidoyu etkileyen psikolojik faktörlerin de etkisiyle oluşabilir. Spastisite, paraparezi ve inkontinans gibi mekanik problemler de bu durumu kötüleştirebilir(42).

2.1.5.9. MS'e Özgü Klinik Belirtiler

MS için karakteristik olup patognomonik olmayan belirtiler bilateral INO, Lhermitte işareti, paroksizmal epizotlar ve Uthoff fenomenidir. Lhermitte işareti genelde boyun fleksiyonu ile tetiklenen omurilikten aşağı ve ekstremitelere yayılan kısa süreli elektriklenme hissidir. Spinal kord hastalığı olan MS hastalarında görülmekle birlikte diğer spinal kord patolojilerinde de görülebilir. Paroksizmal epizotlar diplopi, fokal parestezi, trigeminal nevralji, dizatri ve tonik spazmlar gibi motor veya duysal özellikli kısa süreli stereotipik ataklardır. Genellikle mevcut lezyonlar ile ilişkili olup yeni hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. Uthoff fenomeni ise yüksek vücut ısılarında fokal bir MS defisitinin(bulanık görme gibi) tekrarlaması veya kötüleşmesidir(42).

2.1.6. Hastalık Alt Tipleri ve Klinik Seyir

Klasik olarak klinik gidişatına göre 4 klinik alt tip tanımlanmıştır. Bu sınıflama 1996 yılında önerilmiştir(Lublin ve Reingold, 1996).

- 1) Yineleyici Multipl Skleroz (Relapsing Remitting MS, RRMS): Net olarak tanımlanmış sekel veya tam iyileşme ile sonuçlanan yineleyici ataklar mevcuttur. Hastalık relapsları arasında hastalık stabil gidişat gösterip ilerleme göstermez(43).

- 2) İkincil Yineleyici Multipl Skleroz (Sekonder Progresif MS, SPMS): Başlangıçta relapsing remitting olarak başlayan kliniğin zamanla relaps olmadan veya minör relaps ve remisyonlarla progresyon göstermesidir(43).
- 3) Birincil İlerleyici Multipl Skleroz (Primer Progresif MS, PPMS): Başlangıçtan itibaren hastalık ilerleme gösterir nadir plato ve geçici minör iyileşmeler gözlenebilir(43).
- 4) İlerleyici Yineleyici Multipl Skleroz (Progresif Relapsing MS, PRMS): Başlangıçtan itibaren progresif hastalık, tam veya tam olmayan iyileşmeler ile giden net akut relapslar gözlenir. Relapslar arası hastalık ilerlemeye devam eder(43).

Klinik pratikte bu sınıflama hastalık fenotiplerini yeterince kapsama konusunda sıklıkla yetersizdir. Bunun nedenleri klinik fenotiplerin bazen iç içe geçmesi, RRMS'ten SPMS'e geçişin net olmaması ve bu sınıflama hastanın verdiği anamneze dayalı olması sayılabilir(44). Bu nedenle 2013 revizyonunda bu sınıflamaya 2 yeni antite(Klinik İzole Sendrom, Radyolojik İzole Sendrom) ilave edilip eski tanımlamalara ek bilgiler eklendi(45).

2.1.6.1. Klinik İzole Sendrom(CIS)

Bir hastalığın ilk klinik prezentasyonu olup MS olabilecek bir inflamatuvar demiyelinizan hastalık karakteri gösteriyor fakat MS tanı kriterlerinden zamanda yayılım kriterini tam olarak karşılamıyor olması durumudur(46). Hastalığı modifiye edici tedavi(DMT) klinik çalışmaları tedavi edilen CIS hastalarının daha az sıklıkla ikinci bir kötüleşme yaşadığı ve daha az MRG aktivitesi gösterdiğini göstermiştir(47-50). CIS'te kullanılan tedavilerin MS'e ilerlemeyi geciktirdiği için CIS'in MS fenotip spektrumunun bir elementi olduğu düşünülmektedir(51).

2.1.6.2. Radyolojik İzole Sendrom(RIS)

İnsidental görüntüleme ile klinik belirti ve bulgular olmadan inflamatuvar demiyelinizan hastalığı düşündüren bulgular tespit edilmesidir. RIS, MS tanısında gerekli olan klinik bulguları içermediği için MS'in alt bir tipi olarak kabul edilmez. Bununla birlikte RIS MRG'de izlenen lezyonların lokalizasyon ve morfolojisine göre MS şüphesi uyandırabilir(52-54).

2013'te mevcut klinik sınıflandırmalar revize edilerek sınıflama relapsing ve progresif seyir olarak ikiye ayrılmıştır ve bu kategorilerde aktivite ve progresyona göre ikişer alt grup oluşturulmuştur. Aktivite varlığı kontrast tutan lezyon, yeni veya genişlemiş T2 lezyonu olmasıyla tespit edilirken, progresyon varlığı en az yılda bir yapılan klinik muayenedeki progresyona göre değerlendirilmesi önerilmiştir. Tanı alt başlıkları şu şekildedir(45):

Klinik İzole Sendrom:

- Aktif olan
- Aktif olmayan

Relapsing Remitting MS:

- Aktif olan
- Aktif olmayan

Progresif MS:

- Aktif ve progresyonu olan
- Aktif fakat progresyonu olmayan
- Aktif olmayan ancak progresyonu olan
- Aktif olmayan ve progresyonu olmayan (stabil hastalık)

2.1.7. Tanı

2001'den önce MS tanısı için kabul edilen kriterler klinik özellikleri temel alıyordu ve beyin omurilik sıvı(BOS) incelemesi, uyarılmış potansiyeller ve görüntüleme yöntemleri destekleyici olarak kabul ediliyordu. 1983-2001 arası kullanılan Poser kriterlerine göre muayene ile desteklenen 2 klinik atak MS tanısı koymak için yeterli idi.

2001 yılında McDonald ve arkadaşları MS tanısında zamanda ve mekanda yayılım kriterini karşılaması için ikinci bir klinik atak yerine takip MRG'sinde yeni aktivite görülmesini yeterli kabul ederek yeni tanısal kriterler önermiştir. Önemli olarak bu kriterler kabul edilebilir seviyede tanısal duyarlılık ve özgüllük elde edilmesini sağlamıştır. Bu kriterler 2010 ve 2017 yıllarında revize edilmiştir(42). Güncel hali aşağıdaki gibidir:

Tablo 2.1. 2017 Revize Mc Donald tanı kriterleri(55)

Klinik atak sayısı	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2	≥ 2	Gerek yok ^a
≥ 2	1(başka bir anatomik lokalizasyonu düşündüren net klinik atak öyküsü ^b)	Gerek yok ^a
≥ 2	1	Mekanda yayılım, ^c farklı bir anatomik lokalizasyona işaret eden klinik atak veya MRG ile gösterilmelidir
1	≥ 2	Zamanda yayılım, ^d ek bir klinik atak veya MRG ile gösterilmeli veya BOS ta spesifik oligoklonal bantlar(OKB) gösterilmelidir ^e
1	1	Mekanda yayılım, farklı bir anatomik lokalizasyona işaret eden klinik atak veya MRG ile gösterilmeli ve zamanda yayılım ek bir klinik atak veya MRG ile gösterilmeli veya BOS ta spesifik oligoklonal bantların(OKB) varlığı gösterilmelidir ^e

- Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG mümkünse tüm hastalara çekilmelidir. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik CIS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal MRG ve BOS incelemesi yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır
- MRG’de mekanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın en az ikisinde en az bir lezyon görülmesi
- MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun görülmesi
- BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine kullanılabilir.

Eğer 2017 McDonald kriterleri tam olarak karşılanıyorsa ve kliniği açıklayacak daha iyi bir açıklama yoksa tanı MS’tir. CIS zemininde MS’ten şüphelenilmiş fakat 2017 McDonald kriterleri tam olarak karşılanmıyorsa tanı muhtemel MS’tir. Eğer klinik durumu takiplerde açıklayacak daha iyi bir tanı ortaya çıkar ise tanı MS değildir.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant

2.1.7.1. Tanıya Yardımcı Testler

Yardımcı testler, MS tanısını doğrulamak ve diğer olasılıkları dışlamak için sıklıkla gerekir. Tanı ve takipte en yararlı testler BOS incelemesi, Uyarılmış Potansiyeller ve MRG incelemeleridir. Bazen diğer sistemik hastalıkların santral sinir sistemi tutulumlarını dışlamak için hastalığa özgü ek araştırmalara gerek duyulabilir(42).

2.1.7.1.1. MRG Bulguları

MRG MS tanı ve takibinde tercih edilen yöntemdir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kontrastlı çekim önerilir. Kontrast maddesi olarak gadolinyum tercih edilir. Kontrast tutulumu en iyi spin-eko T1 ağırlıklı görüntülemelerde değerlendirilir. Kontrast tutulumu genelde homojen veya açık uçlu halka şeklinde görülür. Kontrast tutulumu inflamasyona sekonder kan beyin bariyerinin bozulduğunu gösterir. MS hastalarının %95'ten fazlasında T2 ve sıvı-baskılı inversiyon recovery (FLAIR) sekanslarda anormallikler gözlenir. Beyinde tipik lezyonlar periventriküler beyaz cevher, korpus kallosum veya komşuluğunda, derin beyaz cevherde, sentrum semiovale, kortikal ve derin gri cevher yapılarında lokalizedir. U-liflerini etkileyen jukstakortikal lezyonlara MS'te sık rastlanır. Posterior optik radyasyo lezyonları da MS'te sık görülür. Posterior fossa lezyonları sıklıkla serebellum, orta serebral pedinkül ve 4. ventrikül komşuluğundaki alanlara lokalizedir(42).

Karakteristik olarak serebral lezyonlar(plaklar) ovoid görünümde fokal yapıda ve lateral ventriküllere dik uzanım göstermektedirler. Bunlar klasik olarak Dawson'un parmakları olarak adlandırılır ve perivenüler inflamasyonu yansıttığı düşünülür(42).

MS hastalarının %90'ından fazlasında spinal kord lezyonları hastalık seyrinin bir noktasında izlenirken CIS ile gelen hastaların %30'unda spinal korda bakıldığında asemptomatik lezyon varlığı görülür. Lezyonlar özellikle servikal C2-C3 vertebralar seviyesindeki spinal kord kısmında yaygındır. Lezyonlar tipik olarak ardışık iki segmentten daha kısadır ve asimetriktir. Spinal kord lezyonları beyindeki lezyonlara göre daha sıklıkla semptomatik izlerler ve kord atrofisinin nörolojik özürülük ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir(42).

2.1.7.1.2. Uyarılmış Potansiyeller (UP)

Uyarılmış potansiyeller bir duyu organının periferik stimülasyonu ile SSS'de oluşan elektriksel aktiviteyi ölçme temeline dayanan testlerdir. Klinik olarak belirgin

olmayan anormal fonksiyonları belirlemede yararlı olabilir. Klinik disfonksiyon bölgesinden uzak farklı bir bölgede subklinik bir lezyon tespit etmek MS'in tanısall kriterlerinden olan multifokal hastalık kısmını desteklemektedir. En sık kullanılan UP'ler görsel uyarılmış potansiyeller(VEP), somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller(SEP) ve beyin sapı işitsel-uyarılmış potansiyellerdir(BAEP). UP'lerin MS'teki rolünü araştıran bir derleme sadece VEP'in MS risk artışını değerlendirmede yararlı olabileceğini göstermiştir(56). Optik nörit hikayesi olan hastaların %90'ında görme şikayeti tamamen düzelmiş olsa bile P100 latasında uzama devam ettiği görülmüştür(42).

2.1.7.1.3. BOS İncelemeleri

BOS bulguları MS tanısı koydurmaz veya tanıyı dışlamaz fakat atipik klinik sendrom durumlarında, atipik veya diagnostik olmayan MRG bulguları varlığında veya relaps öyküsü olmayan progresif nörolojik kötüleşmenin olduğu durumlarda önemini korur. MS'te BOS incelemesi kabaca normaldir. Hücre sayıları genelde normaldir fakat %15-20 hastada hafifçe artmış olabilir. Belirgin pleisitoz ve mm³'te 50'den fazla beyaz küre(WBC) görülmesi durumunda başka etyolojiler düşünülmelidir. BOS'ta oligoklonal bantların (OKB) tespiti tanıda önemlidir. Bantlar bir veya birden fazla plazma hücre klonu tarafından fazla miktarda antikor üretimini gösterir. Bant paterni bir hasta için hastalığı boyunca genelde sabit kalır. Fakat %10-20 hastada hastalığın herhangi bir döneminde OKB negatifleşebilir. CIS'te OKB varlığı kliniğin MS'e dönüşme riskini arttırır. BOS'ta immünglobulin G(IgG) üretim anormalliği IgG indeksi ile hesaplanabilir ve MS tanısı almış hastaların %90'ında artmış olarak tespit edilmiştir. IgG indeksinin 0,7'den büyük olması pek çok enfeksiyöz ve inflamatuvar SSS hastalığında izlenir(42). Hesaplama formülü:

$$\text{IgG indeksi: } \frac{\text{BOS IgG düzeyi(mg/dl)} \times \text{Serum Albumini (gr/dl)}}{\text{Serum IgG düzeyi(gr/dl)} \times \text{BOS Albumini (mg/dl)}}$$

2.1.8. Prognoz

Erkek cinsiyet kötü prognoz ile ilişkilidir. Ortalama başlangıç yaşı 29-32 dir. Erken başlangıç yaşı iyi prognositik göstergedir. Bunun nedeni RRMS'in genç yaşlarda PPMS ve SPMS'nin daha yaşlı grupta sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde sık relaps, ataklar arası kısa bir süre olması ve EDSS'de 6 puana erken ulaşma kötü prognoz ile ilişkilidir. Başlangıç semptomlarından duyuusal belirti ve ON iyi

prognostik gösterge iken piramidal ve özellikle beyin sapı ve serebellar semptomlar kötü prognoz ile ilişkilidir(42).

Genel olarak tanı sonrası 5 yıl içerisinde hastanın EDSS skoru 3'ü geçmemiş ise bu hastaların ağır hastalığa ilerlemesi nadirdir(10 yılda %7.5'i, 15 yılda %11.5'i EDSS 6'yı görür) (42).

MS'in hastalığı modifiye edici ilaçlar(DMT) ile aktif yönetimi iyi klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Sadece %11.3 hasta 10 yıllık takipte sekonder progresif hastalığa dönüşmüştür(57). Tam tersi olarak DMT altında relaps görülen hastalarda prognoz relaps görülmeyen hastalara göre daha kötüdür(58).

Daha yeni çalışmalar, klinik spektrumundan görüntüleme faktörlerinin multi değişken modeliyle incelenmesi sonucunda başlangıç MRG'deki lezyon yükü ve BOS'ta spesifik OKB varlığının CIS'in MS'e dönüşme riskini ve 5-8 yıllık takipteki özürüllülüğü tahmin etmede diğer parametrelere göre daha değerli olduğunu göstermiştir(59).

2.1.9. Tedavi

MS için uygulanan tedavi yaklaşımları 3 ana başlık altında toplanabilir.

Akut atak tedavisi

Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler(DMT)

Semptomatik tedaviler ve rehabilitasyon

2.1.9.1. Akut Atak Tedavisi

MS'in enflamatuar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte görülebilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Her türlü fiziksel/biyolojik/psikojen etkenler/değişkenler yalancı atağı tetikleyebilir(60).

