



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPLE SKLEROZİS
TANILI HASTALARDA 2.BASAMAK TEDAVİ OLAN
FİNGOLİMOD VE OCRELİZUMAB TEDAVİSİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gülfem AKTAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem DEMİRKIRAN

ADANA-2024



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPLE SKLEROZİS
TANILI HASTALARDA 2.BASAMAK TEDAVİ OLAN
FİNGOLİMOD VE OCRELİZUMAB TEDAVİSİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gülfem AKTAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem DEMİRKIRAN

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde zengin bilgi birikimi ve tecrübesinden faydalandığım, etik anlayışını örnek aldığım ve tez sürecimde sabırla bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Meltem DEMİRKIRAN'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaştan, mesleki ve bilimsel bakış açımı geliştiren, öğrencileri olmaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Filiz KOÇ'a, Prof. Dr. Hacer BOZDEMİR'e, Prof. Dr. Şebnem BIÇAKÇI'ya, Prof. Dr. Kezban Aslan KARA'ya, Prof. Dr. Ahmet EVLİCE'ye, Doç. Dr. Turgay DEMİR'e, Doç. Dr. Mehmet BALAL'a, Doç. Dr. Mehmet Taylan PEKÖZ'e, beraber çalışmaktan, zamanı ve bilgiyi paylaşmaktan mutluluk duyduğum halen araştırma görevlisi olan ve uzmanlık eğitimini tamamlayarak mezun olan arkadaşlarıma, Nöroloji servisi ve yoğun bakımda beraber çalıştığım değerli hemşire, personel ve sekreter ekibine, Nöroloji elektrofizyoloji laboratuvarının değerli çalışanlarına sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca en büyük destekçim olan, bu günlere gelmemi sağlayan canım annem Fatma AKTAN ve babam Mustafa AKTAN'a, her zaman arkamda olan ve bana güç veren canım ağabeyim Necati AKTAN'a, her daim yanımda olan fedakar halam Nurtan AKTAN'a, hekimliğini daima örnek aldığım, her konuda bana destek olan sevgili dayım Dr. Adnan ATILGAN'a ve uzmanlık eğitimime başlarken ailemize katılan, varlığı mutluluk kaynağım olan yeğenim Defne AKTAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gülfem AKTAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl Skleroz	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Risk Faktörleri	4
2.1.4.1. Genetik risk faktörleri	4
2.1.4.2. Epstein-Barr virüsü	5
2.1.4.4. Sigara	5
2.1.4.5. Obezite	6
2.1.5. Multiple Skleroz Patogenezi	6
2.1.5.1. Multiple skleroz immunopatogenezi	6
2.1.5.2. Multiple skleroz patolojisi	7
2.1.6. Klinik Özellikler	9
2.1.6.1. Atak.....	9
2.1.6.2. Progresyon	9

2.1.6.3. Klinik semptomlar	10
2.1.7. Klinik Sınıflama.....	12
2.1.7.1. Klinik izole sendrom.....	12
2.1.7.2. Radyolojik izole sendrom	13
2.1.7.3. <i>Relapsing-remitting</i> multipl skleroz	13
2.1.7.4. Primer progresif multipl skleroz	13
2.1.7.5. Sekonder progresif multipl skleroz.....	14
2.1.7.6. Benign multipl skleroz.....	14
2.1.7.7. Aktif multipl skleroz.....	15
2.1.7.8. Progresyon gösteren MS	15
2.1.7.9. Relaps aktivitesinden bağımsız progresyon.....	15
2.1.8. Tanı	15
2.1.8.1. Beyin Omurilik Sıvısı	17
2.1.8.1.1. Oligoklonal bant	17
2.1.8.1.2. İmmunglobulin indeksi	18
2.1.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme.....	19
2.1.8.3. Uyarılmış potansiyeller	20
2.1.8.4. Optik koherans tomografi	20
2.1.8.5. Multipl Sklerozda Diğer Biyobelirteçler	20
2.1.8.5.1. Nörofilamentler.....	21
2.1.8.5.2. Glial fibriler asidik protein	21
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	21
2.1.10. Prognoz	22
2.1.11. Tedavi	23
2.1.11.1. Atak tedavisi	23
2.1.11.2. Koruyucu tedavi.....	23

2.1.11.2.1. Fingolimod.....	26
2.1.11.2.2. Okrelizumab.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Olgular	34
3.2. Yöntem.....	34
3.3. Çalışmanın Hedefleri	35
3.4. İstatistiksel Yöntem	36
3.5. Etik Kurul Onayı.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Tanımlayıcı Demografik ve Klinik Özellikler.....	37
4.2. Tedavi Sonrası Bulgular	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	72

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Multipl skleroz risk faktörleri	4
Tablo 2. <i>Relapsing-remitting</i> multipl skleroz (RRMS) 2017 McDonald tanı kriteri	16
Tablo 3. Primer Progresif MS 2017 McDonald tanı kriteri	17
Tablo 4. Oligoklonal bant tipleri	18
Tablo 5. MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar	22
Tablo 6. Hastalık modifiye edici ilaçlar	24
Tablo 7. FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS çalışmaları.....	26
Tablo 8. OPERA I-II, ORATORIO çalışmaları.....	31
Tablo 9. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	37
Tablo 10. Hastalık başlangıç semptom tipleri	38
Tablo 11. Hastalık modifiye edici ilaç kullanımı	38
Tablo 12. Tedavi sonrası klinik bulgular	39
Tablo 13. Tedavi sonrası EDSS bulguları	41
Tablo 14. Tedavi sonrası MRG bulguları	42
Tablo 15. 2. yıl tedavi süreci	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Multipl skleroz fenotipleri	12
Şekil 2. Ataksız hasta oranları	39
Şekil 3. Ortalama yıllık atak oranları	40
Şekil 4. Tedavi gruplarında zamana göre EDSS	41
Şekil 5. Fingolimod 2.yıl tedavi süreci.....	43
Şekil 6. Okrelizumab 2. yıl tedavi süreci.....	43



KISALTMALAR

AV	: Atriyoventriküler
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DMF	: Dimetilfumarat
DOE	: Deneysel Otoimmün Ensefalit
EBV	: Epstein-Barr Virüs
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversiyon Recovery
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GHİPT	: Gangliyon Hücre-İç Pleksiform Tabaka
HMEİ	: Hastalık Modifiye Edici İlaç
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmunglobulin G
IM	: İntramuskuler
INO	: İnternükleer Oftalmopleji
IV	: İntravenöz
İRR	: İnfüzyon İlişkili Reaksiyon
İVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
JCV	: John Cunningham Virüs
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MBP	: Myelin Basic Protein
MOG	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
MOGAD	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Nf	: Nörofilament
NfH	: Nf Ağır Zincir
NfL	: Nf Hafif Zincir
NfM	: Nf Orta Zincir

NIH	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
NMOSH	: Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalığı
OKB	: Oligoklonal Bant
OKT	: Optik Koherens Tomografi
PIRA	: Progression Independent of Relapse Activity (Relaps Aktivitesinden Bağımsız Progresyon)
PLP	: Proteolipid Protein
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer progresif Multipl Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRM	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
RSLT	: Retinal Sinir Lif Tabakası
S1P	: Sfingozin-1-Fosfat
SC	: Subkutan
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UP	: Uyarılmış potansiyeller
YAO	: Yıllık Atak Oranı

ÖZET

Relapsing Remitting Multiple Sklerozis Tanılı Hastalarda 2. Basamak Tedavi Olan Fingolimod ve Ocrelizumab Tedavisi Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve nöronal hasar ile karakterize kronik bir hastalıktır ve genç yetişkinlerde travma dışı engelliliğin en yaygın nedenidir. Klinik fenotiplerine göre *Relapsing Remitting* Multipl Skleroz (RRMS) ve Progresif MS olarak sınıflandırılır. En sık görülen başlangıç fenotipi RRMS'tir. MS tedavisinde hastalık modifiye edici ilaçlar (HMEİ) atak sıklığını azaltmayı, progresyonu geciktirmeyi amaçlar. RRMS tedavisinde kullanılan çok sayıda HMEİ mevcuttur. Fingolimod ve Okrelizumab ülkemizde ikinci basamak tedavi olarak kullanılan HMEİ'lerdir. Bu çalışmada RRMS hastalarında Fingolimod ve Okrelizumab tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif ve gözlemsel olarak planlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar polikliniğinde RRMS tanısı ile takip edilen Fingolimod grubunda 89 hasta, Okrelizumab grubunda 85 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; olguların 18 yaş ve üzerinde olması, Fingolimod veya Okrelizumab tedavilerinden birini en az 1 yıl süre ile kullanması, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) değeri 0-6 olması olarak belirlendi. Hastaların dosyaları incelenerek yaş, hastalık süresi, tedavi öncesi son 1 yıldaki atak sayısı, EDSS değeri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesi verileri elde edildi. Çalışmanın birincil hedefi; tedavi sonrası yıllık atak oranını, ataksız hasta oranını ve ilk atağa kadar geçen süreyi karşılaştırmaktır. İkincil hedef; tedavi sonrası engellilik artışını ve MRG aktivitesini karşılaştırmak olarak belirlendi. Bu amaçla Fingolimod veya Okrelizumab başlandıktan sonraki 1 yıllık ve 2 yıllık tedavi süreci incelendi. Tedavi sonrası veriler hasta dosyalarından ve hastaların klinik takiplerinden elde edildi. İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS V23 programı kullanıldı.

Bulgular: Tedavi sonrası 1.yıl ve 2.yılda ataksız hasta oranı, yıllık atak oranı (YAO) ve ilk atağa kadar geçen süre açısından Fingolimod ile Okrelizumab arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası 1.yıl ve 2. yıl sonunda EDSS değerinin yıllık değişimi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl klinik progresyon ve MRG aktivitesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. 1. yıldan sonra klinik aktivasyon/progresyon ve/veya MRG aktivitesi nedeni ile tedavinin sonlandırılma oranı Fingolimod grubunda Okrelizumab grubuna göre daha yüksekti.

Sonuç: Fingolimod ve Okrelizumab tedavileri RRMS hastalarında atakları önleme, yıllık atak oranında azalma, EDSS değişimi ve MRG aktivitesi üzerine benzer şekilde etkili görünmektedir. Ancak bu bulguları doğrulamak ve daha kesin sonuçlar elde etmek için, daha geniş hasta gruplarının yer aldığı, uzun süreli ve prospektif ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, *Relapsing Remitting* Multipl Skleroz, Fingolimod, Okrelizumab, Etkinlik

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Fingolimod and Ocrelizumab Treatments, which are Second-Line Treatments, in Patients Diagnosed with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

Introduction and Objective: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease characterized by demyelination and neuronal damage in the central nervous system and is the most common cause of non-traumatic disability in young adults. It is classified into Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Progressive MS according to clinical phenotypes. The most common initial phenotype is RRMS. In the treatment of MS, disease modifying drugs (DMDs) aim to reduce the frequency of attacks and delay progression. There are many DMDs used in the treatment of RRMS. Fingolimod and Ocrelizumab are DMDs used as second-line treatment in our country. In this study, we aimed to compare the efficacy of Fingolimod and Ocrelizumab in RRMS patients.