Atak tedavisinde en sık metilprednizolon kullanılmaktadır. Metilprednizolon (MP) hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı

fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İntravenöz(IV) MP uygulanımı ile SSS’de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle beraber ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilmemektedir. Uygulama şekli yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/gün’den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenек olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve adrenokortikotropik hormon(ACTH) sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir. Metilprednizolon dışında daha az sıklıkta ACTH ve plazma değişimi tedavileri de atak tedavisinde kullanılmaktadır(60).

2.1.9.2. Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler(Disease Modifying Treatments, DMT)

Bütün DMT’lerin RRMS’te atak sıklığını ve şiddetini ve MRG’de tespit edilen lezyon birikimini azalttığı gösterilmiştir. DMT’lerin ayrıca RRMS’te disabilite gelişme hızını da azalttığı görülmüştür(61). Fakat DMT’lerin progresif MS formlarında etkisi ya yoktur ya da çok azdır(62).

Klinikte ilk tedavi seçiminde genellikle kabul gören iki terapötik strateji söz konusudur; basamak stratejisi ve indüksiyon stratejisi. Basamak stratejisi birincisıra(interferon, glatiramer asetat, teriflunomid vb.) bir tedavi ile başlama ve relapsların devamı halinde daha etkili tedavilere geçmek şeklindedir. Basamak stratejisi yüksek hastalık aktivitesi olan veya hızlı ilerleyici hastalığı olan hastalar için uygun olmayabilir ve bu hastalar için indüksiyon stratejisi daha uygun bir yöntemdir. Bu stratejide kalıcı hastalık remisyonu sağlamak için alemtuzumab veya natalizumab gibi yüksek etkili tedaviler ile başlayıp klinik takibine daha az etkili bir DMT ile idame tedavi sağlama söz konusudur(12).

2.1.9.2.1. Enjektabl Tedaviler

İnterferon Beta (IFN β)

1993 yılından itibaren RRMS, CIS, SPMS için kullanılmaktadır. Relaps oranını yaklaşık %30 azaltır ve hasta tarafından iyi tolere edilir(63). IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN- β ürünü vardır.

Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN- β 1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeşdir(61).

IFN- β 'nın potansiyel etkileri; T hücre aktivasyon ve proliferasyonunda azalma, pro-inflamatuar sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyeri seviyesinde matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adhezyon molekül ekspresyonunda azalma, T-regülatuar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikroglialarda antijen sunumunda azalma, nörotrofik faktör ekspresyonu olarak sayılabilir(60).

Glatiramer Asetat(GA)

RRMS tedavisi için iki formu FDA tarafından onay almıştır. GA, miyelin basic copolimer-1 olarak adlandırılan proteinin sentetik bir formudur. Subkutan uygulanır, 2 dozlama formu mevcuttur: 20 mg/ml günlük veya 40 mg/ml haftada 3 defa şeklindedir(64).

Her iki GA formunun da plaseboya kıyasla relaps hızı, ikincil kötüleşme zamanı ve yeni veya büyüyen MRG lezyonlarını azaltmada olumlu etkileri vardır(65). GA'nın, pro-inflamatuar Th1 sitokinlerinden antiinflamatuar Th2 sitokinlerine doğru kayma yaparak (İnterlökin 4 (IL4), IL10 ve Transforming Growth Factor-beta(TGF- β)) hastalık seyrinde düzelmeye katkı sunduğu düşünülmektedir(66).

Natalizumab(NTZ)

Natalizumab, RRMS tedavisi için onaylanan ilk monoklonal antikordur. Aktive T hücreleri ve diğer mononükleer beyaz kan hücreleri üzerinde eksprese edilen VLA-4(integrin α 4 β 1) reseptörünün alfa-4 subunitini hedefler. Normalde VLA-4 endotel üzerindeki vasküler hücre adhezyon molekülü(VCAM-1) ve dokudaki fibronektin ile etkileşir. Ve hücrenin damar duvarına yapışıp dokulara geçmesini sağlar. VLA-4'ü bloke etme damarlardaki ve SSS içindeki inflammatuar hücre göçünü engeller(67,68).

AFFIRM çalışmasında 4 haftada 1, IV uygulanan NTZ tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış. 900'den fazla dahil edilen hastanın yaş ortalaması 36 ve ortalama EDSS skoru 2.3 gibi hafif klinik tablosu olan hasta grubunda NTZ'nin plaseboya kıyasla yıllık relaps hızını %68, beklenen özürllülük progresyonunu %42, yeni veya büyüyen T2 lezyon sayısını %83 ve yeni kontrast tutan lezyon sayısını %92 azalttığı gösterilmiştir(69).

Natalizumab kullanırken sıklıkla fatal olabilen PML açısından dikkatli olunması gerekir. JCV(John Cunningham virüsü) indeksi düşük veya negatif olsa bile bu riskin düşük de olsa devam ettiği akılda bulundurulmalıdır(70).

Alemtuzumab

Birçok T ve B lenfosit, monosit, natural killer hücreleri içeren lökosit ve bazı dendritik hücre yüzeyinde bulunan CD52(Cluster of Differentiation) glikoproteinine karşı oluşturulmuş bir humanize monoklonal antikordur. CD52 taşıyan hücrelerin antikor bağımlı hücresel toksisite ile yıkımını sağlar(71). Hızlıca lenfopeniye yol açar ve bu lenfopeni yıllarca sürebilir(72).

EDSS'si düşük RRMS grubunda IFN- β ile kıyaslandığı bir çalışmada yıllık relaps oranını IFN- β 'ya göre %54, özürlülük progresyonunu da %28 oranında azalttığı tespit edilmiştir(73).

Mitoksantron

Mitoksantron DNA sentezindeki tip II topoizomeraşı inhibe ederek etki gösterir. Bozulmuş KBB'yi geçerek mikrogliyal hücre ölümünü tetikleyebilir(74). FDA tarafından hızlı ilerleyici SPMS ve PPMS için birçok klinik çalışma sonrası onaylanmıştır(75). Akut lösemi gibi ciddi yan etkilerden dolayı ve alternatif daha etkili ve daha az toksik tedavilerin bulunmasından sonra kullanımı hızlıca azalmıştır(76).

Okrelizumab

Sadece B lenfositleri üzerinde bulunan CD20 molekülüne karşı oluşturulmuş tam humanize monoklonal antikordur. 2017 yılında RRMS ve PPMS için onaylanmıştır. PPMS için onaylanan ilk ilaçtır(12). Diğer bir Anti-CD20 monoklonal antikor olan ritüksimab gibi B hücrelerini hücre lizisi ile azaltır. Ritüksimaba kıyasla B hücrelerini kompleman bağımlı olarak yıkmadığı için daha iyi tolere edilir(77).

OPERA I ve OPERA II çalışmasında okrelizumab kullanan hastaların %47'sinde 96 hafta sonra MS relapsı, özürlülük progresyonu ve kontrast tutan T1 lezyonu gözlenmemiştir(78).

Daklizumab

IL-2 reseptörü alfa subunitine karşı geliştirilen MS'te son yıllarda kullanımına başlanan monoklonal antikordur(79). MS'te 2016-2018 yılları arasında kullanılmış olup

bildirilen inflamatuvar ensefalomyelit gibi ciddi yan etkilerden dolayı Mart 2018’de MS tedavisinde kullanımdan kaldırılmıştır(12).

2.1.9.2.2. Oral Tedaviler

Fingolimod

FDA tarafından 2010 yılında relapsing MS tedavisi için onaylanan ilk oral tedavidir. 0.5 mg dozunda günlük tek doz kullanımı mevcuttur. Fingolimod sfingozin-1-fosfat(S1P) reseptör antagonistidir ve lenfositler üzerindeki S1P reseptörünü non-selektif olarak yıkarak fonksiyon gösterir(80,81). İlaç T lenfositleri sekonder lenfatik dokulara hapseder ve bu şekilde MS’teki inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olur(82).

RRMS’teki bir faz 3 çalışmasında değerlendirilen fingolimodun yıllık atak oranında %48-55, özürlülük progresyonunda %25-30 ve kontrast tutan MRG lezyonlarında %80 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(83).

Teriflunomid

De-novo pirimidin sentezindeki dihidroorotat dehidrogenaz(DHODH) enzimini inhibe ederek etki gösterir(84). İki faz 3 çalışması RRMS’te teriflunomidin plaseboya kıyasla yıllık relaps oranını %31-36, özürlülük progresyonunu %26-27 ve MRG’de kontrast tutan lezyon sayısını %80 oranında azalttığı gösterilmiştir(85,86). Çalışmalar teriflunomidin yıllık relaps oranı ve tedavi bırakılması noktasında IFN β -1a ile benzer etki gösterdiğini göstermiştir(87). Çift kör plasebo kontrollü bir CIS grubu çalışmasında teriflunomidin ikinci bir relaps süresini uzattığı ve MRG lezyonlarında iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir(88).

Teriflunomid FDA tarafından gebelik kategorisi X olarak belirlendiği için çocuk doğurma potansiyeli olan kadın yaş grubunda sadece güvenli bir doğum kontrol yöntemi varlığında kullanımı önerilmektedir(89).

Dimetil Fumarat (DMF)

2014 yılında RRMS tedavisi için kullanımına başlanmış olup günde 2 defa 240 mg kapsül şeklinde kullanılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte DMF’nin nükleer faktör-benzeri 2 yolağını aktive ederek etki ettiği düşünülmektedir (90). RRMS’te yapılan 2 faz 3 klinik çalışmada DMF’nin yıllık relaps oranını %44-53,

disabilite progresyonunu %22-32 ve MRG’de kontrast tutan lezyon sayısını %75-94 oranında azalttığı gösterilmiştir(91-92).

En sık yan etkileri bulantı, diyare, flushing ve karın ağrısıdır. Dahası lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği yapma potansiyeli mevcuttur(93).

Kladribin

Kladribin adenosin deaminaz dirençli bir pürin nükleoziti olup saçlı hücreli lösemi ve diğer neoplazilerin tedavisinde kullanılan bir ajandır(94). 2017’den itibaren RRMS için kullanılmaya başlanmıştır(12). Kladribin tercihan monosit ve lenfositler üzerinde etki gösterip bölünen hücrelerin DNA’sına bağlanıp apoptoza gitmesine neden olur(95). Selektif olarak dolaşan T ve B lenfositleri azaltmakla birlikte NK hücre sayına etkisi minimaldir(96). Çift kör randomize iki çalışmada kladribin IV kullanımının PPMS ve SPMS hastalarında umut vaat edici sonuçları olduğu görülmüştür(97,98). Plasebo kontrollü bir çalışmada kladribin oral formu RRMS tedavisi olarak kullanılmış. Hem relapsların sıklığını ve şiddetini hem de kontrast tutan MRG lezyonlarını azalttığı gösterilmiştir(99). 120 haftalık değerlendirme sonuçları 2 yıl içerisinde 3.5 mg/kg kümülatif doz kladribin kullanımının MS hastalarında özürülük, relaps ve MRG sonuçları açısından etkisinin en az 4 yıl devam ettiğini göstermektedir(100-101).

2.1.9.3. Semptomatik Tedaviler

Spastisite: Gama aminobütirik asit (GABA) agonisti olan baklofen spastisite tedavisinde 20 – 120 mg/gün dozlarında oral veya intratekal pompa şeklinde kullanılabilir. Tizanidin santral etkili alfa-2 agonistidir, baklofene benzer şekilde etki gösterir ancak baklofen kadar gücü azaltmadığı gösterilmiştir. Spastik kaslara botulinum toksin tip A (botoks) enjeksiyonu da kullanılabilir(42).

Yürüyüş ve Denge Bozuklukları: Demiyelinize aksonlarda iletimi arttırarak etki gösterdiği düşünülen dalfampiridin; potasyum kanal blokörü etkisi olan bir ilaçtır ve yürüyüş hızı üzerine iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir(42).

Tremor: Klonazepam ve propranolol orta etkide ilaçlar olarak kullanılabilir. Refrakter tremoru olanlarda cerrahi talamotomi veya derin beyin stimülasyonu denenebilir(42).

Yorgunluk: Primer MS yorgunluğu açısından amantadin, modafinil, metilfenidat gibi uyarıcı ajanlar ve uyarıcı özelliği bulunan antidepresanlar (bupropion gibi) kullanılabilir(42).

Mesane Disfonksiyonu: Hiperrefleksif mesanesi olanlara antikolinergik ilaçlar verilebilir (oksibütinin, tolterodin, trospium, darifenasin ve solifenasin gibi). Desmopressin'in de hiperrefleksif mesanede etkili olduğu gösterilmiştir. Çıkımda obstrüksiyona ek olarak mesane hiperrefleksisi varsa Credé manevraları, antispastisite ilaçları kullanılabileceği gibi, antikolinergikler terazosin gibi alfa blokörlerle birlikte de kullanılabilirler. Retansiyonu olan hastalarda intermitan kataterizasyon kullanılabilir(42). Gevşek mesane durumlarında ise betanekol tedavisinden fayda görülebilmektedir(15).

Depresyon: Topluma ve diğer kronik hastalıkları olanlara kıyasla MS hastalığında depresyon daha sık görülebilmektedir. MS hastası olan hastalarda prevalansı %14 ila %57'yi bulabilmektedir. IFN- β ilaçlarının yan etkileri olarak da görülebilmektedir. Uygun antidepresan seçenekleri hastalara göre ayarlanılarak kullanılabilir. Genellikle ilk seçenek selektif serotonin geri alım inhibitörleri olsa da, amitriptilin gibi antikolinergik yan etkileri olan ajanlar mesane spastisitesi veya duloksetin gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü ilaçlar MS hastalığına bağlı ağrıları olan hastalarda tercih edilebilir(42).

Cinsel Disfonksiyon: Erektile disfonksiyon için sildenafil türevi ilaçlar kullanılabilir(15).

Bilişsel Hasar: Koruyucu tedavilerin bilişsel hasarı yavaşlattığı gösterilmiştir. MS hastalığına bağlı bilişsel hasar için doğrudan düzeltici bir tedavi yoktur. Antikolinesterazların faydalı olduğunu gösterecek yeterli kanıt yoktur. Odaklanma açısından modafinil kullanımı faydalı olabilir. Bunun yanında bilişsel işlevleri kötüleştirebilecek psikiyatrik bozuklukların tedavisi, aile ve iş yaşantısında gündelik hayat işlevselliğini artırabilecek müdahaleler yararlı olabilmektedir(42).

Paroksizmal belirtiler: Düşük doz karbamazepin, tolere edilemezse; difenilhidantoin, asetazolamid, gabapentin, baklofen gibi başka seçenekler de denenebilir(15).

2.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Enfeksiyon Riski

Genel popölasyona kıyasla MS hastalarının artmış bir enfeksiyon riski söz konusudur. Yoğun bakım yatışı ve bazen ölümle sonuçlanan ağır enfeksiyon riski MS hastalarında daha fazladır. Bu artış bütün yaş gruplarında görölmekle birlikte sadece DMT tedavisine bağlamak yanlış olabilir. Ağır enfeksiyonların en muhtemel açıklaması fiziksel disabiledir(102-104).

Son 2 dekatta MS tedavisinde birçok yeni tedavi seçeneği gündeme gelmiştir. Bununla birlikte immünmodölatuar ve/veya immünsüpresif olsun bu tedaviler artmış enfeksiyon riski taşıyabilir ve MS hastalarının tedavisinde yeni zorluklara yol açabilirler(105). MS hastalarında enfeksiyon riski artışı temelde mesane disfonksiyonu ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ve pnömoni sıklığında artış şeklindedir(106).

MS tedavisinde kullanılan DMT'ler ile ilişkili artmış enfeksiyon riski konusunda klinik bilgiler sınırlıdır. Ayrıca DMT'lerin yan etkileri hakkındaki çoğu bilgi kısa süreli klinik çalışmalardan gelmekte ve comorbid hastalığı olanlar çoğu çalışmada çalışmaya dahil edilmemektedir. Bu nedenle klinik DMT çalışmalarındaki güvenlik bulguları gerçek yaşam verileri ile uyuyamayabilir(107).

Glatiramer asetat ve beta-interferonlardan başka diğer MS tedavileri değişik derecelerde enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Bu risk kişinin enfeksiyona predispozisyonunu arttıran bireysel faktörlerle(ileri yaş, endemik alanlara seyahat, comorbid hastalıkları olmak, kronik kortikostteroid kullanmak, mobilizasyon güçlüğü, idrar kateteri kullanmak vb.) artabilir(4). Şaşırtıcı şekilde bir çalışmada beta-interferon kullanımı ile pnömoni gelişimi oranında %26'lık bir düşüşün olduğu gösterilmiştir(107). Bunun nedeni viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rolü olan tip I sinyalizasyonda interferonların bulunması ile açıklanabilir(108).

Teriflunomidin iki önemli faz 3 çalışması olan plasebo kontrolü TEMSO ve bir diğer çalışması olan TOWER klinik çalışmalarına göre orta ve ciddi enfeksiyon riski 7 mg teriflunomid, 14 mg teriflunomid ve plasebonun değerlendirdiği çalışmada 3 kolda da benzer oranlarda bildirilmiştir(86,87). Teriflunomid ile ilişkili ciddi yan etkilerde apandisit, bronşit, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve intestinal tüberküloz bildirilmiş fakat bunlar tedavi kesilmesine sebep olmamıştır. Önemli olarak teriflunomid ile ilişkili PML veya fırsatçı enfeksiyon durumu bildirilmemiştir(109). Enfeksiyon riskini

minimalize etmek için TOWER çalışması nötrofil sayısı 1.0×10^9 /L altında ise ilaç kesilmesini önermektedir(87).

Dimetil fumarat ile ilgili plasebo kontrollü DEFİNE çalışmasında günde 2 defa 240 mg DMF, günde 3 defa 240 mg DMF ve plasebo grubu karşılaştırılmış ve enfeksiyon oranları sırasıyla %64, %68 ve %65 olarak bulunmuştur. Bildirilen enfeksiyonların çoğu nazofarengeal, üst solunum yolu, üriner sistem enfeksiyonu ve influenza-benzeri enfeksiyonlardır. Fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiştir. Lenfosit sayısı 0.5×10^9 /L altında bile ciddi enfeksiyon gözlenmemiştir. Bu çalışma ile DMF'nin MS hastalarında enfeksiyon riskini arttırmadığı öne sürülmüştür(91). 2015 yılından itibaren nadir de olsa DMF ile ilişkili PML vakaları bildirilmiştir(110-113). Lenfopeni PML gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak kabul edildiği için 6 aydan uzun süreli 0.5×10^9 /L altındaki lenfosit sayısı durumunda DMF tedavisinin stoplanması önerilmektedir(4).

Fingolimod ile plasebonun karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda hafifçe artmış alt solunum yolu ve herpes virüs enfeksiyonu dışında toplam enfeksiyon oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir(83,114). Bununla birlikte Varicella Zoster Virüs(VZV) enfeksiyonu(2 tanesi fatal seyreden) sıklığında hafif artış bildirilmiştir(115, 116). Bundan dolayı fingolimod başlanmadan önce VZV immünesinin gözden geçirilmesi önerisi rehberlere girmiştir.

Fingolimodun immün sisteme etkileri AIDS-ilişkili immün değişikliklerle kıyılanamaz olsa bile fingolimod uzun süreli kullanımı ile birçok AIDS'e özgü hastalık bildirilmiştir: histoplazmoz(117), kriptokokal menenjit(118) ve daha öncesinde natalizumaba maruz kalmamış kişide PML enfeksiyonu. Dahası yakın zamanda bir HCV reaktivasyon vakası bildirilmiştir(119). Şimdiye kadar gelişen PML vaka sıklığına göre fingolimod kullanan hastalarda PML sıklığı 1/18000 olarak tahmin edilmektedir(120).

Lenfosit sayısı 0.2×10^9 /L nin altına düştüğünde tedaviye ara verilip 0.6×10^9 /L üzerine çıktığında tekrar başlanması önerilmekle birlikte klinik kullanımda bazı nörologlar tarafından lenfosit değeri bu değerlerin altına düşse bile tedaviye devam edildiği bilinmektedir(4).

Alemtuzumab güçlü bir immünsüpresan ajan olduğu için yüksek enfeksiyon oranı ile ilişkilidir ve tedavi sırasında sık monitörizasyon gerektirir. Klinik çalışmalardaki toplam enfeksiyon oranı alemtuzumab grubunda %73 iken bu oran interferon beta-1a grubunda %51, ciddi enfeksiyon oranı alemtuzumab grubunda %3 iken interferon

grubunda %1 olarak tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda alemtuzumab kullanan hasta grubunda HSV enfeksiyonu %16 iken interferon beta-1a ile bu oran %3'tür. Bu nedenle ilaç siklusunun ilk gününden itibaren süpresif anti-viral tedavi başlanıp en az 2 ay süre ile veya CD4 sayısı 200/ml üzerine çıktığı zamana kadar devam edilmelidir(121). Tüberküloz, listeria menenjit ve fungal enfeksiyonlar alemtuzumab kullanan hastalarda bildirilmiştir. Tüberküloz açısından hastalar taranmalı ve pozitif olması durumunda tedavisi tamamlandıktan sonra alemtuzumab başlanmalıdır. MS hastalarındaki kullanımı ile PML vakası bildirilmemekle birlikte lenfoproliferatif hastalıklarda kullanımı ile ilişkili PML vakaları bildirilmiştir(122,123). HBV, HCV ve HIV taraması yapılmalı ve HIV +' liği durumunda tedavi kesinlikle önerilmemektedir. Tedavi başladıktan sonra CD4 hücre sayısı 200 ve üzeri değerlere çıkana kadar haftalık daha sonra aylık kan takibi önerilmektedir(4).

Okrelizumab ile yapılmış faz 2 bir RRMS çalışmasında okrelizumab ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiş ve ciddi enfeksiyon oranları(%2 civarında) plasebo grubu ile benzer bulunmuştur(77). Okrelizumab ve interferon beta-1a'nın kafa kafaya kıyaslandığı faz 3 iki klinik çalışmada enfeksiyon oranları okrelizumab tarafında %56.9 iken bu oran interferon tarafında %54.3(OPERA I) ve diğer çalışmada(OPERA II) %60.2'ye %52.5 şeklinde bulunmuştur. Her iki çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu %15.2'ye %10.5 şeklinde okrelizumab grubunda daha sık görülmüş. Ciddi enfeksiyon oranlarında ise okrelizumab tarafında oran %1.3 iken bu oran interferon grubunda %3.4 olarak tespit edilmiş. Her iki klinik çalışma grubunda fırsatçı enfeksiyon gözlenmemiştir(124).

Natalizumab için relapsing MS'te yapılan klinik çalışmalarda(AFFIRM ve SENTINEL) natalizumab kullanımı ile artmış sıklıkta influenza, üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit enfeksiyonu bildirilmiştir. Ayrıca kriptokokal diyare, fatal herpes ensefaliti ve kriptokokal menenjit vakaları da bildirilmiştir. Faz 3 çalışmalarının sonucu olarak özellikle PML olmak üzere natalizumab ile fırsatçı enfeksiyon sıklığında artış tespit edilmiştir(125,126).

Biriken bilgiler natalizumab alan hastalarda gelişen PML riskinin JCV antikor varlığında, daha önce immünsüpresan tedavi kullanmış olmak ile ve tedavi süresi 2 yılı aşması durumunda arttığını göstermiştir(127-129). Normalde 1000'de 0.1-11 aralığında bildirilen PML risk oranı 24 aylık kullanımdan sonra 1000'de 23'e kadar çıkabilmektedir(130-131).

PML geliştiğinde direkt bir antiviral tedavisi bulunmuyor(132). Bu durum tespit edildiğinde natalizumab tedavisi stoplanıp antikorların hızla hasta dolaşımından temizlenmesi için plazmaferez veya immünoadsorpsiyon tedavisi önerilmektedir. Nörolojik defisitlerin paradoksal olarak kötüleşmesinin eşlik ettiği İmmün Rekonstriksüyon İnflamatuvar Sendromu(IRIS) gelişimi sık bir komplikasyondur(133). Genellikle bu durum yoğun bakım takibi ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerektirmektedir. Bu ciddi komplikasyonlardan dolayı natalizumab başlanması planlanan hastalar PML konusunda yeterince bilgilendirilmelidirler(134).

BOS JCV antikor indeksi natalizumab ilişkili PML riskini tespit etmek için yararlı bir yöntem olabilir(131). Dahası son çalışmalar serum veya plazma JCV antikor seviyelerinin daha önce immünsüpresan kullanmamış hasta grubunda PML risk sınıflaması açısından yararlı olduğunu göstermiştir(135).

2.3. Multipl Skleroz ve COVID -19 Pandemisi

Aralık 2019’da yeni keşfedilen ve SARS-CoV-2 (orijinal olarak 2019 –nCoV olarak adlandırılan)olarak bilinen yeni tip bir koronavirüs tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığı Çin’in Wuhan şehrinde tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) hastalığı insanlarda yeni hastalık yapması nedeniyle ‘COVID-19’(İngilizce ‘coronavirüs disease-2019’) olarak adlandırdı(136).

Yavaş yavaş tüm dünyaya yayılıp Mart 2020’den itibaren WHO tarafından pandemi olarak kabul edildi. 12 Ekim itibariyle WHO tarafından dünya çapında 37 milyondan fazla COVID-19 vakası ve 1 milyondan fazla COVID-19’a bağlı ölüm bildirilmiştir(136).

COVID-19 hastalığı bir RNA virüsü tarafından oluşturulmaktadır. Hastalık yüksek oranda bulaştırıcı olup WHO’ya göre infektivite indeksi(R0) 1.4-2.5 arasında değişmektedir(bu oran benzer bir koronavirüs tarafından oluşturulan SARS hastalığı ile benzerdir) ve mevcut bilgilere göre insandan insana bulaş öksürme ve hapşırma ile oluşan solunum partikülleri, yakın vücut teması ve değişik yüzeyler arası temas transferi ile olmaktadır. Mevcut bilgilere göre WHO hastalığın inkübasyon periyodunun 1-14 gün arasında olduğunu ifade etmektedir(136).

2.3.1. Etiyolojik Ajan: SARS-CoV-2 Koronavirüs

Yeni keşfedilen SARS-CoV-2 virüsü bir RNA virüsü olup insan vücuduna nüfuz etme yeteneğine sahiptir. 3 Şubat 2020'de Nature dergisinde bu yeni tip koronavirüsün tam RNA dizilimi yayınlandı(137). Dizilim analizi SARS hastalığına yol açan SARS-CoV virüsleri ile aynı türe ait olduğunu göstermiştir(138). Bu yeni virüs SARS-CoV'den antiviral immüniteyi baskılayan ve inflamazomları aktive eden belirli viral proteinlere sahip olması ile ayrışıyor(139). Yeni koronavirüs kuzeydoğu Çin'de bilim adamları tarafından yarasalardan topladıkları örnekler ile %96 benzeşiyordu(140). Ara konağı henüz belirlenememiş olsa bile bu virüsün Çin'deki yarasalar koronavirüsleri ile yüksek genetik benzerlik göstermesi virüsün kaynağının yarasalar olabileceğini telkin etmektedir(141). SARS-CoV-2 genetik olarak SARS-CoV ile benzeştiği için S glikoprotein, RNA-bağımlı polimeraz, papain benzeri proteaz ve 3C benzeri proteaz gibi benzer proteinlere sahiptir. Bu nedenle SARS-CoV ile antijenik çapraz reaksiyonu söz konusu olabilir(142-144). Güncel bir çalışma insan solunum sistemi epitelinde eksprese edilen anjiyotensin-converting enzim 2(ACE2)'nin SARS-CoV'de olduğu gibi SARS-CoV-2 içinde vücuda giriş reseptörü olduğunu teyit etmiştir(145,146).

Mevcut bilgiler ışığında ve bazı yazarlara göre laboratuarda üretilen bir virüsün tipik özelliği olan diğer SARS koronavirüs türleri için tüm genom affinitesi göstermediği için SARS-CoV 2'nin kaynağının doğal olduğu tahmin edilmektedir(147).

Genetik analizler sonucunda toplumda dolaşan bu yeni koronavirüste Aralık 2019 ila Nisan 2020 süre aralığında düzinelerce mutasyon tespit edilmiştir(148).

2.3.2. COVID -19 Semptomlar, Klinik ve Prognoz

COVID-19 ve mevsimsel influenza hastalığı arasındaki en önemli fark COVID-19'un ek hastalığı olmayan genç erişkinlerde bile ağır seyretme potansiyeli olmasıdır(149). 3 Çin COVID-19 vaka bildirim serisi ve 73 Alman yaşlı hastanesindeki influenza ilişkili pnömoni vakalarının kıyaslandığı çalışmada 60 yaş altı ve ek hastalığı olmayan COVID-19 hastalarında pnömoninin daha ağır seyrettiği görülmüştür. Örneğin yoğun bakım tedavisi gören COVID-19 hastalarının %28'inde komorbid hastalık bildirilmemiştir. Akut respiratuar distres sendromu(ARDS) ve mekanik ventilasyon oranları COVID-19 hastalarında belirgin olarak fazlaca tespit edilmiştir(150).

Birçok çalışmadan edinilen bilgiye göre en sık görülen başlangıç semptomları ateş, öksürük, halsizlik ve miyaljidir. Bununla birlikte mevcut bilgiye göre hastane

başvurularında sadece hastaların yarısında ateş bildirilmiştir(151). İştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar da sık görülür, bazı kohortlara göre bu oran neredeyse %40 civarındadır(152). Dahası hastalık %10 hastada solunum semptomları veya ateş görülmeden sadece gastrointestinal semptomlar ile prezente olabilir(153). COVID-19 artmış venöz tromboembolizme yol açan hiperkoagulabl bir durum ile ilişkilendirilmiştir(154). Nörolojik semptomlar olarak(baş ağrısı, baş dönmesi ve bilinç değişikliğini içeren), iskemik ve hemorajik inme ve kas hasarı gibi klinik durumlar bildirilmiştir(155). Küçük bir İtalyan kohortunda hastaların üçte birinde tat ve koku alamama semptomları görülmüştür(156). Ekstra pulmoner diğer belirtiler deri ve oküler sistem tutulumudur. Bir İtalyan çalışmasında hastaların %20'sinde deri(parmaklarda renk değişikliği ve kaşıntı gibi) bulguları olduğu gözlemlenmiştir(157). Bir Çin vaka serisi çalışmasında konjonktivit ile uyumlu oküler bulgular %32 oranında bildirilmiştir(158).

Klinik prezentasyonu maruziyetten sonraki 14 gün içerisinde görülebilmekle birlikte birçok vakada semptomlar ilk 5 gün içerisinde başlamaktadır. Hastaların %97.5'inde semptom başlama süresi ilk 11.5 gün içerisinde görülmektedir(159).