Materials and Methods: The study was planned as retrospective and observational. The study included 89 patients in the Fingolimod group and 85 patients in the Ocrelizumab group who were followed up with a diagnosis of RRMS in the Demyelinating Diseases outpatient clinic of the Department of Neurology, Çukurova University Faculty of Medicine Hospital. Inclusion criteria were as follows: age of 18 years or older, use of either Fingolimod or Ocrelizumab for at least 1 year, EDSS (Expanded Disability Status Scale) value of 0-6. Age, disease duration, number of attacks in the last year before treatment, EDSS value, magnetic resonance imaging (MRI) activity data were obtained from files of the patients. The primary objective of the study was to compare the annual attack rate, the proportion of attack free patient and the time to first attack after treatment. The secondary objective was to compare the increase in disability and MRI activity after treatment. For this purpose, the 1 year and 2 year treatment period after the initiation of Fingolimod or Ocrelizumab was analyzed. Post-treatment data were obtained from patient files and clinical follow-ups. IBM SPSS V23 program was used for statistical evaluation.

Results: There was no statistically significant difference between Fingolimod and Ocrelizumab in terms of the rate of attack-free patients, annual attack rate and time to first attack in the 1st year and 2nd year after treatment. The annual change in EDSS value at the end of the 1st year and 2nd year after treatment did not show a statistically significant difference between the two groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of clinical progression and MRI activity at 1 year and 2 years after treatment. After 1 year, the rate of treatment discontinuation due to clinical activation/progression and/or MRI activity was higher in the Fingolimod group than in the Ocrelizumab group.

Conclusion: Fingolimod and Ocrelizumab treatments seem to be similarly effective in preventing attacks, reducing the annual attack rate, EDSS change and MRI activity in RRMS patients. However, further prospective and long-term studies with larger patient groups are needed to confirm these findings and to obtain more definitive results.

Keywords: Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, Fingolimod, Ocrelizumab, Efficacy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

MS, merkezi sinir sisteminde (MSS) demiyelinizasyon ve nöronal hasar ile karakterize kronik bir hastalıktır ve genç yetişkinlerde travma dışı engelliliğin en yaygın nedenidir. Genellikle 20-40 yaş arasında başlangıç gösterir ve kadınlarda daha sık görülür.^{1,2}. Etiyolojide, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik fenotiplerine göre *Relapsing Remitting* MS ve Progresif MS olarak sınıflandırılır. En sık görülen başlangıç fenotipi RRMS olmakla birlikte, bunların bir kısmı yaklaşık 10 yıl içinde progresif faza geçerler.³ MS tanısı, McDonald 2017 kriterlerine göre konulmaktadır.⁴

MS için günümüzde küratif bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte, atak tedavileri ve hastalık modifiye edici ilaçlar hastalığın yönetilmesine olanak sağlar. HMEİ'ler, atak sıklığını azaltmayı, progresyonu engellemeyi ve/veya geciktirmeyi amaçlar.⁵ Ülkemizde birinci ve ikinci basamak olarak kullanılabilen çeşitli HMEİ'ler mevcuttur. Fingolimod ve Okrelizumab Türkiye'de RRMS hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılan ilaçlardır.

Bu çalışmada Fingolimod ve Okrelizumab tedavisi alan RRMS hastalarında, bu ilaçların klinik ve MRG bulguları üzerine etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz, MSS'nin demiyelinizasyon, inflamasyon ve aksonal hasar ile karakterize kronik otoimmün, inflamatuvar ve dejeneratif hastalığıdır.¹

2.1.2. Tarihçe

Tarihi kayıtlara bakıldığında, MS hastalığı düşündüren verilerin 14. yüzyıla kadar uzandığı görülmektedir. 14.yüzyılda Hollanda'nın bir kenti olan Schiedam'da yaşamış olan Aziz Lidwina, MS olduğu düşünülen ilk vakadır. Lidwina 16 yaşındayken, paten yaparken düştükten sonra bacaklarında güç kaybı yakınmaları başlamış, bu şikayeti kısmen düzelmiş ancak sonrasında zaman zaman dengesizlik, güçsüzlük, görme kaybı yakınmalarının olduğu 37 yıllık bir hastalık süreci yaşamıştır.^{6,7}

MS ilk kez, 1868 yılında nörolojinin babası olarak bilinen Jean Martin Charcot tarafından '*Sclerose en Plaque*' tanımıyla klinik ve patolojik özellikleri ile sinir sisteminin yeni bir hastalığı olarak tanıtılmış ve 1954 yılından sonra bu tanım literatürde Multipl Skleroz olarak yer almıştır. Charcot, histolojik çalışmaları ile MS'de demiyelinizasyon, inflamasyon ve gliosis varlığını göstermiş, ayrıca hasta serilerinde Charcot triadı olarak bilinen nistagmus, dizatri ve ataksi haricinde görme kaybı, çift görme, güçsüzlük, spastisite gibi klinik özellikleri tanımlamıştır.^{8,9}

MS lezyonları olduğu düşünülen ilk patolojik çizimlere, ünlü patologlar Sir Robert Carswell (1838'de) ve Jean Cruveilhier (1841'de) patolojik anatomi atlaslarında yer vermişlerdir.^{10,11} Daha sonra Friedrich Theodor Von Frerichs, Ludwig Türck, Carl von Rokatsinsky, Edward Rindfleisch, Ernst Leyden, Freidrich Alber Von Zenker ve Carl Fromman vaka bildirimleri ve otopsi çalışmaları ile MS patolojisi ve kliniğine dair bilgiler sağlamıştır.^{7,9}

1878 yılında Dr.Louis Ranvier MS'de miyelinin antijenik hedef olabileceği fikrini öne sürmüştür.¹² 1930'lu yıllarda Rivers ve ark. geliştirdiği Deneysel Otoimmün Ensefalit (DOE) modeli ile MS'nin virüs kaynaklı enfeksiyöz bir hastalık olmadığı,

otoimmün bir hastalık olduğu fikri doğmuştur. Ardından yapılan çok sayıda çalışma ile MS gelişiminde immün sistemin önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{13,14}

2.1.3. Epidemiyoloji

MS, gelişmiş ülkelerde en sık görülen demiyelinizan hastalıktır. Prevelansı coğrafi konuma göre oldukça değişkenlik gösterir.^{15,16} Kurtzke dünya genelinde bölgeleri MS prevelansına göre düşük, orta ve yüksek olarak ayırmıştır. Avrupa, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güneydoğu Avustralya prevelansın > 50-120/100,000 kişi olduğu yüksek frekanslı bölgelerdir. Asya, Afrika, Güney Amerika ise prevelansın <5/100,000 kişi olduğu düşük frekanslı bölgelerdir.¹⁷

Uluslararası MS Federasyonu 2020 yılı verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 2.8 milyon MS hastası mevcuttur. Yıllık prevelans oranı 35.9/100,000 kişi, insidans oranı yılda 2.1/100,000 kişidir ve dünya genelinde her 5 dakikada bir kişinin MS teşhisi aldığını tahmin edilmektedir.¹⁸

Türkiye’de ulusal çapta yapılmış prevalans ve insidans çalışması olmamakla birlikte bazı bölgesel çalışmalar mevcuttur. İstanbul Maltepe’de yapılan bir çalışmada MS prevalansı 101.4/100,000 olarak saptanmıştır.¹⁹ Orta Karadeniz bölgesinde yapılmış altı ili kapsayan bir çalışma sonucunda, bu bölgede MS prevelansı 43.2/100,000 olarak bulunmuştur.²⁰ 2024 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada Afyonkarahisar’da MS prevelansı 105.2/100,000 olarak bildirilmiştir.²¹

MS’nin, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü uzun yıllardır bilinmektedir. Bölgesel farklılık göstermekle birlikte RRMS kadınlarda erkeklere göre 2 ila 4 kat fazla görülmektedir. Ayrıca son 30 yılda MS insidansı özellikle kadın cinsiyeti lehine artış göstermektedir.^{22,23} Progresif MS ise erkek ve kadınlarda benzer oranda görülmektedir.²⁴

Çok sayıda çalışmada RRMS başlangıç yaşı ortalama 29-32 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda, erkeklere göre 5 yıl daha önce başlama eğilimindedir. Primer progresif MS (PPMS) başlangıç yaş ortalaması ise 35-39’dur. Ancak hastaların %5’i 18 yaşından önce başlayabilir. İlk semptomları 50 yaşından sonra başlayan vakalar da (%3-12) bulunmaktadır.²⁵

2.1.4. Risk Faktörleri

MS, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığa yatkınlığı artırdığı kompleks bir hastalıktır. MS'nin tek bir nedenden kaynaklanmadığı, genetik yatkınlık varlığında erken yaşam olayları ile bazı çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminin patolojik olayları tetiklediği ve otoimmün sürece neden olduğu düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar MS'de çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkileşimini göstermektedir. Göç çalışmaları MS'in çevresel faktörlere maruziyetlere sekonder geliştiğini öne sürmektedir. MS için tanımlanmış çok sayıda çevresel risk faktörü ile yatkınlığa neden olan birçok gen mevcuttur.^{26,27}

Tablo 1. Multipl skleroz risk faktörleri²⁸

Genetik Risk Faktörleri
HLA-DRB1*1501 taşıyıcılığı
Çevresel Risk Faktörleri
EBV enfeksiyonu
Vitamin D düzeyi düşüklüğü ve/veya azalmış güneş ışığı maruziyeti
Sigara
Obezite
Organik çözücü maruziyeti
CMV enfeksiyonu
Oral tütün kullanımı
Gece vardiyası
Alkol ve kafein kullanımı

2.1.4.1. Genetik risk faktörleri

MS'nin ailesel kümelenmesi, probandla genetik benzerliğin derecesine bağlı olarak artan hastalık riski ve bazı ırklarda MS prevalansının daha yüksek olması, hastalığın genetik temeli için güçlü kanıtlardır.²⁷

1970'li yılların başlarında 6p21 kromozomunda MHC gen kompleksi içindeki HLA genlerinin MS ile ilişkisi tanımlanmıştır. Son yıllarda ise geniş çaplı genom çalışmaları ile HLA antijen gen kompleksinden başka yatkınlıkla ilişkili 200 otozomal varyant, 1 adet X kromozomunda ve ayrıca birçok yeni HLA geni tanımlanmıştır.²⁹ MS ile ilişkili olan HLA antijenlerinin en iyi bilinenlerinden; HLA-DRB1*1501 taşıyıcılığı MS gelişme riskini 3 kat artırmaktadır, HLA-A*02 taşıyıcılığı ise MS gelişme riskini anlamlı derecede azaltmaktadır.³⁰ Ancak saptanan bu genlerin hiçbirisi hastalık geni olmayıp, hastalığa yatkınlık yaratan genetik varyantlardır ve bugüne kadar bulunmuş olan genetik varyantların hepsi MS kalıtımının % 20-30 kadarını açıklayabilmektedir.

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada HLA-DRB1*1501 ve HLA-DRB1*04 allelerinin MS hastalarında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur.³¹

2.1.4.2. Epstein-Barr virüsü

Epstein-Barr Virüsü (EBV), insan herpes virüs ailesine ait, B hücreleri enfekte eden, ömür boyu latent fazda kalan bir virüstür. Dünya genelinde toplumun %90-95'i EBV ile enfekte olmuştur ve büyük çoğunluğu asemptomatiktir.³² Çok sayıda çalışma EBV enfeksiyonunun MS riskini artırdığı hipotezini desteklemektedir ancak EBV ile MS arasında neden sonuç ilişkisi kurmak zordur. Çalışmalar sonucunda, EBV seroprevalansının MS hastalarında daha yüksek olduğu, semptomatik EBV enfeksiyonunun (İnfeksiyöz Mononükleozis) MS hastalarında daha yaygın olduğu saptanmıştır.³³

2.1.4.3. D Vitamini

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, ekvatordan uzaklaştıkça MS prevalansının artması, güneş ışığına maruziyetin veya yüksek D vitamini düzeylerinin MS için koruyucu olabileceğini göstermiştir. Ultraviyole ışınlar ciltte vitamin D sentezlenmesini sağlar, bu nedenle iki faktörün etkilerini bağımsız şekilde araştırmak güçtür. Vitamin D bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir ve çalışmalar vitamin D'nin hastalığın inflamatuvar bileşenine etki ettiğini ve atak sıklığını azalttığını göstermiştir.^{34,35} Geniş çaplı iki prospektif çalışmada vitamin D takviyesi ve yüksek vitamin D düzeyi ile MS gelişme riskinin azaldığı, düşük vitamin D düzeyine sahip olanların daha genç yaşta MS geliştirdiği gösterilmiştir.^{36,37}

2.1.4.4. Sigara

MS riski ile sigara arasındaki ilişki doza bağımlı olup doz arttıkça risk de artmaktadır. Pasif sigara içiciliği durumunda da MS riski artmaktadır. Hayvan modellerinde nikotinin DOE'nin şiddetini azalttığı bununla birlikte sigara dumanının diğer bileşenleri ile DOE tablosunu kötüleştirdiği saptanmıştır. Altta yatan mekanizma net anlaşılmamış olsa da, muhtemel sorumlu ajan, demiyelinizasyon ve akson kaybında

rolü olan Nitrik Oksittir. Ayrıca sigaranın bırakılmasından sonra MS riskinin azaldığı saptanmıştır.^{38,39}

2.1.4.5. Obezite

Obezite ile MS arasındaki ilişki vaka-kontrol ve kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Genç yetişkin ve adölesan dönemdeki obezitenin MS gelişme riskini artırdığı ve obezite düzeyi arttıkça MS riskinin de arttığı bulunmuştur.^{40,41}

2.1.5. Multiple Skleroz Patogenezi

MS, santral sinir sisteminde (SSS) inflamasyon, demiyelinizasyon, reaktif gliosis, oligodendrosit ve akson kaybı ile karakterize, otoimmün bir bozukluktur. Patogenezinde yer alan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir.⁴²

2.1.5.1. Multiple skleroz immunopatogenezi

MS'nin otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmekle birlikte klasik otoimmün hastalıkların aksine, MS'e özgü tanımlanmış bir antijen yoktur. Çalışmalarda MS hastalarının periferik kanında ve beyin omurilik sıvısında (BOS) 'miyelin spesifik otoreaktif T hücreleri' bulunmuştur ancak bu hücreler benzer sıklıkta sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde de gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, MS hastalarındaki miyelin reaktif T hücreleri, kontrol grubundaki naif T hücrelere kıyasla daha aktive durumdadır.⁴³ Bu aktif durumdaki T hücreler, adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile kan beyin bariyerinden (KBB) geçişe yatkındır ve miyelin antijenlere karşı inflamatuvar yanıtı tetiklemeye hazırdır. Ancak MS hastalarında, otoreaktif T hücrelerin periferde nasıl aktive olduğu hala bir tartışma konusudur. Moleküler benzerlik, yabancı epitoplara (viral veya mikrobiyal antijenler) reaktif hücrelerin miyelin epitoplarına çapraz reaksiyon göstermesi gibi potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür.^{44,45}

MS ile DOE arasındaki benzerlik MS'nin otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmüştür. DOE, hayvanların proteolipid protein (PLP), miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve *myelin basic protein* (MBP) ile immunize edilmesi sonucu oluşur ve patogeneizde büyük ölçüde myeline spesifik CD4+ T hücreleri rol oynar.⁴⁶

Geçmiş yıllarda MS patogeneğinde, DOE’de olduğu gibi, esas olarak CD4+ T hücrelerin rol oynadığı düşünölmekteydi. Zaman içinde MS’nin çok daha karmaşık bir patogenezi olduğu ve daha önce önemi bilinmeyen, yardımcı T17 hücreleri, B hücreleri, CD8+ T hücreleri, hem CD4+ hem de CD8+ T regölatuar hücreleri, dendritik hücreler, mikroglialar, natural killer hücrelerin rolü olduğu gösterilmiştir.^{43,47}

Klasik olarak MS patogeneğinde primer mekanizmanın inflamatuvar demiyelinizasyon olduğu düşünölmekle birlikte akson kaybı da MS’de önemli bir patolojik bulgudur. MS’de aksonal hasar oluşumunda, aksonlara spesifik bir immun yanıt, SSS’deki inflamatuvar ortamın bir sonucu olarak salınan proteazlar, sitokinler ve serbest radikaller gibi çözünür mediatörlerin varlığı, kronik demiyelinizasyonun bir sonucu olarak oligodendrositler tarafından aksone sağlanan nörotrofik faktörlerin eksikliği gibi çeşitli mekanizmalar yer almaktadır.^{48,49}

MS patogeneğinde son yıllarda in vivo hayvan modelleri ile gösterilen iki hipotez vardır. ‘Dışarıdan içeri’ olarak adlandırılan modelde, esas patogenezin otoimmun inflamasyon olduğu, periferde aktive olmuş otoreaktif T hücrelerinin, aktif B hücreler ve monositlerle birlikte SSS’e geçtiği ve ikincil olarak miyelin hasarı olduğu düşünölmektedir. Ancak otoimmun inflamasyonu başlatan olay hala bilinmemektedir. ‘İçeriden dışarı’ olarak adlandırılan diğer modelde, önce nörodejenerasyon olduğu, SSS içinde oligodendrosit ve miyelin kompleksindeki hasar sonucu, antijenik moleküllerin ortaya çıkışına ikincil olarak reaktif inflamatuvar yanıt geliştiği düşünölmektedir.^{50,51}

2.1.5.2. Multiple skleroz patolojisi

MS’nin karakteristik patolojisini, beyin ve spinal kordda, beyaz ve/veya gri cevherde bulunan fokal demiyelinize alanlar ‘plaklar’ oluşturur, demiyelinizasyonla birlikte inflamasyon, gliosis ve aksonal hasar da mevcuttur. Plakların oluşumu hastalığın erken ve kronik evresinde farklılık gösterir, her evrede farklı plak tipleri ve farklı aşamada demiyelinizan aktivite belirgindir. Histolojik olarak, birkaç temel süreç plak oluşumundan sorumludur: inflamasyon, miyelin yıkımı, astrogliosis, oligodendrosit hasarı, nörodejenerasyon ile aksonal kayıp ve remiyelinizasyon.

MS lezyonlarının patolojik sınıflamasında farklı yaklaşımlar olmakla birlikte genellikle lezyonda devam eden demiyelinizan aktivite ve lezyondaki aktive makrofaj varlığına, dağılımına göre sınıflama yapılır. Plaklar; akut aktif, kronik aktif, kronik

inaktif ve remiyelinize olarak sınıflanabilir. Akut aktif plaklar, myelin yüklü makrofajların yoğun infiltrasyonu (makrofaj denizi), görece aksonal korunma, kısmi oligodendrosit kaybı, perivasküler ve parankimal T lenfosit infiltrasyonu ve az miktarda B lenfosit varlığı ile karakterize lezyonlardır. Kronik plaklar, progresif MS hastalarında aktif plaklardan daha çok bulunurlar. Plak akut aktif durumdan kronik inaktif duruma ilerledikçe ödem çözülür, enflamasyon azalır ve makrofajlar ve mikroglia zamanla kaybolur. Astrositler glial lifler üretir ve sonucunda demiyelinize plağı bir glial skar doldurur (astrositik fibriler gliosis). Devam eden inflamatuvar demiyelinizan aktiviteye göre kronik plaklar, aktif veya inaktif olarak ayrılırlar. Kronik aktif plaklar, hiposelüler, gliotik, inaktif merkezli, keskin sınırlı demiyelinize lezyonlardır. İnaktif merkezlerini çevreleyen, yavaşça genişleyen aktif mikroglia kenarı ile karakterize olan bu plaklar ‘*Smoldering*’ veya miks aktif/inaktif plaklar olarak adlandırılır, devam eden demiyelinizasyon ve aksonal kaybı yansıtır. Bu lezyonlar uzun hastalık süresi, hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Kronik inaktif plaklar belirgin akson ve oligodendrosit kaybı, astrogliosis, çok az miktarda lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize, hiposelüler ve tamamen demiyelinize lezyonlardır.^{52,53} Klasik demiyelinizan hastalık tanımına karşın, aksonal hasarın MS patolojisinde önemli bir yeri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Aksonal hasar, kalıcı nörolojik hasar ile yakından ilişkilidir.⁵⁴

MS beyaz cevherin yanı sıra gri cevheri de etkilemektedir ve son zamanlarda yapılan çalışmalar kortikal demiyelinizasyonun yaygın olduğunu göstermiştir. Gri cevherde demiyelinizasyon ve nöroaksonal dejenerasyona neden olan patolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, beyaz cevherdeki patolojik süreçten farklı olduğu düşünülmektedir. Kortikal lezyonlar, subpial, intrakortikal ve lökokortikal yerleşimli olabilir.^{55,56} Kortikal demiyelinizasyon erken dönemde ve RRMS hastalarında da görülebilmekle birlikte, en çok progresif MS’te belirgindir, bu da geri dönüşümsüz engellilik ve bilişsel bozukluğun önemli bir patolojik korelasyonu olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁷

2.1.6. Klinik Özellikler

MS'in klinik seyri, SSS'de farklı patofizyolojik mekanizmalar ile meydana geldiği düşünülen, 'atak (*relaps*) ile iyileşme (remisyon)' ve 'progresyon' olarak tanımlanan iki ayrı klinik fenomenden oluşur.⁵⁸

2.1.6.1. Atak

Atak; SSS'de epizodik olarak meydana gelen akut, kendini sınırlayan, fokal inflamatuvar olayların klinik karşılığıdır. Ataklar yeni inflamatuvar lezyon gelişimi veya eski lezyonun reaktivasyonu sonucu olabilir. Klinik olarak, genellikle birkaç saat ila birkaç gün içinde subakut olarak gelişen, günler/haftalar süren ve sonrasında kendiliğinden kısmen veya tamamen düzelen nörolojik belirtilerin ortaya çıkması, kötüleşmesi veya tekrarlamasıdır. Semptomun atak olarak tanınabilmesi için, ateş veya enfeksiyon tablosu olmaksızın, en az 24 saat sürmesi gerekmektedir. Paroksizmal belirtilerin (tonik spazm, paroksizmal ataksi/dizarti gibi) tekrarlayıcı epizodlarının 24 saatten uzun sürmesi de atak olarak değerlendirilebilir. Atak başlangıcından itibaren bir ay geçmeden ortaya çıkan nörolojik belirtiler ise, aynı atağın bir parçası olarak değerlendirilir.^{3,59}

2.1.6.2. Progresyon

Progresyon; belirli bir zaman diliminde, atak aktivitesinden bağımsız şekilde, nörolojik fonksiyonlarda en az 6 ay veya 12 ay süren, süreğen bir bozulma ve engellilik artışını ifade eder. Progresyon başladıktan sonra geri dönüş olmadan hastalık süreci boyunca devam eder ancak bu süreçte stabil dönemler ve geçici küçük iyileşme dönemleri görülebilir.^{60,61} Progresyon, SSS'nin ilerleyici ve yaygın dejenerasyonunun klinik karşılığıdır ve genelde hastalığın ileri evrelerinde görülür. Klinik pratikte, progresyon varlığı 6-12 aylık aralar ile retrospektif olarak belirlenir. Progresyonu değerlendirmede biyobelirteçler yetersiz kaldığı ve standart olmadığı için, progresyon öykü ve nörolojik muayene verileri ile klinik olarak tespit edilir.⁶²

MS hastalarında nörolojik fonksiyon bozukluğunu nesnel bir şekilde değerlendirmek amacı ile 1955 yılında Krutzke tarafından 'Engellilik Durum Ölçeği (*Disability Status Scale, DSS*)' oluşturulmuştur.⁶³ 1983 yılında yeniden düzenlenerek

‘Genişletilmiş Engellilik Durum leği (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*)’ geliştirilmiştir. MS hastalarında sık görülen semptomlara odaklanan, standart nörolojik muayeneyi esas alan, klinisyen tarafından yapılan bir ölçektir. Hastalığın şiddetini, progresyonunu belirlemede ve klinik çalışmalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede çok sık kullanılmaktadır. Derecelendirme sistemi 0,5 puan artışlar ile 0 ve 10 aralığında değerlerden oluşur, ‘0’ normal muayene ve normal fonksiyonelliği ifade ederken, ‘10’ MS kaynaklı ölüm ifadesidir (Ek 1).⁶⁴

2.1.6.3. Klinik semptomlar

MS’nin başlangıcında ve seyrinde çok çeşitli klinik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Sık görülen semptomlar görsel, duysal, motor, beyin sapı, serebellar, genitüriner, bilişsel belirtiler olup, epileptik nöbet, duygu durum değişiklikleri, patolojik yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozuklukları olarak sınıflanabilir.