Hastalığın seyri %80-90 vakada hafif veya asemptomatiktir. %10 civarı hastada hastalık dispne hipoksemi ve yaygın akciğer parankim tutulumu yaparak ağır seyredebilir. %5 vakada pnömoni, solunum yetmezliği, şok, multiorgan yetmezliği gibi kritik durumlar gelişebilir ve ciddi vakalarda ölüm görülür. Ölüm neredeyse tümünde ARDS'ye progresyon ve multiorgan yetmezliği sonucu gelişir(160-162).

COVID-19 ile ilişkili mortalite %3 civarında bildirilmiş olup bu oran SARS-CoV(%10) ve MERS-CoV(%35) mortalitesinden düşüktür(163). Bununla birlikte hastalık yayılımı hızla devam ettiği için aktüel mortalite oranını tahmin etmek zordur. Güncel bilgi, kötü prognoz ile ilişkili en önemli risk faktörlerinin ileri yaş, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve kronik akciğer hastalığı olduğunu göstermektedir(164).

2.3.3. COVID -19 Tedavi

Henüz spesifik tedavisi veya aşısı mevcut değildir. Malarya, otoimmün hastalıklar veya diğer virüslerin tedavisinde kullanılan ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Global yürütülen klinik çalışmalara göre WHO remdesivir, lopinavir/ritonavir(beta interferon ile kombine) kombinasyonlarının,

klorokin, hidroksiklorokin ve anti-IL 6 monoklonal antikoru olan tosilizumabın(Actemra) deneysel olarak kullanımını desteklemektedir(165).

2.3.3.1. Deneysel plazma tedavisi

100 yıldan uzun süredir konvalesan plazmanın(hastalığı atlattmış kişilerden alınan plazma) kızamıktan polio hastalığına kadar birçok hastalıkta kullanımı bilinmektedir. Donör antikoru hastalıkla savaşmaya veya şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir. COVID -19 için Mart ayından itibaren plazma tedavisi onaylanmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalar yapılmadığı ve plazma uygulamanın en iyi zamanlaması klinisyenler tarafından bilinmediği için hala deneysel olarak kabul edilmektedir. Konvalesan plazma Çin’de COVID-19’lu 245 hastaya uygulanmış ve 91’inde klinik yarar bildirilmiştir(165).

2.3.3.2. Antiviral Tedavi

Lopinavir/ritonavir (LPV/r), proteaz inhibitörü olup antiretroviral tedavide kullanımı mevcuttur, IFN-beta ile kombine edildiğinde in vitro ve in vivo MERS-CoV tedavisinde güçlü antiviral etki göstermesine rağmen SARS tedavisinde etkisiz bulunmuştur(166). COVID-19’daki kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yeni yayımlandı. 199 laboratuvar ile konfirme edilmiş COVID-19 hastasında standart tedavi koluna göre klinik yararı gösterilememiştir(167). Fakat bu çalışmalarda tedavinin geç başlanması ve steroid, antibiyotik, interferon kullanımı gibi karıştırıcı faktörler sonuçların komplike olmasına yol açmış olabilir.

Diğer bir ümit vaad eden ilaç olan remdesivirin, nsp12 polimeraz ile etkileşen yeni bir nükleotid analogu(168), SARS ve MERS-CoV’yi içeren birçok RNA virüsüne karşı in vitro etkinliği gösterilmiştir(169,170). Remdesivir az sayıda ciddi COVID-19 hastasında destekleyici tedavi olarak kullanılmış olup randomizasyon eksikliği ve bir kontrol grubu olmadığı için etkinlik sonuçlarını değerlendirmek pek mümkün değildir(171).

Randomize kontrollü çalışmalarda antiviral etkinliği açısından çalışılan hidroksiklorokin(HCQ) ve favipiravirin in vitro virüsün hücreye girmesini engellediği gösterilmiştir(172). HCQ’nun ayrıca in vitro anti-SARS-CoV etkinliği gösterilmiştir(173). Küçük açık uçlu non-randomize bir çalışmada HCQ ve HCQ+azitromisinin kontrollere kıyasla viral yükü azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu

çalışma ile ilgili etik problemleri çalışmanın güvenilirliği ile ilgili tereddütlere yol açmıştır(174).

Fazlalığı kötü prognoz ile ilişkilendirilen IL-6'nın inhibisyonu gibi konakçı-hedefli tedavi seçenekleri de araştırılmaktadır(175). Henüz yayınlanmamış bir çalışmada IL-6 reseptör inhibitörü olan tosilizumab ile tedavi edilen 21 hastanın çoğunda semptomlar, hipoksemi ve toraks BT değişikliği açısından olumlu gelişmeler bildirilmiştir(176). Tosilizumab ve sarilumab(diğer bir IL-6 inhibitörü) ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi deneysel tedavilerin sadece klinik çalışmalar ışığında verilmesini önermektedir(177).

2.4. Multipl Skleroz ve COVID-19

Şimdiye kadarki bilgiler ışığında otoimmün hastalığı olanların SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirme riski normal popülasyondan fazla değildir. MS hastası olup COVID-19 teşhisi konulan hastalar ile ilgili yoğun bir bilgi toplanmakla birlikte örneklemeler istatistiksel olarak henüz yeterli değil. Bu nedenle tecrübelerimizi ve klinik kararlarımızı küçük hasta grupları ve kişinin kullandığı immünmodülatuar ilacın spesifik etki mekanizmasına göre şekillendirmek durumundayız(178).

Genel popülasyondan farklı olarak MS hastalarındaki COVID-19 seyri birçok faktör tarafından değişebilmektedir; kronik hastalık sıklıkla birçok ek sağlık sorunu ile ilişkilidir ve kronik immünmodülatuar tedavi immün sistem ve sitokin ağında değişik derecede immünsüpresif etki gösterebilir. Hafif COVID-19 vakalarında MS alevlenmesi sadece geçici olabilir fakat relaps riski veya hastalık progresyonu ihmal edilecek düzeyde olmayabilir(178).

2.4.1. MS'te Kullanılan DMT'ler ve COVID-19 Riski

İnterferonlar ve GA dışındaki ilaç gruplarında farklı uzman görüşlerine göre COVID-19 riskinde artış olduğu bildirilmiştir. DMT'ler ve COVID-19 risk ilişkisinin farklı ilaçlar ve farklı MS topluluğu uzman görüşüne göre özeti tablodadır;

Tablo 2.2. Hastalığı modifiye edici tedavi alan MS hastalarındaki COVID-19 risk artışı ile ilgili uzman görüşü

İlaç	MSS-Ireland	Swiss MSS	ABN	MSS-UK	NMSS
İnterferonlar	↔	↔	↔	↔	↔
Glatiramer asetat	↔	↔	↔	↔	↔
Teriflunomid	↔	↑	↔	↔	↑
Dimetil fumarat	↔	↑	↔	↔	↑
Fingolimod	↑	↑	↑	↑	↑
Siponimod	NA	NA	NA	↑	↑
Natalizumab	↔	↔	NA	NA	↔
Okrelizumab	↑	↑	↑	↑	↑
Rituximab	↑	NA	NA	↑	↑
Alemtuzumab	↑	↑	↑	↑	↑
Kladribin	↑	↑	↑	↑	↑

Kısaltmalar ve tanımlamalar: ↔,belirgin artmamış; ↑, arttırabilir; ABN, İngiliz Nörologlar Birliği; MSS-Ireland, İrlanda MS Topluluğu; MSS-UK, Birleşik Krallık MS Topluluğu; NA, bilgi yok; NMSS, Ulusal MS Topluluğu(Amerika); Swiss MSS, İsveç MS Topluluğu(179).

2.4.2. Pandemi Sürecinde DMT Başlama

NMSS (Amerikan Ulusal MS Topluluğu) yeni tanı bir MS hastasında DMT başlamayı önermektedir. Hem hasta yakını hem de hasta ile enfeksiyon riski, MS aktivite riski, yaşı, diğer ek hastalıkları ve DMT seçimini etkileyebilecek diğer potansiyel faktörler tartışılmalı, DMT seçilirken hastanın yaşadığı yerdeki COVID-19 riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Belirgin lenfopeniye yol açmayan interferonlar, glatiramer asetat ve natalizumab gibi tedaviler tercih sebebidir. NMSS ayrıca natalizumab ve fingolimod başlamadan önce ilaç bırakılmasından sonra oluşabilecek rebound hastalık aktivitesinden dolayı bu tedavileri başlamadan önce risk ve faydalarını gözden geçirmeyi önermektedir. Pandemi esnasında MSIF(Uluslararası MS Federasyonu) ve EMSP(Avrupa MS Platformu) lenfosit azaltıcı etkileri olan teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod ve spinomod başlarken dikkatli olunmasını önermektedir. Bununla birlikte ABN(İngiliz Nörologlar Birliği) teriflunomid ve dimetil fumaratın güvenli seçenekler olduğunu kabul etmektedir. MSS-UK(Birleşik Krallık MS Topluluğu) fingolimod

başlanması planlanan hastalarda alternatif DMT'lerin göz önünde bulundurulmasını tavsiye etmektedir(179).

Alemtuzumab, anti-CD20 monoklonal antikorlar ve kladribin gibi hücre azaltıcı tedavilerin uzun dönem lenfopenik etkilerinden dolayı pandemi sürecinde tedavi başlama açısından uygun seçenekler olmadığı düşünülmektedir. EAN(Avrupa Nöroloji Akademisi) bu gibi tedavilerin pandemi pikinden sonra yine yarar zarar oranı göz önünde bulundurularak başlanmasını tavsiye etmektedir. ABN tavsiyelerine göre alemtuzumab ve kladribin bu pandemi sürecinde başlanmamalıdır. Bunula birlikte virüs salgını esnasında yüksek enfeksiyon riski potansiyeli taşımakla birlikte yüksek etkili bir DMT ihtiyacı varsa ve natalizumab hastaya uygun değilse okrelizumab bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir(179).

2.4.3. Pandemi Sürecinde DMT'lere Devam Etme

Aktif enfeksiyonu olmayan bütün MS hastaları özellikle inteferon, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod ve natalizumab kullanıyorsa mevcut DMT tedavilerine devam etmesi önerilmektedir. ABN natalizumabı güvenli olarak kabul etmekle birlikte uzatılmış-aralıklı doz tedavisinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir. Birçok MS topluluğu hücre-azaltıcı tedavilerinde bireysel relaps ve enfeksiyon riskleri göz önünde bulundurularak geçmiş dozlama önermektedir. EAN infüzyon tedavilerinin mümkünse evde alınmasını tavsiye etmektedir. Dahası EAN, MSA(MS Avustralya), MSNZ(Yeni Zelanda MS Topluluğu) intermittan immünoterapilerin(plazma değişimi ve intravenöz immünglobulin(IVIG) gibi) uygun COVID-19 enfeksiyon önlemleri altında devam edilmesini önermektedir.

MSNZ teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, spinomod veya natalizumab alan hastalarda güncel önerilere göre kan takiplerine devam edilmesini önermektedir. Lenfopeni gelişirse sık takip gerekebilir. Bununla birlikte ABN sağlık sistemine binen yük ve hastaneleri ziyaret ederken hastaların enfeksiyon kapma risklerinden dolayı kan monitörizasyonunu minimale indirmeyi önermektedir(179).

2.4.4. Aktif COVID-19 Enfeksiyonu Durumunda DMT'ler

EAN, AISM(İtalyan MS Birliği) ve ABN aktif enfeksiyon durumunda bütün enjektabl ve oral tedavilere devam edilmesini ve hücre-azaltıcı tedavileri geciktirmeyi önermektedir. Bununla birlikte klinisyenin interferonlara muhtemel antiviral etkisinden

dolayı özellikle devam etmesi önerilmektedir. Fingolimod ve natalizumab tedavisi altındaki hastalarda tedavi devamı ve kesilmesi potansiyel rebound hastalık aktivitesi göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmesi önerilmektedir(179).

2.4.5. Pandemi Sürecinde Hematopoetik Kök Hücre Tedavisi(HSCT)

HSCT yüksek doz kemoterapi gerektirdiği için immün yanıtı uzun bir süreliğine bozma potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle bütün uzmanlar bu prosedürün bu süreçte ertelenmesini önermektedir. Dahası yakın zamanda böyle bir tedavi alan hastaların izolasyon periyotlarını uzatmaları tavsiye edilmektedir(179).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/151 protokol koduyla onay alındı (bkz. Ek-1). Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi nöroloji polikliniğinde MS ile takipli hastalardan COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar(grup 1), MS ile takipli olup benzer yaş, cinsiyet ve EDSS skoruna sahip eşit sayıda hasta(grup 2) ve COVID-19 geçiren MS dışı hastalardan eşit sayı, yaş ve cinsiyet profilinde hasta(grup 3) dahil edildi. COVID- 19 enfeksiyonu geçirme kriteri olarak RT-PCR test pozitifliği şartı arandı.

Grup 1 için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- MS tanısı için revize McDonalds kriterlerini karşılıyor olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- MS için DMT kullanıyor olmak
- Katılmayı kabul etmek ve aydınlatılmış onam vermek
- 12 Mart 2020-30 Eylül 2020 tarih aralığında COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olmak

Grup 1 için çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

- COVID-19 şüphesi olup PCR testi negatif sonuçlananlar
- Hasta veri toplama sürecinde aktif COVID-19 hastalık belirtileri olması veya hastanede yatışı devam ediyor olmak

Grup 2 için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- MS tanısı için revize McDonalds kriterlerini karşılıyor olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- MS için DMT kullanıyor olmak
- Katılmayı kabul etmek ve aydınlatılmış onam vermek

Grup 2 için çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

- 12 Mart 2020-30 Eylül 2020 tarih aralığında COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olmak

Grup 3 için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 12 Mart 2020-30 Eylül 2020 tarih aralığında COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Katılmayı kabul etmek ve aydınlatılmış onam vermek

Grup 3 için çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

- COVID-19 şüphesi olup PCR testi negatif sonuçlananlar
- Hasta veri toplama sürecinde aktif COVID-19 hastalık belirtileri olması veya hastanede yatışı devam ediyor olmak şeklinde belirlendi.

MS hastalarından COVID-19 geçiren hastalar, kliniğimizde takipli olup DMT kullanan 629 MS hastasının kimlik numaraları ile Halk Sağlığı Yönetim Sisteminin(HSYS) online vaka numune sonuç sorgulama ekranından sorgulama yapılarak tespit edildi. Tespit edilen hasta sayısı kadar grup 2 ve 3 için eşit sayıda hasta çalışmaya dahil edildi. Grup 2 için hastalar yine kliniğimizde takipli MS hastalarından benzer yaş, cinsiyet ve EDSS skoruna sahip hastalardan, grup 3 için ise hastalar MS hastalığı olmayıp COVID-19 geçiren diğer 2 gruba benzer yaş, cinsiyete sahip ve grup 1'e benzer COVID-19 mortalite riski taşıyan hastalardan seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, MS hastalık profilleri ve COVID-19 ile ilgili hastalık özellikleri çalışmamız için hazırladığımız veri toplama formu(bkz. Ek-2) yardımıyla sorgulandı. MS hastalık profilleri hastaların dosya takip sisteminden ve telefon iletişimi ile elde edildi. MS hastalık profili ile ilgili hastalık süresi, kullandığı son DMT ve süresi, MS hastalık klinik formu, son tedavide yaşadığı yan etki bilgileri, özürölülük durumu(tespiti için EDSS skorlaması kullanıldı, bkz. Ek-3), ambulasyon durumu, MS'in radyolojik tutulum özellikleri bilgilerine yer verildi. Hastanın kullandığı DMT'ler yukarıda bahsi geçen DMT'ler ile ilgili COVID-19 risk artışı olup olmadığı ile ilgili uzman görüşleri çerçevesinde 3 gruba ayrıldı(179). IFN ve GA riski arttırmayan grup; DMF, NTZ ve teriflunomid riski hafif arttıran grup; fingolimod ve okrelizumab ise riski

arttıran ilaç grubu olarak sınıflandı. Radyolojik tutulum özellikleri ile ilgili ise son çekilen MRG’indeki radyolojik tutulum bölgeleri(spinal kord/optik sinir/beyin sapı-serebellum/serebral hemisfer), serebral atrofinin varlığı, T1’de kara delik lezyonların(aksonal hasar) olup olmadığı, son çekilen(son 18 ay içerisinde çekilmiş) MRG’inde aktif plak olup olmadığı ve lokalizasyonu ile ilgili bilgilere yer verildi. Radyolojik bilgiler MRG raporlarına göre değerlendirildi.