Optik nörit, MS’nin en sık görülen başlangıç semptomlarından biridir. Genellikle, göz hareketleri ile artan göz ağrısıyla karakterize, akut veya subakut, tek taraflı bir sendrom olarak ortaya çıkar, çoğunlukla santral görüşü etkiler ve bazen renkli görmede azalma olur. Optik nritte genellikle rölatif afferent pupilla defekti bulunur. Sıklıkla retrobulber etkilenme olduğu için fundoskopik muayene normaldir; nadiren papillit görülür. Akut Optik Nörit atağının ardından hastaların %90’ı normal görme yetilerini, 2 ila 6 aylık bir süre içinde kazanırlar.^{65,66}

Duysal belirtiler de en sık görülen başlangıç semptomlarından ve süreç boyunca hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Parestezi, dizestezi, allodini gibi pozitif duysal semptomlar ile hipoestezi gibi negatif duysal semptomlar olabilir.⁶⁷ MS hastalarının yaklaşık 1/3’nde görülen ‘Lhermitte belirtisi’ kişinin boynu fleksiyona getirildiğinde, aniden omurgaya yayılan elektriklenme hissidir. MS için spesifik olmayıp, diğer servikal kord patolojilerinde görülebilir.⁶⁸ Trigeminal nevralji de sık görülmekle birlikte, MS’e eşlik eden trigeminal nevralji bilateral olması, sinir trasesinde hipoestezi eşlik etmesi ile klasik formdan farklılık gösterir.⁶⁹ MS’de sık görülmemekle birlikte karakteristik bir bulgu “kullanılmayan el” sendromudur. Bu sendromda, hastada st ekstremitede yüzeyel duyu, motor ve serebellar fonksiyonlar normaldir, seçici olarak proprioseptif duyu kaybı mevcuttur ve ince motor hareketlerde beceriksizlik söz konusudur. Bu bulgu servikal kordda dorsal kolon patolojisine işaret eder.⁷⁰

Motor belirtiler; kortikospinal yol işlev bozukluğu sonucu meydana gelir ve sık olarak görülür. Ekstremitelerde güç kaybı, spastisite, hiperrefleksi, klonus görülebilir. Alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha erken ve daha sık etkilenir. Muayenede güç kaybı saptanmasa da hastalar egzersiz yaparken zorlanma, yorgunluk tarifleyebilir. Özellikle alt ekstremitedeki spastisite yürüme güçlüğüne neden olur ve kişinin işlevselliğini olumsuz etkiler.⁶⁵

Beyin sapı belirtileri içinde okulomotor fonksiyon bozukluğu sık görülür. Nistagmus, çok sık görülmekle birlikte, aseptomatik olabilir veya diplopi, osilopsiye neden olabilir. Diplopi nedenlerinden biri olan ‘İnternükleer Oftalmopleji (İNO)’nin genç yetişkinlerde en yaygın nedeni MS’tir. Ayrıca daha nadir olarak üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirlerde izole bozukluklar olabilir. Periferik veya santral tipte fasiyal sinir etkilenmesine bağlı fasiyal paralizi, fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm gelişebilir.^{65,66}

Yürümede dengesizlik, gövde ve ekstremitate ataksisi, dismetri, dizarti gibi serebellar belirtiler görülebilir. Dismetri, genellikle üst ekstremitelerde gözlenir. İntansiyonel tremor ve baş tremoru görülebilir. Ataksi şiddetli olup, yürüme güçlüğüne yol açarak kişinin işlevselliğini belirgin şekilde etkileyebilir.⁶⁵

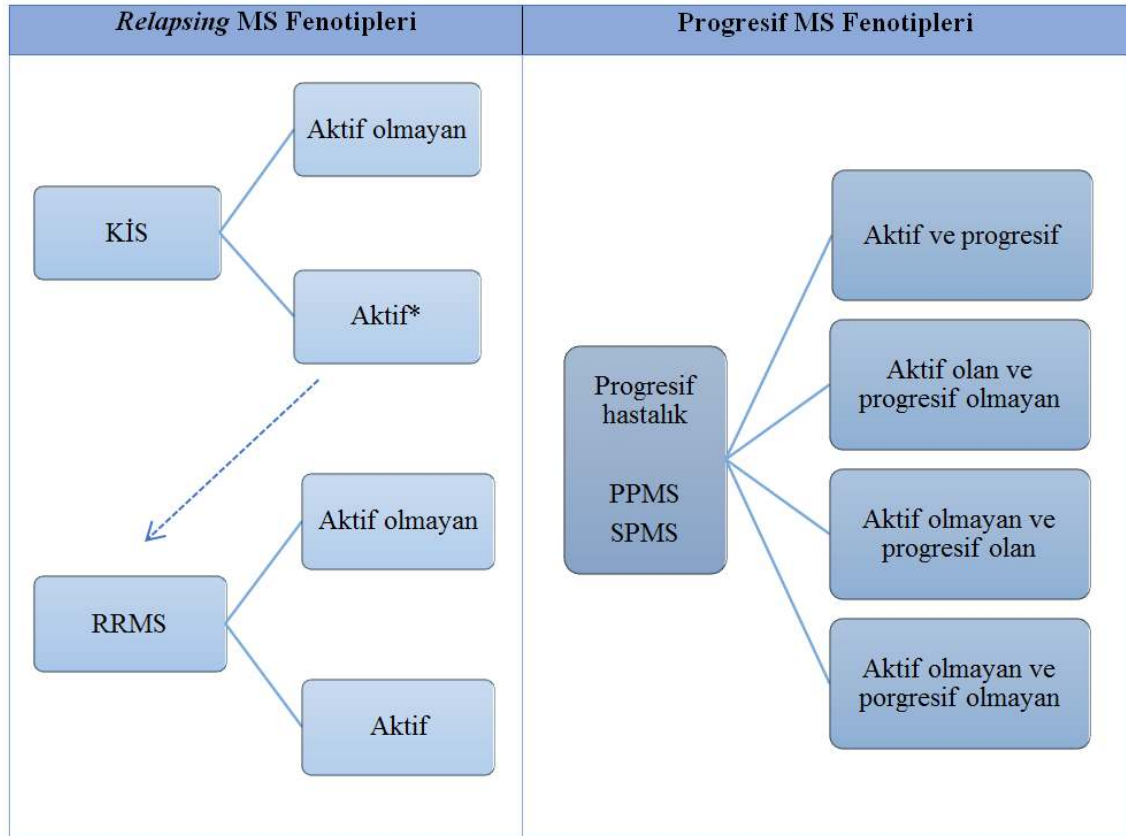
Genitoüriner belirtiler; genelde *urgency*, idrar sıklığında artma, idrar inkontinansı, idrar akımında azalma, mesaneyi tam boşaltamama şeklindedir. Bu belirtiler alt ekstremitate güçsüzlüğünün derecesi ile korele seyreder. İşeme sonrası reziduel idrar volümünün fazla olması, üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık yaratır. Sekseül disfonksiyon MS hastalarının %40-80’inde görülür. Erkeklerde erektile disfonksiyon, ereksiyon sorunları, kadınlarda libido azalması, orgazm güçlüğü olabilir.^{65,71}

Bilişsel belirtiler; MS hastalarında sık görülür ve işlevselliği önemli derecede etkiler. KİS dahil olmak üzere tüm MS fenotiplerinde görülebilir. RRMS’de %30-40, progresif MS formlarında %70 oranlarında bilişsel bozukluk olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Sık etkilenen bilişsel alanlar; bilgi işleme hızı, dikkat, çalışma belleği ve epizodik bellek, yürütücü işlevler, görsel ve uzaysal işlevlerdir.⁷²⁻⁷⁴

Sık görülen, fiziksel veya bilişsel işlevselliği önemli derecede engelleyen semptomlardan biri de yorgunluktur. MS hastalarındaki patolojik yorgunluk, aktivite için harcanan çabadan bağımsız ve orantısız, anormal bir halsizlik hissi veya enerji eksikliği olarak tanımlanır.^{75,76}

2.1.7. Klinik Sınıflama

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Multipl Skleroz Derneği'nin Klinik Denemeler Danışma Komitesi tarafından MS klinik alt tipleri ve özellikleri ilk olarak 1996 yılında tanımlanmış ve 2013 yılında revize edilmiştir. MS fenotipleri; Klinik izole sendrom (KİS), RRMS ve Progresif MS olarak belirlenmiş ve bu fenotipler kendi içinde aktif ve aktif olmayan olarak ayrılmıştır (Şekil 1).^{61,77}



Aktivite klinik ataklar ve/veya radyolojik aktivite (en az yılda bir değerlendirilen manyetik rezonans görüntülemelerde kontrast tutan lezyonlar; yeni veya kesin olarak genişleyen T2 lezyonları) ile belirlenir; değerlendirme yapılmamışsa aktivite “belirsiz” olarak kabul edilir.

Progresyon, en az yılda bir değerlendirilen klinik değerlendirme ile belirlenir. Değerlendirme yapılmamışsa progresyon “belirsiz” olarak kabul edilir.

*KİS, klinik olarak aktifse ve MS tanı kriterlerini karşılıyorsa RRMS olarak tanınır.