COVID-19 hastalık özellikleri ile ilgili bilgiler hastadan telefon iletişimi ile elde edildi. Tedavisinin nerede yapıldığı(ev/hastane), hastane yatışı olduysa süresi, hastane yatışında yoğun bakım ve/veya invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı, tedavide kullanılan ilaçlar ve süre bilgisi, toraks BT çekilip çekilmediği, çekildiyse pnömonik tutulum olup olmadığı, COVID-19 semptomlarından hangilerini yaşadığı gibi bilgilere yer verildi. Toraks BT’de tutulum olup olmadığı bilgisi Sağlık Bakanlığı’nın Teletıp Sistemi üzerinden radyolojik raporuna ulaşarak elde edildi. Sorgulanacak COVID-19 semptomları listesi Amerikan Hastalıkları Önleme Merkezi(CDC)’nin belirlediği COVID-19 güncel semptom listesine www.cdc.gov online sitesi üzerinden erişilerek oluşturuldu(180).

Ayrıca COVID-19 mortalite risk değerlendirmesi amacıyla Gabriel Bsteh ve arkadaşları tarafından oluşturulan Modifiye COVID -19 Mortalite Risk Skoru(bkz. Ek-4), COVID-19 anksiyetesi değerlendirmesi için Lee tarafından geliştirilen Coronavirüs Anksiyete Skalası(bkz.Ek-5), COVID-19 sonrası gelişen depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği(bkz. Ek-6) kullanıldı. Mortalite Risk Skoru grup 1 ve 3 için, Koronavirüs Anksiyete Skalası(CAS) ve Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ) grup 1 ve 2 için sorgulandı.

3.1. Ölçekler ve Formlar

3.1.1. Tez Veri Toplama Formu

Çalışma için gerekli bilgiler bu form kullanılarak sorgulandı. Formda demografik bilgiler(yaş, cinsiyet, meslek, yaşadığı yer, medeni durum, eğitim durumu), hastanın MS hastalığı ile ilgili özellikleri(hastalık süresi, son kullandığı tedavi ve süresi, EDSS, ambulasyon durumu, MS klinik formu, son kullandığı tedavideki yan etkiler), COVID-19 hastalık özellikleri(tedavisinin nerede yapıldığı, hastane yatışı olduysa süresi, yoğun bakım ve/veya entübasyon gerekip gerekmediği, COVID-19 için kullandığı tedaviler ve

süresi, toraks BT çekilip çekilmediği, çekildiyse pnömonik tutulum olup olmadığı, hastalık sürecinde yaşadığı semptomlar) bilgilerine yer verilmiştir.

3.1.2. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)

Nörolojik sistemlerdeki özürlülüğü değerlendirmek için geliştirilmiş ve farklı nörolojik sistem muayenesine göre puanlamalar toplamı ile oluşturulan 0 ila 10 puan arasında değişen puanlama aralığı bulunan bir skora sistemidir. Değerlendirici tarafından hasta öyküsü ve muayenesine göre puanlanır. Sistemler işlevlerine göre ayrılmıştır: Piramidal işlevler, serebellar işlevler, beyin sapı işlevleri, duysal işlevler, barsak ve mesane işlevleri, vizüel işlevler, serebral (zihinsel) işlevler ve diğer işlevler. Nörolojik muayenesi tamamen normal olanlara en az 0, MS hastalığına bağlı ölüm gerçekleşmiş olduğunda ise en fazla 10 puan verilebilirken, arada kalan özürlülükler ise basamaklanmış şeklinde puanlanır. Ölçek hasta işlevselliğinin daha objektif şekilde değerlendirilmesi ve takibini amaçlar. Daha önceki özürlülük değerlendirme ölçeği(DSS) Krutcke tarafından revize edilerek bu son versiyon oluşturulmuştur(181). Çalışmamızda hastanın anamnez, muayene bulguları ve tıbbi kayıtları incelenerek EDSS puanı çalışmacılar tarafından hesaplandı.

3.1.3. Modifiye COVID -19 Mortalite Risk Skoru

Bello-Chavolla ve arkadaşları tarafından geliştirilip Gabriel Bsteh ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş olup COVID-19 mortalitesini skora sonuçlarına göre tahmin etmeyi amaçlayan bir skora sistemidir. Skoramada yaş, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, ciddi fiziksel disabilite, sigara, kardiyovasküler hastalık, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), malignite varlığı sorgulanarak puanlama yapılır. Puanlama sonuçlarına göre düşük(≤ 0), hafif(1-3), orta(4-7), yüksek(8-11) ve çok yüksek risk(≥ 12) şeklinde kategorizasyon yapılır(182).

3.1.4. Koronavirüs Anksiyete Skalası(CAS)

Lee tarafından geliştirilmiş olup pandemi sürecinde kısa sorular ile anksiyete düzeyini ölçmeyi hedefleyen pratik bir skora sistemidir. 5 sorudan oluşup her bir soru farklı bir anksiyete formunun getirdiği problemi sorgulamayı amaçlamaktadır. Her sorunun cevabında 0 ila +4 arası skora yapıp toplam puan hesaplanır. 9 ve üzeri puan anksiyetenin pozitif olduğunu kabul eder. Temelde koronavirüs anksiyetesini kognitif(tekrarlayıcı düşünme; kaygı; hayal etme; planlama gibi), davranışsal

(disfonksiyonel aktiviteler; kaçınma; kompulsif davranışlar gibi), emosyonel(korku; anksiyete; kızgınlık gibi) ve fizyolojik(uyku bozuklukları; somatik distres; tonik immolizasyon gibi) açıdan sorgulamayı amaçlamaktadır(183).

3.1.5. Beck Depresyon Ölçeği

Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiş olup 1979 ve 1996 yıllarında revize edilerek günümüzdeki halini almıştır ve hala depresyonu değerlendirmede güncelliğini koruyan bir ölçeklendirmedir. 21 sorudan oluşup her bir sorunun 0 ila 3 arasında puanı mevcuttur. Test toplam puanına göre depresyon değerlendirmesi yapılır. Genelde depresyon varlığı için cut-off değeri 17 puan olarak kabul edilmekle birlikte 10-16 arası puan hafif depresyon, 17-29 puan arası orta depresyon, 30 puan ve üzeri ağır depresyon olarak ta sınıflaması mevcuttur(184). MS hastalarında depresyonu değerlendirmede yapılan bir öz bildirim çalışmasında duyarlılığının ve özgüllüğünün MS hastaları için yüksek olduğu tespit edilmiştir(185).

3.2. İstatistiksel Olarak Değerlendirme

Veriler ortanca (min-maks), ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Bağımsız örneklerde t testi, Pearson ki-kare testi, Yatesin düzeltilmeli ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Spearman korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

HSYS sorgulaması ile 629 DMT kullanan MS hastasından 29 PCR + COVID-19 geçiren hasta tespit edildi. Oransal olarak MS hastalarımızın 10 Mart 2020-30 Eylül 2020 tarihleri arasında %4.6'sının COVID-19'a yakalandığı tespit edildi. Tespit edilen MS hastası olup COVID-19 geçiren hastalar(grup 1) ve MS hastası olup COVID-19 geçirmeyen hastalar(grup 2) ve COVID-19 geçirip MS olmayan hastaların(grup 3) demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Tabloda 3 grubun da yaş, cinsiyet ve yaşadığı yer açısından benzer özellik gösterdiği görülmektedir.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri ve karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sayı(n)	29	29	29
Yaş (Ortalama, standart sapma)	35.70±10.62	34.76±8.80	35.00±9.38
Cinsiyet:			
Kadın	22(%75.9)	22(%75.9)	22(%75.9)
Erkek	7 (%24.1)	7 (%24.1)	7 (%24.1)
Öğrenim durumu:			
Eğitimsiz	2 (%6.8)	0 (%0)	0 (%0)
İlk-orta öğretim	14 (%48.2)	17 (%58.62)	15 (%51.7)
Üniversite	13 (%44.8)	12 (%41.38)	14 (%48.2)
Medeni Hali:			
Bekar	10(%34.4)	10(%34.4)	3 (%10.3)
Evli	17(%58.6)	19(%65.5)	26 (%89.6)
Dul	2 (%6.8)	0	0
Yaşadığı yer:			
Kırsal	2(%6.8)	2(%6.8)	2(%6.8)
Kent	27(%93.1)	27(%93.1)	27(%93.1)

Grup 1: MS olup COVID-19 geçiren hastalar, Grup 2: MS olup COVID-19 geçirmeyen hastalar, Grup 3: COVID-19 geçirip MS olmayan hastalar

Çalışmada değerlendirilen 2 MS grubunun(COVID-19 geçiren ve geçirmeyen) MS hastalık özellikleri tablo 4.2'de sunulmuştur. Her iki grubun yaş, cinsiyet ve EDSS özellikleri benzer olduğu görülmektedir. Bu sayede iki gruptaki hastalık süresi, MS için

kullandığı tedavi(3 grupta değerlendirildi) ve süresi, MS klinik formu, ambulasyon durumu, kullandığı son MS tedavisindeki yan etkiler ve MS'in radyolojik tutulum özellikleri açısından kıyaslanması mümkün oldu.

İki grubun MS hastalık süresi ve son tedavi süresi açısından kıyaslanması için Mann Whitney U testi kullanıldı. p değeri sırasıyla 0.52, 0.88 olarak tespit edildiği için ($p>0.05$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

İki grubun son kullandığı tedaviler ve ambulasyon durumu ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. p değeri sırasıyla 0.78, 0.60 olarak hesaplandı. $p>0.05$ olduğu için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

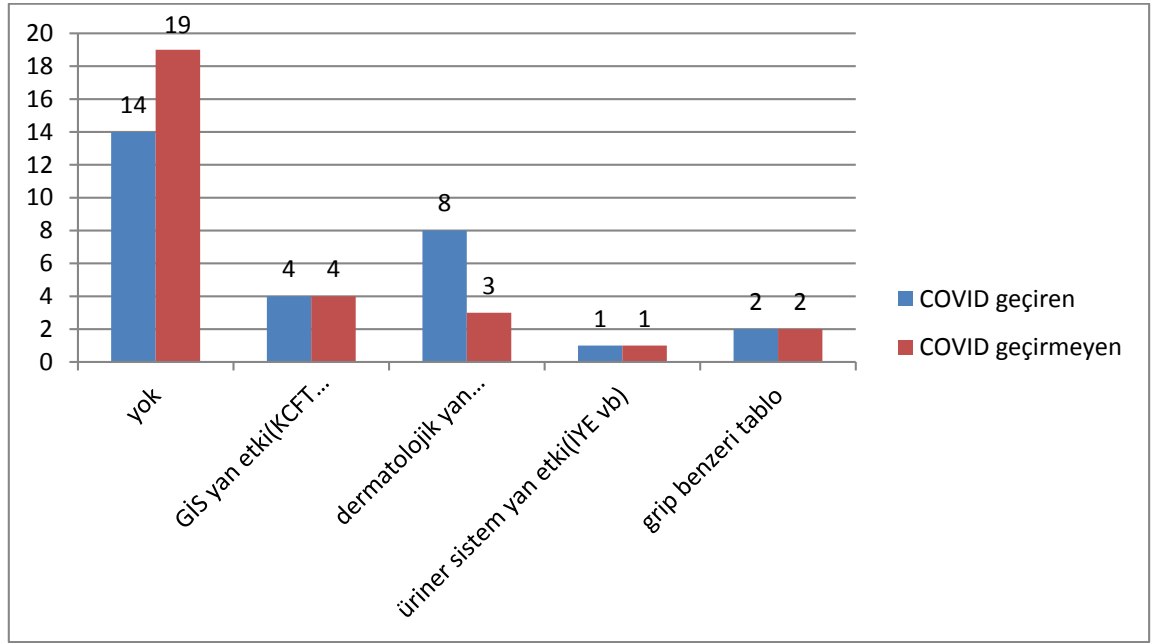
İki grubun MS klinik formu açısından kıyaslanması için Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. p değeri 0.47 olarak tespit edildiği için ($p>0.05$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.2. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hasta gruplarının genel özellikleri

Hasta grup	Grup 1	Grup 2
Hastalık süresi/yıl(ortalama, STD*, min-max)	7.14, 5.3, 1-18	8.36, 6.4, 1-24
Son tedavi süresi/ay(ortalama, STD*, min-max)	35.7, 31.3, 3-117	33.6, 29.5, 2-132
EDSS(ortalama, STD*, Min-Max)	2.39, 1.63, 1-6.5	2.39, 1.44, 1-6
Son Kullandığı Tedavi		
Riski arttırmayan grup(IFN ¹ +GA ²)	4(%13.7)	6(%20.6)
Düşük riskli grup(DMF ³ ,Teriflunomid,NTZ ⁴)	9(%31)	8(%27.5)
Riskli grup(Fingolimod, Okrelizumab)	16(%55.3)	15(%51.7)
MS Klinik Formu		
RRMS ⁵	23(%79.3)	26(%89.7)
SPMS ⁶	6(%20.7)	3(%10.3)
Ambulasyon durumu		
Ambule	26(%89.7)	27(%93.2)
Destekle Ambule	3(%10.3)	2(%6.8)
STD:Standart deviasyon , DMF:Dimetilt fumarat, NTZ:Natalizumab RRMS:Relapsing Remitting MS, SPMS:Sekonder Progresif MS		

İki MS grubunun(COVID geçiren/geçirmeyen) son kullandıkları tedavideki yan etki profilleri grafiksel olarak şekil 4.1’de sunulmuştur. Karın ağrısı, diyare, transaminaz yüksekliği gastrointestinal sistem(GİS) yan etkisi olarak, herhangi bir döküntü, yüzde kızarıklık(flushing) dermatolojik yan etki olarak, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme üriner sistem yan etkisi olarak değerlendirildi.

İki grubun son kullandığı tedavideki yaşadığı yan etkilerden dermatolojik yan etkiler ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. p değeri 0.55 olarak hesaplandığı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir($p>0.05$).