KİS: Klinik izole sendrom, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz, SPMS: Sekonder progresif Multipl Skleroz

Şekil 1. Multipl skleroz fenotipleri

2.1.7.1. Klinik izole sendrom

KİS; MS tanısı olmayan bir hastada, SSS'nin fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan patolojisini yansıtan semptom ve objektif bulguların olduğu, tipik MS

atak özellikleri taşıyan ilk monofazik klinik tablodur. Genellikle genç yetişkinlerde görülür ve tipik olarak unilateral optik nörit, fokal supratentoryal, fokal beyin sapı, serebellar sendrom veya parsiyel miyelit şeklinde prezente olur. Çoğunlukla MS'nin ilk klinik belirtisidir. KİS sonrasında MS gelişimi için en önemli risk faktörleri, klinik olarak sessiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları ve beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant pozitifliğidir. KİS tanısı olan hasta, zaman ve mekanda yayılım kriterlerini karşıladığında klinik kesin MS tanısını alır.⁷⁸

2.1.7.2. Radyolojik izole sendrom

Radyolojik olarak izole sendrom (RİS), öyküsünde SSS demiyelinizasyonunu düşündüren semptomu olmayan bir kişide, insidental olarak, lokalizasyonu ve görünümü MS lezyonlarına benzeyen lezyonların beyin veya omurilik MRG ile saptanmasıdır. İlk olarak 2009 yılında, Okuda tarafından Beyin MRG'de MS ile uyumlu özelliklere sahip, MS gelişme riski olan hasta grubunu tanımlamak RİS terimi kullanılmış ve son yıllarda MRG yaygın kullanımı, teknik gelişmeler nedeniyle RİS oranı artmıştır.⁷⁹ RİS olgularının %34'ü 5 yıl içerisinde, %51'i 10 yıl içinde klinik MS'e dönüşmektedir ve bunların %11'i progresif MS fenotipi göstermektedir.⁸⁰⁻⁸² RİS olgularının klinik ve radyolojik izlemi önemli olmakla birlikte MS fenotipi olarak kabul edilmemektedir.⁷⁷

2.1.7.3. Relapsing-remitting multipl skleroz

RRMS; tamamen düzelen veya sekel ile iyileşen ataklar ile ataklar arasında progresyonun olmadığı stabil dönemlerden oluşan MS tipidir.⁶¹ MS hastalarının %85'i RRMS fenotipindedir, bunların bir kısmı ileride sekonder progresif forma dönebilmektedir.³ Tipik olarak genç yetişkinlerde ve kadınlarda daha fazla görülmektedir. Ortalama yıllık atak sayısı 0.1'den 1'e kadar çok değişkendir.⁸³ RRMS tanısı McDonald 2017 kriterlerine göre konulmaktadır (Tablo 2).⁴

2.1.7.4. Primer progresif multipl skleroz

PPMS; geçici ve kısa iyileşme ve plato dönemleri ile birlikte hastalığın başlangıcından itibaren sürekli progresyonun görüldüğü tiptir. Temel özelliği belirgin

ataklar olmadan, küçük dalgalanmalar ile kademeli ve neredeyse devamlı olarak nörolojik fonksiyonlarda kötülüşme olmasıdır.⁶¹ Yetişkin MS hastalarının yaklaşık %10'u PPMS olarak başlar.⁸⁴ RRMS'ten farklı olarak ortalama başlangıç yaşı 40 yaşır ve kadın ve erkeklerde görülme oranı benzerdir.^{85,86} Hastalığın başlangıcından beri kötülüşme ile birlikte akut atakları olan grup için eskiden kullanılan progresif relapsing MS terimi artık kullanılmamakta, bunun yerine "aktivite gösteren PPMS" terimi kullanılmaktadır.⁷⁷

2.1.7.5. Sekonder progresif multipl skleroz

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS), RRMS olarak başlayan, zaman içinde devamlı progresyonun görüldüğü tiptir, bu progresif döneme geçici relapslar, minör iyileşmeler ve plato dönemleri eşlik edebilir. RRMS'ten SPMS'e geçiş için kesin kriterler bulunmamaktadır ve SPMS tanısı retrospektif değerlendirme ile konulur.^{61,77}

Çalışmalar sonucunda RRMS başlangıcından progresif faza geçiş süresi ortalama 19 yıl olarak belirlenmiştir. Bazı çalışmalar başlangıç yaşının geç olması, erkek cinsiyet gibi faktörlerin SPMS'e geçiş için risk faktörü olduğunu göstermiş olsa da kanıtlanmış kesin risk faktörleri yoktur. Son yıllarda değişen tanı kriterleri ile daha erken MS tanısı konulabilmesi ve koruyucu tedaviler sayesinde progresif faza geçiş süresinin 30 yıl üzerine çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur.^{3,87,88}

2.1.7.6. Benign multipl skleroz

Benign MS, ilk olarak Charcot'un biyopsi çalışmalarında konu edilmiş ve literatürde ilk olarak Mc Alpine tarafından, hastalık süresi 15 yıldan fazla olan, semptomları olsa da ev ve iş hayatında kısıtlanması olmayan bir hasta grubunda tanımlanmıştır.⁸⁹ 1996 yılında benign MS, hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra, tüm nörolojik sistemlerin tam fonksiyonellik gösterdiği durum olarak tanımlanmıştır.⁶¹ Retrospektif olarak değerlendirilen bir durum olmakla birlikte, tam fonksiyonellik kavramının kesin sınırları olmaması nedeni ile belirsiz bir kavram olduğu düşünülmekte ve prognostik değeri tartışılmaktadır.⁹⁰ Uzman görüşlerine göre en az 10 yıllık hastalık süresi boyunca EDSS değerinin 3 ve altında olması benign MS olarak kabul edilmektedir.⁹¹⁻⁹⁵

2.1.7.7. Aktif multipl skleroz

Hastalık aktivasyonu; RRMS veya Progresif MS hastalarının klinik ve/veya radyolojik aktivite göstermesidir. Aktivite, belirli bir zaman dilimi içinde klinik atak ya da MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni/büyüyen T2 hiperintens lezyon varlığını ifade eder. Aktivite değerlendirilmesi için, RRMS hastalarında en az yıllık klinik ve radyolojik değerlendirme önerilir. Progresif MS hastaları için ise en az yıllık klinik değerlendirme önerilir ancak radyolojik değerlendirme için kesin bir zaman belirlenmemiştir. Aktivite kriterlerini karşılanmayan grup ‘aktif olmayan MS’ olarak tanımlanır. Eğer belirlenmiş zaman dilimi içinde hasta değerlendirilememişse ‘belirsiz aktivite’ olarak kabul edilir.^{77,96}

2.1.7.8. Progresyon gösteren MS

Progresif MS tipleri (PPMS ve SPMS), progresyon gösteren veya göstermeyen şeklinde sınıflandırılabilir. RRMS’de ataklar nedeni ile meydana gelen nörolojik fonksiyon bozukluğu artışının, ‘kötüleşme’ olarak tanımlanması, progresyon tanımlamasının sadece progresif MS tipleri için kullanılması önerilmektedir.⁷⁷

2.1.7.9. Relaps aktivitesinden bağımsız progresyon

Relaps aktivitesinden bağımsız olarak dizabilite artışı olmasına ‘Relaps Aktivitesinden Bağımsız Progresyon (*Progression independent of relapse activity, PIRA*)’ denilmektedir, yeni bir kavram olmakta birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarla hem Progresif MS’de hem de RRMS’de PIRA’nın önemli bir engellilik nedeni olduğu gösterilmiştir. PIRA, hastalığın her aşamasında ortaya çıkabilir, erken dönemde olması kötü prognozla ilişkilidir.⁹⁷⁻¹⁰¹ Fizyopatolojisi tam anlaşılamamış olsa da nörodejenerasyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. PIRA olan hastalarda serebral özellikle kortikal atrofi, spinal kord atrofisinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁰²⁻¹⁰⁴

2.1.8. Tanı

Öykü ve nörolojik muayene MS tanısının esas parçalarıdır, tanı klinik olarak konulur ve paraklinik (radyoloji ve laboratuvar tetkikleri) bulgular ile desteklenir. Tipik

klirik ve paraklinik bulgular ile kolayca tanı konulabildiği gibi atipik prezentasyonlarda, çok erken evrede tanı koymak zorlu olabilir.¹⁰⁵ Charcot'un klinik tanımlamasından bu yana MS tanısını koymak ve ayırıcı tanıyı doğru yapabilmek için çok sayıda tanı kriteri geliştirilmiştir. Bu kriterlerde temel prensip, SSS'deki lezyonların neden olduğu klinik tablonun zaman ve mekanda yayılımını göstermek, aynı zamanda bu tabloyu taklit eden hastalıkları dışlamaktır. 1965'de Schumacher klinik kesin ve olası MS tanı kriterleri tanımlamış, 1983'de Poser klinik kriterlere, paraklinik parametreler (uyarılmış potansiyeller ve BOS bulguları) ekleyerek ile yeni tanı kriteri geliştirmiştir.^{60,106} 1990'lı yıllarda MRG'nin MS tanısında kullanılmaya başlanmasının ardından, 2001 yılında McDonald başkanlığında toplanan çalışma grubu klinik tanı kriterlerine MRG kriterlerini entegre ederek, uluslararası düzeyde geniş kabul gören McDonald kriterlerini yayınlamıştır.⁶² Kriterler 2005, 2010 ve 2017 yıllarında revize edilmiştir.⁴

Tablo 2. Relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) 2017 McDonald tanı kriteri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
2≥ klinik atak	2≥	Yok*
2≥ klinik atak	1 + farklı lokalizasyondaki lezyonla ilişkili, objektif bulgusu olan atak öyküsü	Yok*
2≥ klinik atak	1	Mekanda yayılım; SSS'de farklı bir alana ait yeni bir klinik atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 klinik atak	2≥	Zamanda yayılım; Yeni bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi VEYA Beyin omurilik sıvısına özgü oligoklonal bantların varlığı (Tip2 pozitif)
1 klinik atak	1	Mekanda yayılım; SSS'de farklı bir alana ait yeni bir klinik atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi VE Zamanda yayılım; Yeni bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi ya da Beyin omurilik sıvısına özgü oligoklonal bantların varlığı (Tip2 pozitif)
*Mekanda veya zamanda yayılımı göstermek için ek teste ihtiyaç yoktur ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır		
Mekanda yayılım; MRG'de MS için tipik 4 anatomik bölgenin-periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial, spinal kord- en az 2'sinde olmak üzere bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyon varlığı)		
Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olması veya ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız) referans alındığında takip MRG'de yeni T2 lezyon/kontrast tutan lezyon varlığı		
Beyin omurilik sıvısına özgü oligoklonal bantların varlığı (Tip2 pozitif), zamanda yayılımı göstermez ancak tanıda onun yerine geçer		
Objektif klinik ve/veya paraklinik bulgu; daha önce geçirilmiş veya şu andaki atak semptomları ile uyumlu anatomik lokalizasyona karşılık gelen nörolojik muayene, MRG, OKT, Nörofizyolojik testler vb. sonucunda anormallik tespit edilmesi		

Tablo 3. Primer Progresif MS 2017 McDonald tanı kriteri

1.	Klinik ataktan bağımsız şekilde 1 yıl boyunca engellilikte (dizabilite) ilerleme (retrospektif veya prospektif belirlenmiş) VE
2.	Aşağıdaki kriterlerden ikisinin varlığı: a. Periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentorial alanların birinde MS için karakteristik ≥ 1 T2-hiperintens lezyon b. Spinal kordda ≥ 1 T2-hiperintens lezyon c. Beyin omurilik sıvısına özgü oligoklonal bantların varlığı (Tip2 pozitif)

2.1.8.1. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS incelemesi MS tanısı için zorunlu olmasa da özellikle klinik ve MRG bulguları yetersiz kaldığında, atipik progresif başlangıç varlığında tanı ve ayırıcı tanı için çok önemlidir. Uygun klinik varlığında, kan BOS bariyeri fonksiyon bozukluğu göstergesi olan, intratekal antikör sentezinin tespiti tanıyı destekler. MS için atipik BOS bulgularının varlığı ise farklı tanımlara yönlendirir. Bununla birlikte bugüne kadar tanımlanmış tipik BOS bulguları MS'e spesifik olmadığı için patognomonik değildir ve tipik BOS bulgusunun olmaması da MS tanısını dışlamaz.⁴

BOS biyokimyası özellikle ayırıcı tanı için önemlidir. BOS'da normal ($<5 \mu\text{L}$)/hafif yüksek ($5-50 \mu\text{L}$) sayıda lökosit beklenir ancak daha yüksek lökosit sayısı farklı tanımları düşündürmelidir. BOS total protein düzeyi normal/hafif yüksek ($<100 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) olabilir.^{107,108}