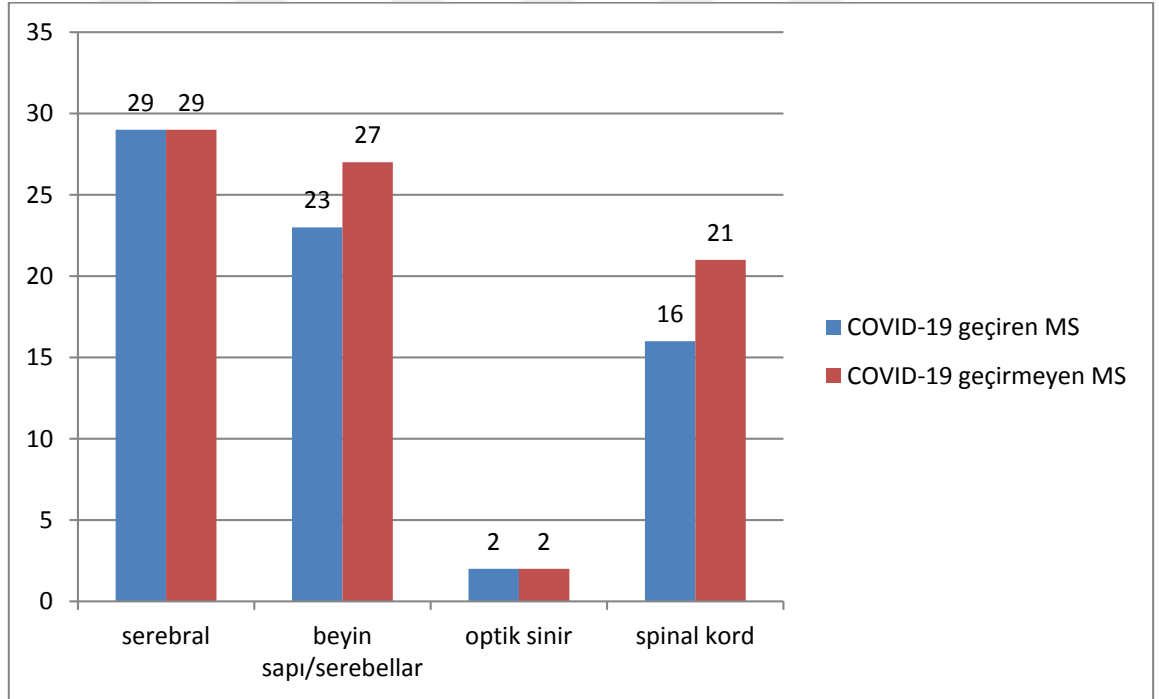
Şekil 4.1. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hastalarının son kullandıkları tedavideki yaşadıkları yan etkilerin grafiksel gösterimi

İki MS grubunun MS radyolojik özellikleri açısından kıyaslanması tablo 4.3’te sunulmuştur. İki grubun MS’teki radyolojik tutulum bölgeleri ayrıca şekil 4.2’de grafiksel olarak gösterilmiştir.

İki MS grubunun serebral tutulum ve optik sinir tutulumu eşit olduğu için istatistiksel olarak kıyaslama yapılamadı. İki grup beyin sapı/serebellar tutulum, spinal kord tutulumu, serebral atrofi varlığı ve aksonal hasar varlığı açısından ki kare testi kullanılarak kıyaslandı. p değeri sırasıyla 0.25, 0.27, 0.78, 0.79 olarak hesaplandı. $p>0.05$ olduğu için iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

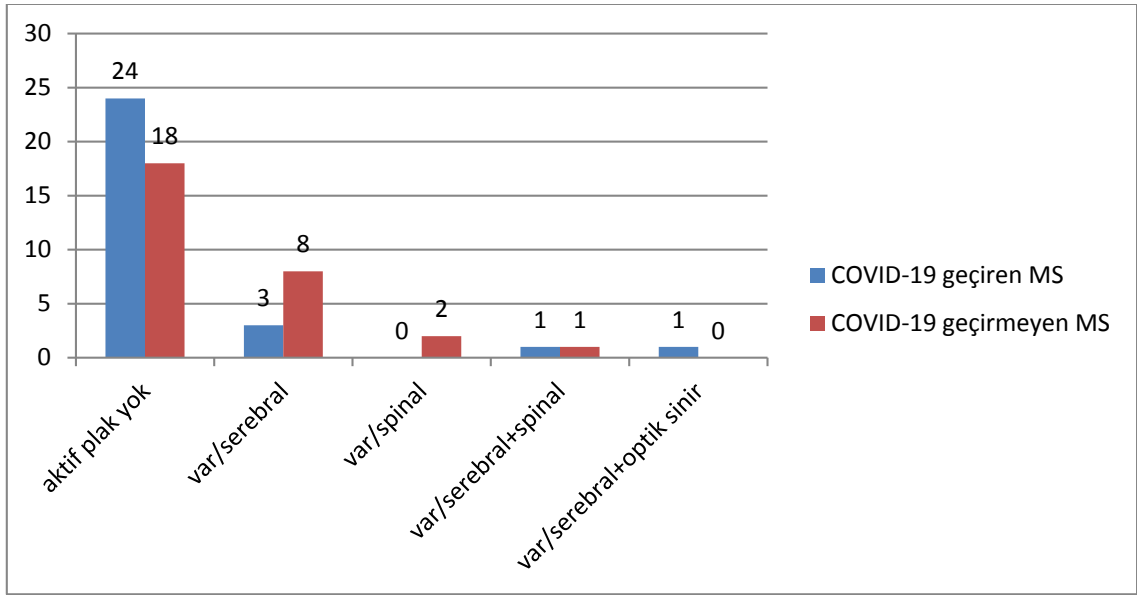
Tablo 4.3. COVID-19 geçiren ve geçirmeyen MS hasta gruplarının MS radyolojik özellikleri

	Grup 1	Grup 2
Radyolojik tutulum bölgesi(sayı, yüzde)		
Serebral	29(%100)	29(%100)
Beyin sapı/serebellar	23(%79.3)	27(%93.1)
Optik sinir	2(%6.8)	2(%6.8)
Spinal kord	16(%55.1)	21(%72.4)
Serebral atrofi varlığı	10(%34.5)	9(%31)
Karadelik lezyon varlığı(aksonal hasar)	16(%55.2)	15(%51.7)



Şekil 4.2. İki MS grubunun radyolojik tutulum bölgeleri açısından grafiksel olarak karşılaştırılması

İki MS grubunun MRG aktivitesine göre kıyaslanması şekil 4.3'te gösterilmiştir. İki grup aktif plak varlığı ve lokalizasyonu açısından ki kare testi kullanılarak kıyaslanmış olup p değeri 0.19 olarak hesaplanmıştır. $p > 0.05$ olduğu için iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.



Şekil 4.3. İki MS grubunun MRG aktivitesinin son çekilen MRG'ye göre grafiksel olarak karşılaştırılması

İki MS grubunun CAS ve BDÖ puanlarına göre anksiyete ve depresyon varlığı; depresyon varsa şiddeti açısından kıyaslanması tablo 4.4'te gösterilmiştir. Koronavirüs anksiyetesi varlığı sayıca gruplarda çok düşük olduğu için istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. İki grubun depresyon puanları açısından kıyaslanması t testi kullanılarak yapıldı. p değeri 0.70 olarak hesaplandığı için ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

CAS'a göre anksiyete varlığı açısından iki grup Fisher'in kesin olasılık testi ile, BDÖ'ye göre depresyon seviyesi için ki kare testi kullanılarak kıyaslandı. p değeri sırasıyla 1.0 ve 0.79 olarak hesaplandığı için ($p > 0.05$) iki grup arasında anksiyete varlığı ve depresyon şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Ayrıca iki grup CAS ve BDÖ puanları arasında korelasyon varlığı açısından Spearman'ın korelasyon testi ile kıyaslanmış olup p değeri 0.072 olarak hesaplandığı için ($p > 0.05$) CAS ve BDÖ puanları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 4.4. İki MS grubunun Koronavirüs Anksiyete Skalası ve Beck Depresyon Ölçeğine göre kıyaslanması

	Grup 1	Grup 2
CAS ¹ puan ortalama, STD ² , min-max	1, 2.8, 0-14	1.17, 2.6,0-12
BDÖ ³ puan ortalama, STD, min-max	14.3, 9.0, 2-38	15.4, 10.4,0-35
BDÖ'ye göre depresyon şiddeti/kişi sayısı(yüzde)		
Yok	7(%24.1)	9(%31.0)
Hafif	13(%44.8)	10(%34.4)
Orta	5(%17.2)	4(%13.8)
Şiddetli	4(%13.8)	6(%20.6)
CAS: Koronavirüs Anksiyete Skalası, STD: Standart deviasyon BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği		

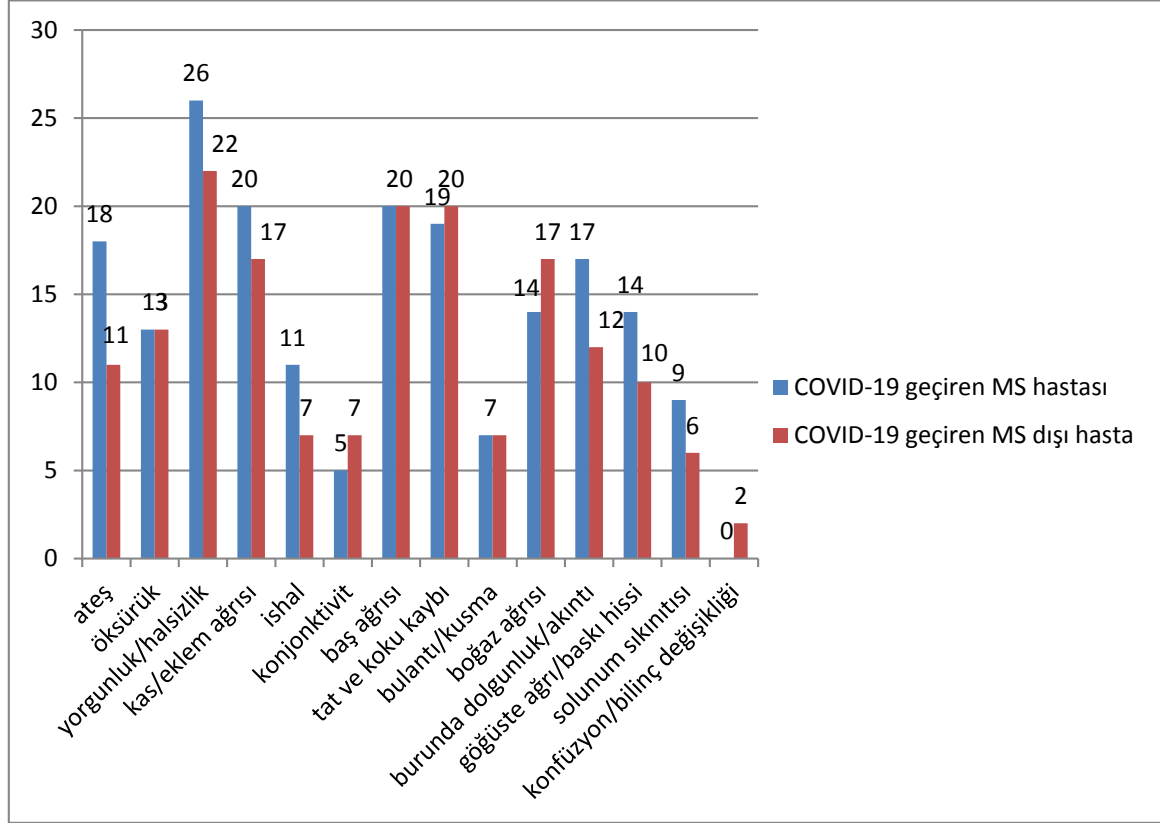
MS hastası olup COVID-19 hastalığı geçirenler(grup 1) ile MS hastası olmayıp COVID-19 geçiren hastaların(grup 3) COVID-19 hastalık özellikleri(tedavi yeri, toraks BT tutulumu, kullanılan tedaviler) açısından kıyaslanması tablo 4.5'te sunulmuştur.

İki grup(Grup 1 ile 3) toraks BT tutulumu ve COVID-19 için kullanılan tedaviler açısından ki kare testi kullanılarak kıyaslanmış olup p değeri sırasıyla 0.25, 0.41 olarak tespit edilmiştir. $p>0.05$ olduğu için iki grup arasında toraks BT tutulumu ve kullanılan tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.5. MS olup COVID-19 geçiren grup ile MS olmayıp COVID-19 geçiren grubun COVID-19 hastalık profili ve tedavisi açısından kıyaslanması

	Grup 1	Grup 3
Tedavi yeri/sayı(yüzde)		
Ev	28(%96.6)	28(%96.6)
Hastane	1(%3.4)	1(%3.4)
Toraks BT¹ durumu/sayı(yüzde)		
Çekilmedi	14(%48.3)	20(%69)
Çekildi/tutulum yok	8(%27.6)	4(%13.8)
Çekildi/tutulum var	7(%24.1)	5(%17.2)
COVID-19 tedavisi/sayı(yüzde)		
Tedavi yok/kullanmamış	4(%13.8)	9(%31)
Hidroksiklorokin	10(%34.4)	8(%27.6)
Favipiravir	11(%37.9)	10(%34.4)
Hidroksiklorokin+favipiravir	4(%13.8)	2(%6.8)
BT: Bilgisayarlı Tomografi		

Grup 1 ile grup 3'ün COVID-19 hastalığında yaşadığı semptom sıklığı ve profili şekil 4.4'te gösterilmiştir. İki grubun semptom profili her biri bağımsız bir değişken olarak ayrı ayrı her iki grup arasında ki kare testi kullanılarak kıyaslanmıştır. 14 semptom parametresi için $p>0.05$ olarak hesaplandığı için iki grup arasında semptom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.4. COVID-19 geçiren MS hastaları ile COVID-19 geçiren MS dışı hastaların semptom profilinin grafiksel olarak karşılaştırılması

4.1. Örnek Vaka Sunumları

MS ve MS olmayan grupta COVID-19 hastalık seyrini gösterme amaçlı 2'şer vaka(biri hafif, biri rölatif olarak ağır seyir) örnek olarak aşağıda sunulmuştur:

Vaka 1

24 yaşında bayan, bekar, önlisans mezunu, bir kamu hastanesinde hemşire olarak çalışmakta ve kentte yaşamaktadır. MS hastalık özelliği olarak 2 yıldır MS hastası olup, son 1 yıldır dimetilfumarat 240 mg günde 2 defa tedavisini kullanmaktadır. EDSS:2 olup mobilizasyon güçlüğü bulunmamaktadır.

Ülkemizdeki pandemi başlangıcından(Mart 2020) yaklaşık 2 ay sonra COVID-19 hastalarına hizmet veren bir pandemi hastanesi COVID-19 yoğun bakımında çalışırken en başta halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı şikayetleri başlamış. Birkaç gün sonra şikayetlerine ateş, boğaz ağrısı, tat koku kaybı ve solunum sıkıntısı eklenmesi üzerine yapılan PCR testi + sonuçlanıp toraks BT'si çekilmiş ve toraks BT'de yaygın pnömonik tutulumu olması ve solunum sıkıntısı hissi olması nedeniyle hastaneye yatış yapıp serviste takibi yapılmış. Solunum sıkıntısı hissi olmasına rağmen saturasyon düşüklüğü olmadığı için oksijen desteğine ihtiyaç duyulmamış. Servis yatışında azitromisin(6 gün), hidroksiklorokin(5 gün), parasetamol lüzum halinde ve C vitamini takviyesi tedavilerini kullanmış. 10 gün sonra hastalık şiddetinde artış görülmeden hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Hastanın MS dışında ek hastalığı olmamasına ve genç yaşına rağmen hastalığı hafif-orta şiddette geçirmiş ve eski iyilik halinde dönmesinin aylar sürdüğünü ifade etmektedir.

Vaka 2

29 yaşında, bayan, bekar, lisans mezunu, kamuda öğretmen olarak çalışmakta ve kentte yaşamaktadır. MS hastalık özelliği olarak 3 yıldır MS hastası olup hastalık başlangıcından itibaren fingolimod tedavisi 0.5 mg günde tek doz tedavisi düzenli olarak kullanmaktadır. EDSS'si 2 olarak hesaplanmış olup mobilizasyonu normal olarak takip edilmektedir.

Hastanın bilinen bir şüpheli COVID teması olmamasına rağmen şiddetli boğaz ağrısı ile başlayıp eklenen öksürük, tat koku kaybı, burun akıntısı ve göğüste ağrı baskı hissi sonrası yapılan RT-PCR testi + sonuçlanmış olup kontrol amaçlı toraks BT çekilip pnömonik tutulum görülmemiştir. Hasta toraks BT tutulumu olmadığı ve MS dışı ek hastalığı olmadığı için evde takip edilip filyasyon ekipleri tarafından verilen favipiravir ve hidroksiklorokin tedavilerini 5 gün kullanmış olup yaklaşık 15-20 gün sonra eski iyilik haline döndüğünü ifade etmektedir.

Vaka 3

55 yaşında, bayan, evli, ilkokul mezunu, ev hanımı ve şehir merkezinde ikamet etmektedir. Ankilozan spondilit(AS) ve obezite(BMI $\geq$ 30) dışında ek hastalığı yok. AS için metotreksat, salazoprin ve deltakortril tedavileri kullanmakta imiş.

Aile içi COVID açısından riskli temastan yaklaşık 4 gün sonra ateş ve halsizlik şikayetleri başlamış. Riskli teması bilindiği için ertesi gün PCR testi yapılmış + sonuçlanmış. Baş ağrısı, öksürük, yorgunluk/halsizlik, göğüste ağrı baskı hissi ve solunum sıkıntısı şikayetlerine eklenince hasta bir pandemi hastanesi servisine yatırılmış. Çekilen toraks BT’de viral pnömoni bulguları tespit edilmiş. Hastanede AS için aldığı immünsüpresif tedaviler kesilip favipiravir(5 gün) ve levofloksasin(7 gün) tedavileri başlanmış. Bu tedavilerden sonra solunum sıkıntısı ve göğüs ağrısı hissi belirgin düzelme gösterip oksijen desteği ihtiyacı olmadan 15 günlük yatıştan sonra taburcu edilmiş. Yaklaşık 1.5 ay sonra eski iyilik haline döndüğünü ifade ediyor.

Vaka 4

36 yaşında, erkek, evli, ön lisans mezunu, bir kamu hastanesinde veri hazırlayıcı olarak çalışmakta. Ek olarak ankilozan spondilit, kronik ürtiker, obezite(BMI≥30) hastalıkları ve 1 paket/10 yıl kadar sigara kullanımı mevcut. AS için daha önce TNF- α blokörü kullanırken pandemi sürecinde riskli olabileceği düşünülerek bu süreçte bu tedavisi kesilmiş. Ürtiker için aralıklı semptomatik antihistaminik tedavi almakta.

Riskli teması bilinmiyor fakat yüksek riskli bir ortam olan hastanede aktif çalışırken boğaz ağrısı baş ağrısı ve ateş şikayeti başlamış. Yapılan PCR testi + sonuçlanmış. Solunum semptomu olmadığı için doktoru tarafından toraks BT çekilme gereği duyulmamış. Daha sonra tat ve koku kaybı, aşırı halsizlik ve burunda dolgunluk/akıntı şikayeti olmuş. 5 gün favipiravir, 10 gün de enoksiparin 40 mg günde 1 defa subkutan tedavisi almış. Hastada ek semptom gelişmeden yaklaşık 20 gün sonra eski iyilik haline kavuştuğunu ifade ediyor.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda içinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisinin tüm toplumu etkilediği gibi MS hastalarını hastalık sıklığı, şiddeti ve psikolojik sonuçları açısından nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık. COVID-19 geçiren MS hastalarını, MS hastalarında MS dışı topluma göre enfeksiyon riski daha fazla olduğu bilindiği için viral bir hastalık olan COVID-19 pandemisinde MS hastalarının COVID-19'a yakalanma oranlarını, hastalık semptom ve şiddetinin MS dışı topluma göre farkını değerlendirebilmek için benzer özelliklerde MS dışı hastalardan seçilen hastalar(grup 3) ile kıyasladık. Kliniğimizde takipli DMT kullanan MS hastalarının belli bir zaman aralığında(Mart 2020-Eylül 2020) hastalığa yakalanma oranını %4.6 olarak tespit ettik. Bu oran aynı tarihlerdeki Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan verilerinden oransal olarak çok yüksek idi(%4.6'ya %0.38) (186). Fakat Sağlık Bakanlığı verilerine bu tarihlerdeki verilerde asemptomatik veya hafif seyirli vakalar dahil edilmediği için bu iki oranı kıyaslamak pek anlamlı değildir. COVID-19 geçiren MS grubu ile COVID-19 geçiren MS dışı hasta grubu kıyaslandığında semptom profili, toraks BT tutulumu ve kullanılan tedaviler açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Her iki grupta en sık görülen semptom halsizlik/yorgunluk, en az gözlenen semptom konfüzyon/bilinç değişikliği idi. Halsizlik/yorgunluk semptomu MS hastalarının bazal durumunda da fatigue(patolojik yorgunluk) sık görüldüğü için MS grubunda yüksek tespit edilmesi beklenirken MS dışı hasta grubunda da benzer sıklıkta tespit edilmiştir (187). Parotta ve arkadaşları tarafından New York üniversitesinde yapılan benzer bir çalışmada ise COVID-19'a yakalanan MS hastalarında en sık görülen semptom ateş ve öksürük olarak bildirilmiştir(188). Çalışmamızda COVID-19 geçiren MS grubunda hiç mortalite gözlenmeyip sadece 1(%3.4) hastanın hastane yatışı gerekli görülmüş olup yoğun bakım ihtiyacı olmadan komplikasyon gelişmeden hasta taburcu edilmiştir. Parotta ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastane yatış oranı %23.7, mortalite ise %10.5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada MS hastası olup DMT kullanımının MS dışı popülasyona göre hastane yatış sıklığını ve mortalite riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalık semptom sıklığı ve pnömoni oranlarının benzer yaş ve cinsiyet grubundaki bir popülasyona göre farklı olmaması ve COVID-19'a yakalanan hastalarımızda hiç mortalite gözlenmemesi(mevcut bilgiler ışığında dünya genelinde ortalama COVID-19 mortalitesi %3 olarak bildirilmiştir(189)), COVID-19 hastalığında

hastaların prognozuna olumsuz yönde etki eden sitokin fırtınasının(190) DMT kullanımı ile baskılanmasının MS grubundaki beklenen hastalık şiddeti artışını dengelediği ve hatta MS hastalarını, MS dışı popülasyona göre avantajlı bir konuma bile getirdiği değerlendirilebilir.

Ayrıca MS hastalarından COVID-19'a yakalananlar ile yakalanmayanlar arasında ne gibi bir fark vardır sorusuna yanıt olarak COVID-19'a yakalanan MS grubuna benzer COVID-19 geçirmeyen bir MS grubu(grup 2) kıyaslama amaçlı değerlendirildi. Bu iki grup MS hastalık süresi, son kullandığı DMT ve süresi, ambulasyon durumu, MS klinik formu, MS radyolojik tutulum özellikleri açısından kıyaslanarak bu iki grup arasında COVID-19'a yakalanmayı kolaylaştıran bir fark var mıdır sorusu değerlendirilmeye çalışıldı. İki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. COVID-19'a yakalanan MS grubunda en sık kullanılan ajan 13 kişi ile fingolimod olarak tespit edildi. Toplam MS popülasyonumuzda fingolimod kullanım oranı %31.3(n:201) iken COVID-19 geçiren grupta bu oran %44(n:13)olarak görüldü. COVID-19 geçirmeyen MS grubunda ise fingolimod kullanım oranı %37.9(n:11) olarak tespit edildi. İki grup arasında fingolimod kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte COVID-19 geçiren grupta fingolimod kullanımının daha sık olması ve fingolimod kullanıp COVID-19'u ağır geçiren vakaların bildirilmesi fingolimodun COVID-19 hastalık riski ve şiddetini arttırıyor mu sorusunu akla getirmektedir(191,192). Bununla birlikte fingolimodun immünmodülatuar etkisinin COVID-19 kritik hastalarında ARDS'ye progresyonu engellemek için diğer tedavilere adjuvan nitelikte deneysel olarak kullanılabileceği yönünde bir çalışma olması da akılda bulundurulması gereken bir bilgidir(193).

Ayrıca bu iki grup(grup1-2) COVID-19 geçirmek MS'teki anksiyete ve depresyon sıklığını ve şiddetini arttırıyor mudur sorusuna cevap olarak CAS ve BDÖ puanlamaları kullanılarak kıyaslandı. İki MS grubu arasında bu ölçekleme puanlamaları açısından istatistiksel olarak fark gözlemlenmedi. Lee tarafından geliştirilen ve Mart 2020'de COVID-19'a bağlı anksiyeteyi değerlendirmede kullandığı CAS'a göre anksiyete oranları o çalışmada %30 üzerinde bildirilmişken bizdeki iki grupta bu oran %3.4 ve %6.8 olarak tespit edilmiştir(194). Bizdeki bu oranların daha düşük tespit edilmesi grup örneklemelerimizin küçüklüğü ve bizim bu skorlamaları Eylül 2020'de yapmamız neticesinde hastalıkla daha uzun süre vakit geçirmiş olmak bu durumu normalize etmeye yol açmış olma ihtimali ile açıklanabilir.

BDÖ için depresyon varlığı için cut-off değeri 17 puan olarak kabul edildiğinde iki MS grubunda(grup 1-2) depresyon oranları sırasıyla %31,0 ve %34.4 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar iki grup arasında farklı olmaması ve MS hastalarında genel olarak bildirilen depresyon oranları ile de uyumlu olması sonucunda COVID-19 geçirmek MS’te depresyon sıklığını arttırmıyor şeklinde yorumlanabilir(195).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak içinde bulunduğumuz SARS-CoV-2 pandemisindeki virüs ve yaptığı hastalık ile ilgili hala birçok bilinmeyenler mevcuttur. Pandemi sürecinde immünmodülatuar ve immünsüpresif ilaç kullanan diğer hasta grupları gibi bu tedavileri kullanan MS hastalarının pandemiden nasıl etkileneceği merak konusu olmuştur. Genel itibariyle Modifiye COVID-19 Mortalite Risk Skorlaması'ndaki riski attıran komorbid durumların çoğu(diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek ve kronik akciğer hastalığı vs.) MS topluluğumuzda olmaması ve nispeten MS hasta grubumuzun genç bir popülasyon olması nedeniyle COVID-19 hastalık şiddetinde MS hastalarımızda DMT kullandığı için tahmin edilen hastalık şiddet artışı gözlenmemiştir.

Çalışmamızdaki hasta gruplarındaki hasta sayımızın düşük olması bu gruplardaki değişkenleri kıyaslamayı zorlaştırmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık olup olmadığını saptamayı güçleştirmiştir. Daha büyük MS popülasyonlarında benzer yapılacak çalışmalar MS hastalarında COVID-19 hastalık sıklık ve şiddeti hakkında daha sağlıklı bilgi elde etmeyi mümkün kılacaktır.

Bu konudaki bilimsel çalışmalar arttıkça virüsün yaptığı hastalığın immünpatogenezi daha iyi aydınlatılması ile MS ve benzeri immünmodülatuar/immünsüpresif ilaç kullanan hasta popülasyonlarındaki COVID-19 hastalık seyrinin daha iyi anlaşılması mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019 Jan;68(1):25-38.
2. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jul 16;5(8):ofy174.
3. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):961-973.
4. Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Sep 22;17(11):88.
5. Loonstra FC, Hoitsma E, van Kempen ZL, Killestein J, Mostert JP. COVID-19 in multiple sclerosis: The Dutch experience. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1256-1260.
6. Chen KH, Wang SF, Wang SY, Yang YP, Wang ML, Chiou SH, Chang YL. Pharmacological development of the potential adjuvant therapeutic agents against coronavirus disease 2019. *J Chin Med Assoc*. 2020 Sep;83(9):817-821.
7. Ropper AH and Samuels AM, Adams and Victor's Principles of Neurology 10th ed. Newyork NY: Mc Graw-Hill; 2014: 915-931.
8. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40.
9. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(10):1249-1252.
10. Pearce J, M, S: Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2005;54:49-53.
11. Matthews WB: Multiple Sclerosis – The Facts. *Oxford University Press*, 1978.
12. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018, 21;391(10130):1622-36.
13. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–24.
14. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 2013; 136: 2904–2917.

15. Eraksoy M, Bulut S, Alp R. Multipl Skleroz. İçinde: Emre M (editör). Nöroloji Temel Kitabı, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013:1112-36.
16. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19: 1261–67.
17. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 25–36.
18. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709–18.
19. Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A, et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1117–23.
20. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol* 2016; 36: 103–14.
21. Ueda P, Rafatnia F, Baarnhielm M, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 76: 338–46.
22. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911–20.
23. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 2496–500.
24. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004.
25. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972; 1: 1240–41.
26. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013;9.
27. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460).
28. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357: 851–62.

29. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol* 2014; 13: 700–09
30. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Comprehensive follow-up of the first genome-wide association study of multiple sclerosis identifies KIF21B and TMEM39A as susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 953–62.
31. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol* 2009;8: 1111–19
32. Gourraud PA, McElroy JP, Caillier SJ, et al. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol* 2011; 69: 65–74
33. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2016; 15: 198–209
34. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 271–79
35. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 406–19.
36. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705–12
37. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2755–71
38. Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 267–76
39. Schreiner B, Romanelli E, Liberski P, et al. Astrocyte depletion impairs redox homeostasis and triggers neuronal loss in the adult CNS. *Cell Rep* 2015; 12: 1377–84.
40. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2011; 44: 200–05.
41. Van Horssen J, Singh S, van der Pol S, et al. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 156

42. Fabian MT, Krieger SC, Lublin FD. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL (eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 7th ed. Elsevier Inc., 2016:1468-92.
43. 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; 46:907–911
44. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759.
45. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
46. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702 –706
47. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis: CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898 –904.
48. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–1582.
49. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67: 1242 –1249.
50. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503 –1511

51. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14: 1157 –1174.
52. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66: 841 –846.
53. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009;15: 918 –927.
54. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800–805
55. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73
56. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1720-5.
57. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499–510
58. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis: predictors of MS outcomes. *Ann Neurol* 2016; 80: 89–100
59. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 21:1013–1024487
60. Türk Nöroloji Derneği. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2018: 82, 94, 99, 112, 115.
61. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019 Jan;68(1):25-38.
62. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-555.