BOS proteinlerinin %80'i KBB'den difüzyon ile geçen serum proteinleri olup, %20'si beyin (nöron, glia hücreleri, leptomeninks) kaynaklıdır. Albumin (majör BOS proteini) ve globülinler tamamen serum kaynaklıdır ve BOS'daki düzeyleri serum düzeylerinden etkilenir.¹⁰⁹ Ancak MS hastalarında KBB fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak serumdan BOS'a geçen İmmunglobulin G (IgG) miktarı artmış olmakla birlikte, BOS IgG düzeyi yüksekliğinin esas nedeni SSS'de humoral immun sistem aktivasyonu ile intratekal IgG sentezidir.^{110,111}

MS için daha sensitif ve spesifik olan BOS biyobelirteçleri Oligoklonal bant (OKB) ve İmmunglobulin G indeksi değerlendirmeleridir.¹⁰⁸

2.1.8.1.1. Oligoklonal bant

Oligoklonal IgG bantlarının beyin omurilik sıvısındaki keşfi, MS ve diğer SSS inflamatuvar hastalıklarının anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur. OKB, MS tanısı

için kullanılan değerli bir biyobelirteçtir. MS hastalarında BOS ve serum örnekleri karşılaştırılması ile tespit edilir. SSS’de bulunan spesifik B hücre klonları tarafından intratekal olarak üretildiği düşünülen, sadece BOS’da bulunan ve serum örneğinde tespit edilmeyen bu lokal IgG’lerin oluşturduğu paterne “oligoklonal bant” adı verilmiştir.¹¹² Günümüzde OKB tespiti için altın standart yöntem izoelektrik fokuslama ile immunblot yöntemidir. Uluslararası konsensüs raporunda BOS ve serum çift örneklerinin analizinde beş sonuç paterni tanımlanmıştır.¹⁰⁸

Tablo 4. Oligoklonal bant tipleri

Tip 1: Normal (Serumda ve BOS’da poliklonal spesifik olmayan IgG mevcuttur, bant oluşturmazlar)
Tip 2: BOS’da oligoklonal IgG bantları mevcuttur, serumda yoktur.
Tip 3: BOS’da oligoklonal IgG bantları mevcuttur, bu bantların bir kısmı serumda da bulunur.
Tip 4: Serumda ve BOS’da aynı oligoklonal IgG bantları mevcuttur.
Tip 5: Serumda ve BOS’da monoklonal IgG bandı mevcuttur.

Tip 1 normal BOS bulgusudur, Tip 2 MS’e özgüdür, Tip 3 MS ve SSS inflamasyonu olan sistemik inflamatuvar hastalıklarda, Tip 4 sistemik inflamatuvar hastalıklarda, Tip 5 ise multiple myelomda, monoklonal gammopatilerde görülür.¹⁰⁸ İmmunelektroforez ve immunblot yöntemleri ile OKB tespiti MS için %95 sensitiftir.^{113,114}

OKB sayısının hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu hipotezi olmakla birlikte bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2024 yılında yayınlanan Taşkiran ve ark. yaptığı çalışmada ise 8 ve üzerinde bant sayısı progresif MS, daha yüksek EDSS ve ilaca düşük yanıt ile ilişkili bulunmuştur.¹¹⁵

BOS’da OKB tespit edilmemesi ise MS’i dışlamaz, özellikle erken dönemde ve çocuklarda beklenen bir durumdur.¹¹⁶

2.1.8.1.2. İmmunglobulin indeksi

BOS IgG’nin kantitatif analizi için farklı yöntemler olsa da en pratik olan ve sıklıkla kullanılan yöntem ‘IgG indeksi’dir. IgG indeksi, kısa sürede sonuç vermesi ve görece az maliyetli olması nedeni ile klinik pratikte fayda sağlar.¹¹⁷ IgG indeksi hesaplanırken, IgG ve albümin değerlerinin karşılaştırması ile IgG düzeyinde bireysel farklılık ve KBB fonksiyon bozukluğunun etkisi azaltılır.¹¹⁸

IgG indeksi, (BOS IgG/Serum IgG)/(BOS albümin/Serum albümin) şeklinde hesaplanır. IgG indeks değeri çalışılan laboratuvara göre farklılık gösterebilmekle birlikte, genelde 0,6-0,7'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Çalışmalar IgG indeks yüksekliğinin MS tanısını çok kuvvetli bir şekilde desteklediğini ayrıca OKB pozitifliğinin tanısal gücünü artırdığını göstermektedir.¹¹⁷

2.1.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG tanı, ayırıcı tanı ve takipte önemli yeri olan, sensitivitesi yüksek bir paraklinik yöntemdir. McDonald tanı kriterlerine göre, MRG'de tipik MS lezyonlarının sayısı, büyüklüğü ve yerleşimi değerlendirilerek tanı desteklenir. Konvansiyonel MR sekansları; dual eko, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülemeler ile MS'de erken tanıya olanak sağlamakta, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıt konusunda önemli bilgiler vermektedir.^{119,120} 1980'li yıllardan bu yana birçok MRG kriterleri (Fazekas, Barkhof gibi) yayınlanmıştır.¹²¹ Uluslararası MS toplulukları tarafından MRG kriterleri ve protokolleri belirlenmiştir. Bu protokollere göre MS tanı, prognoz ve takibinde kullanılan MRG'nin aynı cihazda, aynı protokolle yapılması, en az 1,5 tesla cihazda yeterli çözünürlükte (en az 1 mm x 1 mm pixel), ≤ 3 mm kesit kalınlığı olması, kesitler arasında boşluk olmaması gerekmektedir.^{122,123} Uluslararası toplumların 2021 yılındaki ortak raporunda ilk tanı sırasında tüm hastalara kontrastlı beyin MRG ve daha önce yapılmadıysa spinal MRG yapılması, tedavi başladıktan 3 ay sonra kontrastsız beyin MRG ve ardından kontrastsız MRG ile yıllık takip önerilmektedir.¹²⁴

MS tanısında MRG'de mekanda yayılım için, beş bölgenin en az ikisinde belirtilen sayılarda lezyon gösterilmesi gerekir.¹²⁵

- ≥ 3 periventriküler lezyon
- ≥ 1 infratentorial lezyon
- ≥ 1 spinal kord lezyonu
- ≥ 1 optik sinir lezyonu
- ≥ 1 kortikal/jukstakortikal lezyon

2017 revize McDonald kriterlerine göre, KİS hastalarında MRG, klinikteki zamanda ve mekanda yayılım yerine geçebilmektedir. Bu kriterlere göre MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan lezyonların

birlikte olması veya takipte yeni MRG’de yeni T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyon olmasıdır. MRG’de mekanda yayılım; bir veya daha fazla sayıda karakteristik MS lezyonunun, 4 alanın (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) en az 2’sinde bulunmasıdır.⁴

2.1.8.3. Uyarılmış potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller (UP) periferik duyu organının çevresel uyarımı sonucu SSS’de oluşan elektriksel sinyallerdir. UP ölçüm testleri ile seçilen yolağın periferden SSS’e iletimi nicel olarak tanımlanır. Görsel UP, Somatosensoryel UP, Beyin sapı UP, Motor UP olmak üzere dört UP testi vardır. MS tanısında klinik ve subklinik lezyonları tespit edebilmesi nedeni ile radyolojik yöntemlerin gelişmesi öncesinde sık kullanılan bir paraklinik yöntemdi.¹²⁶⁻¹²⁸

2.1.8.4. Optik koherans tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), yakın kızılötesi ışığı kullanarak retina gibi dokuların yüksek çözünürlüklü, kesitsel veya üç boyutlu görüntülerini oluşturan bir görüntüleme tekniğidir. OKT ile retinal sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığı ve gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlıkları ölçülebilmektedir. OKT, invaziv olmaması, hızlı uygulanabilir, nispeten ucuz olması sayesinde klinik pratikte sık kullanılır.¹²⁹ MS hastalarında RSLT ve GHİPT kalınlığında azalma gözlenmektedir ancak retinal tabakalarda incelme bulgusu MS’e spesifik değildir. İncelmenin şiddeti, dağılımı ayırıcı tanıya olanak sağlar.¹³⁰ Ayrıca OKT, MS hastalarında prognozu belirlemede ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. OKT ölçümleri ile hastalık progresyonu ve beyin atrofisi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.¹³¹

2.1.8.5. Multipl Sklerozda Diğer Biyobelirteçler

1998 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), biyobelirteç tanımını “normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik” olarak yapmıştır.¹³² MS’de biyobelirteç çalışmalarında güncel hedefler, MS riski taşıyan kişileri tayin eden, tanı

konmasını sağlayan, prognozu, hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını öngören moleküller geliştirmektedir.¹³³

2.1.8.5.1. Nörofilamentler

Nörofilament (Nf), nöronlarda hücre iskeletini oluşturan majör proteinlerindendir ve aksonlarda yüksek miktarda bulunur, aksonların şeklini ve büyüklüğünü korur. SSS’de nörofilamentler 4 alt üniteden oluşur; Nf hafif zincir (NfL), Nf orta zincir(NfM), Nf ağır zincir (NfH) üçlüsü ve alfa interneksin.¹³⁴ SSS’de akson hasarı olduğunda Nf’ler hücre içinden, ekstraselüler alana geçerek BOS’a sızar ve periferik kana geçer, sonuçta aksonal hasarı ve nörodejenerasyon göstergesi olarak birçok nörolojik hastalıkta BOS ve serum Nf düzeyi artabilir.¹³⁵ Çalışmalarda NfL and NfH düzeylerinin hem RRMS hem de progresif MS formlarında yüksek olduğu, atak sırasında en yüksek değerde olduğu, kontrast tutan MR lezyonları ile korele olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte BOS NfL’nin daha özgün ve duyarlı olduğu bilinmektedir.¹³⁶⁻¹³⁸

2.1.8.5.2. Glial fibriler asidik protein

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) astrositlerin hücre iskeletini oluşturan ara filamenttir. Astroglizis sonucu GFAP sentezi hızla artar.¹³⁹ GFAP düzeyi artışının astrosit aktivasyonu, gliozis ve nöronal hasarı gösterdiği ve kronik MS lezyonlarında dominant protein olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁰ 2021 yılında yapılan bir metaanalizde hem RRMS hem PMS’de BOS GFAP düzeyi yüksek olmakla birlikte RRMS’te progresif forma göre daha yüksek olduğu, ayrıca RRMS tanılı atak geçiren hastalarda, BOS GFAP belirgin yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁴¹ Serum GFAP düzeyinin progresif MS’lerde yüksek, RRMS’te sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu gösteren çalışmalar, serum GFAP düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹⁴²⁻¹⁴⁴

2.1.9. Ayırıcı Tanı

MS’nin klinik belirtilerini ve paraklinik bulgularını taklit eden birçok hastalık olduğu için ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır. MS tanısı alan hastaların yaklaşık %5-10’unun yanlış tanı aldığı tahmin edilmektedir. Uluslararası MS Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi tarafından, MS için tanısal yaklaşımlar sunulmuş ve alternatif

tanıları düşündüren klinik ve paraklinik bulgular tanımlanmıştır. Bu bulgular varlığında diğer tanılar gözden geçirilmeli ve 'klinik tabloyu daha iyi açıklayan alternatif bir tanı olmaması' gerektiği maddesi her zaman akılda tutulmalıdır.¹⁴⁵ MS ile büyük ölçüde örtüşen klinik bulgular ile prezente olabilen, SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları olan Nöromyelitis Optika Spektrum hastalığı (NMOSH) ve Myelin Oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalık (MOGAD) ayırıcı tanıda oldukça önemlidir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ MS ayırıcı tanısı oldukça geniş olup özellikle dikkat edilmesi gereken hastalıklar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

Nöromyelitis Optika Spektrum hastalığı (NMOSH)
Myelin Oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalık (MOGAD)
Akut disemine ensefalomyelit (ADEM)
Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit
Steroid yanıtı kronik lenfositik inflamasyon ve pontin perivasküler tutulum (CLIPPERS)
NöroBehçet hastalığı
Sistemik Lupus Eritematozus ve Antifosfolipid sendromu
Sjögren sendromu
Nörosarkoidoz
Enfeksiyöz hastalıklar; Nöroborelyoz, Nörobruselloz, Nörosifiliz, İnsan immun yetmezlik virüs enfeksiyonu
Susac Sendromu
CADASIL/CARASIL
Hereditör spastik paraparezi
Yetişkin başlangıçlı genetik lökodistrofiler

CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarktılar ve lökoensefalopati, CARASIL: Serebral otozomal resesif arteriyopati ile subkortikal enfarktılar ve lökoensefalopati.