63. Paty, D. W. and Li, D. K., Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993. 43: 662–667
64. Copaxone (glatiramer acetate injection) [prescribing information]. Overland Park, KS: Teva Neuroscience, Inc; 2014
65. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, et al. A new era in the treatment of multiple sclerosis. *Med J Aust.* 2015;203(3):139-141,141e.1
66. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14593–14598
67. Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology* 2010; 74: S31–S40.
68. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571–580
69. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):254-60.
70. Gorelik L, Lerner M, Bixler S et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML Risk Stratification. *Ann Neurol* 2010; 68: 295–303
71. Hu Y, Turner MJ, Shields J et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260– 270
72. Craddock J, Markovic-Plese S. Immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: monoclonal antibodies, currently approved and in testing. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(3):283–96

73. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828
74. Li J-M, Yang Y, Zhu P, Zheng F, Gong F-L, Mei Y-W. Mitoxantrone exerts both cytotoxic and immunoregulatory effects on activated microglial cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(1):36–41
75. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360(9350):2018–25.
76. Tanasescu R, Debouverie M, Pittion S, Anxionnat R, Vespignani H. Acute myeloid leukaemia induced by mitoxantrone in a multiple sclerosis patient. *J Neurol.* 2004;251(6):762–3.
77. Kappos L, Li D, Calabresi PA et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–1787
78. Traboulsee A, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, et al. Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: analysis of the phase III double-blind, double-dummy, interferon beta-1a-controlled OPERA I and OPERA II studies (PL02. 004). *Neurology.* 2016;86(16 Supplement):PL02.004
79. Saidha S, Eckstein C, Calabresi PA. New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1247: 117–137
80. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002;277(24):21453–7.
81. Tanasescu R, Constantinescu CS. Pharmacokinetic evaluation of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(4):621–30.
82. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci.* 2013;328(1):9–18.
83. Kappos L, Radue E-W, O’connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401

84. Tanasescu R, Evangelou N, Constantinescu CS. Role of oral teriflunomide in the management of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 539.
85. O’connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
86. Confavreux C, O’Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double- blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247–56.
87. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*. 2014;20(6):705–16.
88. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, 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(10):977–86.
89. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):350-63.
90. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):394.
91. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098–1107.
92. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT et al. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing–remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM: Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367: 1098–107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo- controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(15):2145–56.

93. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler J*. 2017;23(2):253–65
94. Huynh E, Sigal D, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy cell leukemia: initial and subsequent results. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(sup1):12–7.
95. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992;340(8825):952–6.
96. Thöne J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013; 5: 37.
97. Beutler E, Sipe J, Romine J, Koziol J, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(4):1716–20.
98. Sipe J, Romine J, Koziol J, McMillan R, Beutler E, Zyroff J. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;344(8914):9–13.
99. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler Jo*. 2011;17(5):578–93.
100. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, et al. Clinical efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): final results from the 120-week phase IIIb extension trial to the CLARITY study *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):P3.028.
101. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sorensen P et al. Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebocontrolled trial. *J Neurol*; 2009; 260(4):1136-46
102. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83:929-937.
103. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2013;20:1153-1160.

104. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 23(11):1506-1516
105. Bruck W, Gold R, Lund BT, et al. Therapeutic decisions in multiple sclerosis: moving beyond efficacy. *JAMA Neurol*. 2013;70:1315-1324
106. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12:217–33
107. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA, Zhao Y, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1050-1056.
108. McGlasson S, Jury A, Jackson A, et al. Type I interferon dysregulation and neurological disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11:515–23.
109. Confavreux, C. *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*. 18, 1278–1289 (2012).
110. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med*. 2015;372:1476–8.
111. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e274.
112. Nieuwkamp DJ, Murk JL, Cremers CH, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *NEngl J Med*. 2015;372:1474–6.
113. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber- Hanselmann S, Hemmer B, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology*. 2016;87(4):440–1.
114. Cohen JA, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2010;362:402–15.
115. Tyler KL. Fingolimod and risk of varicella-zoster virus infection: back to the future with an old infection and a new drug. *JAMA Neurol*. 2015;72(1):10–3.
116. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol*. 2015;72(1):31–9.

117. Veillet-Lemay GM, Sawchuk MA, Kanigsberg ND. Primary cutaneous histoplasma capsulatum infection in a patient treated with fingolimod: a case report. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6):553-555.
118. Grebenciucova E, Reder AT, Bernard JT. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: a case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:158–62.
119. Tagawa A, Ogawa T, Tetsuka S, Otsuka M, Hashimoto R, Kato H, et al. Hepatitis C virus (HCV) reactivation during fingolimod treatment for relapsing and remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:155–7.
120. Berger JR, Classifying PML. risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 12: 59–63.
121. Lemtrada [package insert]. Cambridge, MA. Genzyme. April 2017.
122. Isidoro L, Pires P, Rito L, Cordeiro G. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with alemtuzumab. *BMJ Case Rep.* 2014; 8: 2014.
123. Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(4):565–71.
124. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
125. Polman, C. H. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 354, 899–910.
126. Rudick, R. A. *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 354, 911–923.
127. Valenzuela, R. M., Pula, J. H., Garwacki, D., Cotter, J. & Kattah, J. C. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient taking natalizumab. *J. Neurol. Sci.* 2014 340, 109–111.
128. Sorensen, P. S. *et al.* Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult. Scler.* 2012 18, 143–152.
129. Bloomgren, G. *et al.* Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012 366, 1870–1880.

130. Monaco, M. C. & Major, E. O. Immune system involvement in the pathogenesis of JC virus induced PML: what is learned from studies of patients with underlying diseases and therapies as risk factors. *Front. Immunol* 2015. 6, 159.
131. Berger, J. R. & Fox, R. J. Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *J. Neurovirol.* 2016; 22(4):533-5.
132. McGuigan, C. *et al.* Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87, 117–125.
133. Warnke, C. *et al.* Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Arch. Neurol.* 2010 67, 923–930.
134. Clifford, D. B. *et al.* Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9, 438–446.
135. Plavina, T. *et al.* Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2014; 76, 802–812.
136. <https://covid19.who.int/dashboard>.
137. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wan W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, YUan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in *China*. *Nature* 2020;579,265-9.
138. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten Ch, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber Ch, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology* 2020;5(4):536-44.
139. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CHP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020;10:40.
140. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang ChL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Chen Y, Shen XR, Wang X, Theng XS, Zhao K, CHen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270-3.

141. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul;26(7):842-847.
142. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25;10:587269.
143. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583(7815):282-285
144. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Feb 17;9(1):382-385
145. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Ren L, Wei Q, et al. The pathogenicity of 2019 novel coronavirus in hACE2 transgenic mice. *Nature* 2020 Jul;583(7818):830-833.
146. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544
147. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2.
148. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164
149. Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25.
150. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054e62.
151. Xiang B, Li P, Yang X, Zhong S, Manyande A, Feng M. The impact of novel coronavirus SARS-CoV-2 among healthcare workers in hospitals: An aerial overview. *Am J Infect Control*. 2020 Aug;48(8):915-917.
152. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741.
153. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061e9.

154. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1858.
155. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690.
156. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):889-890.
157. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213.
158. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575-578.
159. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Int Med* 2020; 172: 577.
160. Javanian M, Masrour-Roudsari J, Bayani M, Ebrahimpour S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): What we need to know. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(2):235-236
161. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
162. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 420–2.
163. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-1549.
164. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395: 1054–62.

165. Kotwani A, Gandra S. Potential pharmacological agents for COVID-19. *Indian J Public Health*. 2020 Jun;64: 112-116.
166. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11: 222.
167. Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799.
168. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9.e00221-18.
169. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016;531:381e5.
170. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9.
171. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327-2336

172. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264e8.
173. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739
174. Chen JLD, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ.Med Sci* 2020;49.
175. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, Gao G. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:332-339.
176. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:38-42.
177. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27:ciaa478.
178. Mares J, Hartung HP. Multiple sclerosis and COVID-19. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020 Sep;164(3):217-225.
179. Thakolwiboon S, Zhao-Fleming H, Pan J, et al. Disease-Modifying Therapies During the COVID-19 Outbreak: A Narrative Review of International and National Recommendations. *Int J MS Care*. 2020;22(4):151-157. doi:10.7224/1537-2073.2020-037
180. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
181. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33(11):1444-52.
182. Bsteh G, Bitschnau C, Hegen H, Auer M, Di Pauli F, Rommer P, Deisenhammer F, Berger T. Multiple sclerosis and COVID-19: how many are at risk? *Eur J Neurol*. 2020 Sep 25:10.1111.

183. Lee SA. Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Stud.* 2020;44(7):393-401.
184. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
185. Fischer A, Fischer M, Nicholls RA, Lau S, Poettgen J, Patas K, Heesen C, Gold SM. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behav* 2015, 5(9):e00365
186. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.
187. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin.* 2017 Apr;47(2):139-171.
188. Parrotta E, Kister I, Charvet L, Sammarco C, Saha V, Charlson RE, Howard J, Gutman JM, Gottesman M, Abou-Fayssal N, Wolintz R, Keilson M, Fernandez-Carbonell C, Krupp LB, Zhovtis Ryerson L. COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jul 9;7(5):e835.
189. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577-583.
190. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-613.
191. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, Sarrafi R, Khorvash F, Maghzi AH, Shaygannejad V. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 5;7(4):e753.
192. Foerch C, Friedauer L, Bauer B, Wolf T, Adam EH. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102180.
193. Chen KH, Wang SF, Wang SY, Yang YP, Wang ML, Chiou SH, Chang YL. Pharmacological development of the potential adjuvant therapeutic agents against coronavirus disease 2019. *J Chin Med Assoc.* 2020 Sep;83(9):817-821.
194. Lee SA, Mathis AA, Jobe MC, Pappalardo EA. Clinically significant fear and anxiety of COVID-19: A psychometric examination of the Coronavirus Anxiety Scale. *Psychiatry Res.* 2020;290:113112.

- 195.** Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:331-341.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz Hastalarının Covid-19'a Yakalanma Oranları ve Hastalık Profilleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/151

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Multipl Skleroz Hastalarının Covid-19'a Yakalanma Oranları ve Hastalık Profilleri		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/151		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2020	3.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.03.2018	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/151		Tarih: 07.10.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Saim YOLOĞLU		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ahmet Sami AKBULUT	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

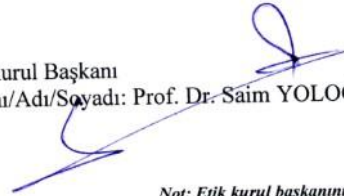
Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Multipl Skleroz Hastalarının Covid-19'a Yakalanma Oranları ve Hastalık Profilleri							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/151							
Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji Reanim.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	KATILMADI
Mehmet KODAL	Sivil Oye	Apartman Görevlisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-2. Tez Veri Toplama Formu

DEMOGRAFİK BİLGİLER

- 1.Ad Soyad : 2.Yaş :
3.Dosya no : 4.Meslek :
5.Eğitim durumu : 6. Cinsiyet :
7.Yaşadığı yer : Kırsal / Kent 8. Medeni durum :
9.Çocuk Sayısı :

MULTİPL SKLEROZ HASTALIK ÖZELLİKLERİ

- 10.Hastalık Süresi : 11. Son Kullandığı Tedavi ve Süresi :
12.EDSS : 13. MS Klinik Formu :
14. Son kullandığı tedavideki yan etkiler:

Multipl Skleroz Radyolojik Özellikleri

15. MS hastasının radyolojik tutulum bölgeleri: -Spinal kord -Optik sinir -Beyin sapı/serebellum - Serebral hemisfer
16. Serebral atrofi var mıdır?
17. Beyinde kara delik lezyonları(aksonal hasar göstergesi) mevcut mudur?
18.Son çekilen MRG sinde aktif plak var mıdır?
19. Aktif plak var ise lokalizasyonu: Beyin/Spinal kord/Optik Sinir

COVID-19 HASTALIK ÖZELLİKLERİ

20. Hastalık tedavisi nerede yapıldı: -Ev -Hastane -Yoğun Bakım
21. Hastane yatışı olduysa yatış süresi:
22. Yoğun bakımda yattıysa entübasyon yapıldı mı?
23.Tedavi süresi ve kullanılan ilaçlar nelerdir:
24. Toraks BT çekildi mi?
25. Toraks BT çekildiyse pnömonik tutulum: var / yok

26. COVID-19 hastalık belirtilerinden hangilerini yaşıadınız?

Ateş:	Öksürük:	Yorgunluk/halsizlik:
Kas/eklem ağrısı:	İshal:	Konjonktivit:
Baş ağrısı:	Tat ve koku kaybı:	Bulantı/Kusma:
Boğaz ağrısı:	Burunda dolgunluk/akıntı:	
Göğüste ağrı/baskı hissi :	Solunum sıkıntısı:	Konfüzyon/Bilinç Değişikliği:



EK-3. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)

0= Normal nörolojik muayene (fonksiyonel sistemlerin (FS) 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 bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç) 2.0= Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2.Basamak; diğerleri 0 ya da 1)

2.5= İki FS'de minimal özürlülük (iki 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 ambulator hasta.

3.5= Tam ambulator 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 ambulator hasta, bir FS'de 4.derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 1 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5=Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. Derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız 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 başına bir FS'de derece 5, 59 diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5=Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitelerini 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 kiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5=Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) 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.dereceye 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 yatağa 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 bağımlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4.derece ve üstünde olan kombinasyonlar) 60

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

EK-4. Modifiye Covid-19 Mortalite Risk Skorlaması

Faktör	Skor
40 yaş öncesi başlayan DM	5
Yaş ≥ 65	3
Kronik böbrek hastalığı	3
Ciddi fiziksel disabilite(EDSS>6)	2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1
Kardiyovasküler hastalık	1
Devam eden malignite durumu	1
Obezite (BMI ≥ 30)	1
Diyebetes mellitus	1
Sigara	1
Yaş <40	-6
Risk Kategorisi	Skor Aralığı
Düşük risk	≤ 0
Hafif risk	1-3
Orta risk	4-7
Yüksek risk	8-11
Çok yüksek risk	≥ 12

EK-5. Koronavirüs Anksiyete Skalası

Son 2 hafta içerisindeki durumunuza göre cevaplarınızı 0 - +4 arası puanlayınız

1. Koronavirüs ile ilgili haberleri izlediğim veya duyduğum zaman baş dönmesi, sersemlik hissi oluyor.

- | | |
|-----------------------------------|----|
| ▪ Hiç | 0 |
| ▪ Nadir, bir veya iki günden az | +1 |
| ▪ Birçok gün | +2 |
| ▪ 7 günden fazla | +3 |
| ▪ Son 2 haftada neredeyse her gün | +4 |

2. Koronavirüs hakkında düşündüğüm için uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte güçlük yaşıyorum.

- | | |
|-----------------------------------|----|
| ▪ Hiç | 0 |
| ▪ Nadir, bir veya iki günden az | +1 |
| ▪ Birçok gün | +2 |
| ▪ 7 günden fazla | +3 |
| ▪ Son 2 haftada neredeyse her gün | +4 |

3. Koronavirüs hakkında düşündüğüm veya koronavirüs ile ilgili bilgi duyduğum zaman donakalmış hissediyorum.

- | | |
|-----------------------------------|----|
| ▪ Hiç | 0 |
| ▪ Nadir, bir veya iki günden az | +1 |
| ▪ Birçok gün | +2 |
| ▪ 7 günden fazla | +3 |
| ▪ Son 2 haftada neredeyse her gün | +4 |

4. Koronavirüs hakkında düşündüğüm veya koronavirüs ile ilgili bilgi duyduğum zaman iştiham kaçıyor.

- | | |
|-----------------------------------|----|
| ▪ Hiç | 0 |
| ▪ Nadir, bir veya iki günden az | +1 |
| ▪ Birçok gün | +2 |
| ▪ 7 günden fazla | +3 |
| ▪ Son 2 haftada neredeyse her gün | +4 |

5. Koronavirüs hakkında düşündüğüm veya koronavirüs ile ilgili bilgi duyduğum zaman bulantı veya mide problemleri yaşıyorum.

- | | |
|-----------------------------------|----|
| ▪ Hiç | 0 |
| ▪ Nadir, bir veya iki günden az | +1 |
| ▪ Birçok gün | +2 |
| ▪ 7 günden fazla | +3 |
| ▪ Son 2 haftada neredeyse her gün | +4 |

EK-6. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

- 11-** 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12-** 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13-** 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14-** 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15-** 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16-** 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17-** 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18-** 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19-** 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20-** 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 21-** 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.