2.1.10. Prognoz

MS kompleks bir hastalıktır, semptomlar ve hastalığın seyri kişiler arasında çok farklılık gösterir. KİS olarak seyreden hastalar olduğu gibi, yıllar içinde yatağa bağımlı hale gelen hastalar da mevcuttur. Hastalığın zamansal seyrini, engellilik gelişimini öngörebilecek demografik ve klinik prognostik faktörlerin varlığı tedaviye yön vermek açısından oldukça önemlidir.¹⁴⁸

Erkek cinsiyet, ileri yaşta başlangıç, düşük D vitamini düzeyi, sigara kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen demografik faktörlerdir. Kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilen klinik faktörler ise; yavaş ve ilerleyici başlangıç, serebellar/beyin sapı/spinal başlangıç, ilk atakta tam düzelme olmaması, ilk 2 atak arası kısa süre olması, ilk 2 yılda sık atak varlığı, erken kognitif etkilenme olarak belirtilmiştir. Kadın cinsiyet ve optik nörit atağı ile başlangıç iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte klinik

prognostik faktörler birbirinden bağımsız olmayıp ilişki içindedir.^{87,95,149-153} MRG bulguları da prognoz tayininde önemlidir. Beyin MRG’de T2 lezyon sayısı ile uzun dönem dizabilite arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{154,155} RRMS’de tüm beyin ve gri cevher atrofisi ile uzun dönem dizabilite artışı korelasyon göstermektedir.¹⁵⁶

2.1.11. Tedavi

MS tedavisi; atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi şeklinde gruplanır.

2.1.11.1. Atak tedavisi

MS atak tedavisi, hastanın işlevselliğinde bozulmaya neden olan semptomların olduğu atak varlığında endikedir. Hafif duysal ataklarda atak tedavisi gerekli olmayabilir. Atak tedavisi intravenöz metilprednizolon (İVMP), ACTH, plazmaferez yöntemlerinden oluşur.¹⁵⁷ ACTH tedavisi, MS atak için ilk kullanılan tedavi olmasına karşın, etkisinin geç ortaya çıkması ve pahalı olması nedeni ile günümüzde çok nadiren kullanılmaktadır.¹⁵⁸ Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan tedavi İVMP’dir. Plazmaferez kortikosteroide dirençli olan hastalarda veya ciddi engellilik gelişeceği öngörülen durumlarda tercih edilir.¹⁵⁹

2.1.11.2. Koruyucu tedavi

Günümüzde MS korucu tedavisi atak riskini azaltmayı ve progresyonu geciktirmeyi veya engellemeyi amaçlar. 1993’de İnterferonların kullanılmaya başlanması ile MS’de hastalık modifiye edici tedavi dönemi başlamış ve son yıllarda hızla ilerlemiştir. Hastalık modifiye edici tedaviler immunsupresyon, immunmodulasyon, antiinflamasyon, immun yeniden yapılanma gibi mekanizmalar ile immun sistem üzerine etki ederler.

Tedavi seçimi ve optimal tedavi başlanma zamanı konuları hala tartışmalıdır. MS’de tedaviye başlama, ilk seçenek ilacın seçimi kararı hastanın klinik, nörogörüntüleme, immünolojik ve tüm prognostik verileri birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.⁵ Klinik çalışmalar ve uzun dönem gözlemsel çalışmalar MS

düşündüren ilk demiyelinizan ataktan sonra koruyucu tedavi başlanmasının bir sonraki атаға kadar geçen süreyi uzattığını, ilk 2 yılda MS'e dönüşüm riskini %40-45 azalttığını ve KİS'de koruyucu tedavi erken başlandığında 5-10 yıl sonraki dizabilitenin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında kılavuzlar, KİS olarak tanınan hastalara koruyucu tedavi başlanmasını önermektedir.^{5,160-162}

Tedaviye yüksek etkili veya düşük etkili ilaç ile başlanması kararı halen tartışmalıdır ve farklı stratejiler mevcuttur. Eskalasyon (basamaklı) tedavide ilk basamak ve orta etkili ilaç ile tedaviye başlanması önerilir. İndüksiyon tedavisinde ise immun yeniden yapılanma veya immunsupresyon sağlayan, yüksek etkili ilaçlar ile tedaviye başlanması, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra da daha düşük etkili ilaca geçilmesi önerilir.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından MS tedavisinde onaylanmış, oral, enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanan 15 çeşit HMEİ (interferonlar, glatiramer asetat, dimetilfumarat, teriflunomid, kladribin, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab, mitoksantron, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, siponimod, ublituximab) mevcuttur.¹⁶⁶ Ülkemizde ise ruhsat ve geri ödeme onayı almış, RRMS tedavisinde kullanılan 9 çeşit HMEİ (interferonlar, glatiramer asetat, dimetilfumarat, teriflunomid, kladribin, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab, mitoksantron) mevcuttur. HMEİ'lerin etki mekanizmaları, endikasyonları, uygulanma şekli ve yan etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastalık modifiye edici ilaçlar

	Etki mekanizması	Endikasyon	Uygulama	Yan etkiler
İnterferon Beta (IFNβ1A, IFNβ1B, pegIFNβ1A) ^{167,168}	Th1aktivasyonunda azalma	Kİ , RRMS	SC, IM	Grip benzeri sendrom, enjeksiyon yeri reaksiyonları(sc), karaciğer enzim artışı, baş ağrısı, depresyon
	Antijen sunan hücre inhibisyonu	1.Basamak		
	Supresör T hücre aktivitesi modülasyonu			
Glatiramer Asetat ^{169,170}	KBB adezyon moleküllerinde azalma	RRMS	SC	Enjeksiyon yeri reaksiyonları,enjeksiyon sonrası ani reaksiyon, lipoatrofi
	İmmun yanıtın inflamatuvar Th1'den, antiinflamatuvar Th2 hücre lehine geçışı	1.Basamak		
Teriflunomid ^{171,172}	Antijen sunan hücrelerin inhibisyonu	RRMS	Oral	Baş ağrısı, diyare, karaciğer enzim artışı, saç dökülmesi, lenfopeni, üst solunum yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, periferik nöropati
	Mitokondriyal dihidroorotat dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile primidin sentez inhibisyonu	1.Basamak		
	Hızlı proliferen olan T ve B lenfosit sitotoksitesisi			

Tablo 6'nun devamı

Dimetil fumarat 173,174	Kesin mekanizma bilinmiyor Nükleer faktör like 2 (Nrf2) yolak inhibitörü	RRMS 1.Basamak	Oral	Flushing, karın ağrısı, bulantı,kusma, diyare, karaciğer enzim artışı, lenfopeni, anafilaksi, anjyödem, PML
	Antiinflamatuvar, immunmodulator, nöroprotektif etki			
Fingolimod ¹⁷⁵	Sfingozin-1-fosfat reseptör modulatorü	RRMS	Oral	Üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, baş ağrısı, sırt ağrısı, ilk doz sonrası bradikardi, atiryoventriküler blok, maküler ödem, karaciğer enzim artışı, bazal hücreli kanser, konvülsyon, PML
	Lenfositlerin lenf nodundan çıkışı önleme	2.Basamak		
Siponimod ^{176,177}	Sfingozin-1-fosfat reseptör modulatorü	KİS, RRMS , Aktif SPMS	Oral	Baş ağrısı, hipertansiyon, karaciğer enzim artışı, bulantı, ekstremitelerde ödem ve ağrı, düşmeler, bradikardi, lenfopeni, maküler ödem, konvülsyon, solunum fonksiyonlarında azalma
	Lenfositlerin lenf nodundan çıkışı önleme	1.Basamak		
		TR'de yok		
Ozanimod ¹⁷⁸	Sfingozin-1-fosfat reseptör modulatorü	KİS, RRMS , Aktif SPMS	Oral	Baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, hipertansiyon, karaciğer enzim artışı, lenfopeni, maküler ödem
	Lenfositlerin lenf nodundan çıkışı önleme	1.Basamak		
		TR'de yok		
Natalizumab ¹⁷⁹	α 4 β 1 integrin monoklonal antikoru	RRMS	İV	Baş ağrısı, enfeksiyonlar (üriner sistem, alt solunum yolu), alerjik reaksiyonlar, karaciğer enzim artışı, PML, Nötralizan antikoru oluşumu
	α 4 β 1 integrine bağlanarak lökosit adezyonunu ve SSS'e geçişini engeller	2.Basamak		
Okrelizumab 180,181	CD20 monoklonal antikoru	RRMS 2.basamak	İV	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar (oral herpes, üst solunum yolu, üriner sistem), Hepatit B reaktivasyonu, malignite, PML
	Pre-B ve Matur B lenfositlerde kompleman ve antikoru aracılı sitotoksiste	PMS 1.Basamak		
Ofatumumab ¹⁸²	CD20 monoklonal antikoru	RRMS	SC	Enfeksiyonlar (üst solunum yolu, üriner sistem enfeksiyonu), baş ağrısı, lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları
	Pre-B ve Matur B lenfositlerde kompleman ve antikoru aracılı sitotoksiste	2. basamak		
Kladribin ¹⁸³	Kesin mekanizma bilinmiyor	TR'de yok RRMS, aktif SPMS	Oral	Üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, lenfopeni, bulantı, pansitopeni, herpes enfeksiyonu, malignite
	Sentetik pürin nükleozid analogu	2.basamak		
	Adenozin deaminaz inhibe ederek DNA sentez inhibisyonu ile T ve B lenfosit sitotoksitesisi			
Alemtuzumab ¹⁸⁴	CD52 humanize monoklonal antikoru	RRMS	İV	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar (herpes, üst solunum yolu, üriner sistem), sekonder otoimmün hastalıklar, malignite, inme
	T ve B lenfosit, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerde makrofaj kompleman ve antikoru aracılı sitotoksiste	(2 veya 3 ilaca yanıtız ise)		
Mitoksantron ¹⁸⁵	Antineoplastik, immunsupresif, immunmodulator	Agresif seyirli RRMS SPMS Aktif PMS	İV	Bulantı, alopesi, menstrual düzensizlik, kardiyak toksisite, enfeksiyonlar (üst solunum yolu, üriner sistem, stomatit), akut lösemi
	T,B hücre ve makrofaj proliferasyon inhibisyonu	2. Basamak		
	IFNgama, TNFalfa, IL-2 sekresyonu azaltma			
	DNA sentez ve tamirini engelleme			

SC: Subkutan; IM: İntramusküler; IV: İntravenöz; RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz; SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz; PMS: Progresif Multipl Skleroz; PML: Progresif Multifokal Lökensefalopati

2.1.11.2.1. Fingolimod

Fingolimod, FDA tarafından 2010 yılında, RRMS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış ilk oral tedavidir.¹⁸⁶ Ülkemizde Nisan 2011’de, en az 1 yıl süre ile birinci basamak tedavi olarak sınıflandırılan interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid veya dimetil fumarat kullanmış ve yeterli yanıt alınamayan RRMS hastalarında ikinci basamak tedavi olarak veya başlangıçta yüksek hastalık aktivitesi olan RRMS hastalarında özel izinle ilk seçenek ilaç olarak kullanım onayı almıştır.¹⁸⁷

Fingolimodun keşfi, 1996 yılında, *Ascomycetes* mantar sınıfından *Isarii sinclarii* mantarı kültürlerinden izole edilen immunsupresif etkili ‘myrocin’ metabolitinin kimyasal modifikasyonu ile olmuştur. *Myrocin* toksisitesini azaltmak için yapılan modifikasyonlar sonucunda fingolimod (orijinal adı FTY720) elde edilmiş ve ilk olarak organ transplantasyonu tedavisinde kullanım için onay almıştır.¹⁸⁸

Fingolimod, endojen sfingozinin yapısal analogudur ve sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör agonistidir. S1P reseptörleri, SSS hücreleri, endotel hücreleri, lenfositler, düz kas ve kalp kası hücreleri gibi çok çeşitli hücrelerde yaygın olarak bulunur. S1P reseptörünün beş alt tipi vardır, fingolimod dört tanesi üzerinden etki eder ve S1P1’e yüksek afinite ile bağlanır. S1P1 lenfositlerin lenfoid dokudan çıkışını regüle ederek immun sistemde önemli rol oynar. Fingolimodun esas fonksiyonu, lenfositlerdeki S1P1 modülasyonu ile T lenfositlerin lenfoid dokudan çıkışını engellemek ve böylece SSS’e otoreaktif T lenfosit girişini engellemektir. RRMS’de Fingolimodun terapötik etkinliği çok sayıda faz 2 ve faz 3 çalışmaları ile gösterilmiştir.¹⁸⁹ FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS Fingolimod’un etkinliğini gösteren çok merkezli, randomize kontrollü faz 3 çalışmalardır (Tablo 7).¹⁹⁰⁻¹⁹²

Tablo 7. FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS çalışmaları

	FREEDOMS	FREEDOMS II	TRANSFORMS
Çalışma methodu	Çok merkezli, randomize Çift kör, plasebo kontrol 24 ay süreli	Çok merkezli, randomize Çift kör, plasebo kontrol 24 ay süreli	Randomize Çift kör 12 ay süreli
Çalışma grupları	Fingolimod 1.25 mg/g Fingolimod 0.5 mg/g Plasebo	Fingolimod 1.25 mg/g Fingolimod 0.5 mg/g Plasebo	Fingolimod 1.25 mg/g Fingolimod 0.5 mg/g IFNβ1a30mcg/hafta

Tablo 9'un devamı

Klinik sonuçlar	Fingolimod grubunda - Yıllık atak sayısında %54 oranında azalma (p < 0.001) - Ataksız hasta oranı daha yüksek (p<0,05) - Engellilik artışı daha az (p < 0.001)	Fingolimod grubunda - Yıllık atak sayısında %48 oranında azalma (p <0.001) - Ataksız hasta oranı daha yüksek (p <0.001) - Gruplar arasında engellilik artışı açısından anlamlı farklılık yok	Fingolimod grubunda - Yıllık atak sayısında azalma (p <0.001) - Ataksız hasta oranı daha yüksek (p <0.001) - Gruplar arasında engellilik artışı açısından anlamlı farklılık yok
MRG sonuçları	Fingolimod ile; - T1 kontrast tutan lezyon sayısı %79 azalma (p < 0.001) - Yeni/büyüyen T2 lezyon sayısında % 74 azalma (p < 0.001) - Beyin hacim kaybı %36 daha az (p < 0.001)	Fingolimod ile; - T1 kontrast tutan lezyon ve/veya yeni/büyüyen T2 lezyon oranı daha düşük (p < 0.001) - Beyin hacim kaybı daha az (p < 0.001)	Fingolimod ile; - T1 kontrast tutan lezyon ve/veya yeni/büyüyen T2 lezyon oranı daha düşük (p < 0.001) - Beyin hacim kaybı daha az (p < 0.001)
Sonuç	- Fingolimod grubu atak, engellilik artışı ve MRG aktivitesi açısından plaseboda üstün bulunmuştur. - Fingolimod dozları arasında etkinlik farkı bulunmamış ancak 0.5 mg/gün dozunda daha az yan etki ortaya çıkmıştır.	FREEDOMS çalışması ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup, engellilik artışı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.	- Fingolimod grubu ataksızlık ve MRG aktivitesi açısından daha üstün bulunmuştur. - Engellilik artışı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

TRANSFORMS'un 4.5 yıllık uzatılmış çalışmasında en başından beri fingolimod alan grupta, İnterferondan fingolimoda geçilen gruba göre yıllık atak oranı daha düşük saptanmıştır. İnterferondan fingolimoda geçen grupta, fingolimoda geçtikten sonra yıllık atak oranının 0.4'den 0.2'ye düştüğü saptanmıştır.¹⁹³

Gerçek yaşam çalışmalarında da Fingolimod'un etkinlik ve güvenirliliği gösterilmiştir. PANGAEA çalışması Almanya'da 4229 MS hastasında yapılmış, pazarlama sonrası, uzun vadeli güvenlik ve etkililik çalışmasıdır. Bu çalışmada 5 yıllık takip boyunca hastaların %87.38'i fingolimod tedavisine devam etmiş, 5 yıl boyunca MS atak sayısı giderek azalmış (1.79 → 0.265), % 82.4 hasta 5 yıl boyunca atak geçirmemiştir.¹⁹⁴

LONGTERMS çalışması ise 14 yıl boyunca fingolimod 0.5 mg/gün tedavi alan hastalarında yapılan çok merkezli, açık etiketli bir çalışmadır. Hastaların %85.2'si çalışmayı tamamlamış, %5.5'i yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. 10 yıl sonunda hastaların %45.5'inin ataksız olduğu, %68.1'inde dizabilite artışı olmadığı bildirilmiştir. MRG verilerine bakıldığında ise yeni/büyüyen T2 lezyon

sayısının giderek azaldığı, T1 hipointens lezyonların ilk 2 yılda arttığı ve sonrasında stabil kaldığı saptanmıştır.¹⁹⁵

Çalışmalar fingolimodun genel olarak iyi tolere edildiğini, yan etkilerin genelde hafif veya orta şiddette olduğunu ve yönetilebilir olduğunu göstermiştir. Faz 3 çalışmaları ve gerçek yaşam çalışmalarına göre fingolimod tedavisi ile sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, hipertansiyon, lenfopeni, yorgunluk, sırt ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu, diyare, depresyon, karaciğer enzim yüksekliği, herpes zoster enfeksiyonudur. LONGTERMS çalışmasında yan etki nedeni ile tedaviye devam edemeyen hastalarda (%5.5) en sık bildirilen yan etkiler lenfopeni, hepatik enzim yüksekliği ve bazal hücreli karsinomdur.^{175,196}

Kan dolaşımındaki lenfosit sayısında azalma fingolimodun beklenen farmakodinamik etkisidir ve terapötik etkinliğini yansıttığı düşünülmektedir.¹⁹⁷ Lenfopeni genelde asemptomatiktir, çalışmalar düşük lenfosit sayısı ile enfeksiyon riski arasında ilişki olmadığını göstermektedir.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Ayrıca lenfosit sayısına değil lenfositlerin dağılımına etki ettikleri için lenfopeni geri dönüşlüdür, tedavinin kesilmesi ile 6 hafta içinde normal değerine dönmesi beklenir. Lenfosit düzeyi 200 hücre/μl'den düşük ise fırsatçı enfeksiyon özellikle Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML), riski artışı nedeni ile tedaviye ara verilmesi gerekir.^{190,191,200}

Klinik çalışmalarda sıklıkla fingolimod tedavisi başlangıcında, 4.-5. saatte maksimum olan, geçici, doz bağımlı ve genellikle asemptomatik bradikardi bildirilmiştir.²⁰¹ Kardiyak yan etkilerin nedeni S1P reseptörlerinden S1P1, S1P2, S1P3'ün kardiyak sistemde özellikle atrial myozitlerde, sinoatrial ve atriyoventriküler (AV) nodda yaygın olarak bulunmasıdır.²⁰² Fingolimodun AV iletiyi yavaşlattığı bilinmektedir, FREEDOMS ve TRANSFORMS çalışmalarında 1. derece AV blok bildirilmiştir. Bu nedenle ilk doz fingolimod alımı sonrası hastaların en az altı saat boyunca saatlik nabız ve kan basıncı ölçümleri ile takip edilmesi, dozdan önce ve takip sonunda elektrokardiyogram görülmesi gerekmektedir.²⁰³ Fingolimod tedavisi boyunca, reseptörlerde tolerans gelişmesi sonucunda, bradikardi ve AV blok sıklığı azalmaktadır.^{190,191}

Fingolimodun vasküler tonus, kan basıncı üzerine etkisi karmaşıktır. Vasküler düz kas hücresindeki S1P1 reseptörü ile vazokonstriksiyona neden olur, endotelial S1P3'e etki ederek nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur.^{204,205}

Fingolimod ilk doz sonrası kan basıncında hafif düşme görülebilmektedir. Ancak tedavinin devamında 2 ay içinde kan basıncında çok az artış görülmekte ve sonrasında stabil olmaktadır.²⁰⁶

Fingolimod tedavisi ile ortaya çıkan bir diğer yan etki makula ödemidir. FREEDOMS ve TRANSFORMS çalışmalarında fingolimod ile makula ödemi tedavinin ilk 3 ila 4 ayında görülmüştür ve tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü olmuştur. Diyabetes Mellitus, üveit öyküsü, 40 yaş üzerinde makula ödem gelişme riski arttığı bilinmektedir.²⁰⁷

Klinik çalışmalarda fingolimod alan hastalarda, bazal hücreli karsinom, meme kanseri, melanom, lenfoma gibi çeşitli kanserler bildirilmiştir ancak fingolimod alan hastalarda kanser riski artışı kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte tüm faz 3 çalışmalar fingolimod tedavisi alan hastalarda bazal hücreli karsinom insidans artışı göstermektedir.^{206,208}

PML, polyomavirus ailesinden John Cunningham virüsünün (JCV) fırsatçı enfeksiyonu kaynaklı, SSS'nin nadir ancak ölümcül seyreden hastalığıdır. MS hastalarında ilaç kaynaklı PML, özellikle Natalizumab ile ilişkilendirilmiştir, ancak fingolimod, dimetilfumarat, rituksimab, okrelizumab, alemtuzumab kullanımı sırasında PML vakaları bildirilmiştir.²⁰⁹ 2020 yılı güncel verilerine göre Fingolimod tedavisi sırasında 37 tane doğrulanmış PML vakası mevcuttur, bunlardan 17'sinin daha önceki Natalizumab tedavisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²¹⁰ 2023 yılında yapılan sistematik derlemeye göre Fingolimod alan MS hastalarında PML riski 1000'de 0,1'dir ve görülme zamanı ortalama 44,5 aydır.²⁰⁹

HMEİ'lerin immun sistemi baskılayıcı etkileri, tedavi kesildikten sonra hastalığın yeniden şiddetli aktivasyonuna yani 'rebound' gelişimine neden olabilir. Rebound, tedavinin kesilmesi ile, tedavi öncesi hastalık aktivitesine kıyasla beklenmeyen çok daha şiddetli şekilde hastalığın aktive olmasıdır.²¹¹ Özellikle natalizumab tedavisi kesilmesi sonrası radyolojik aktivasyon sık görülmektedir.²¹² Fingolimod kesilmesi sonrası da çok sayıda klinik ve/veya radyolojik aktivasyon vakası bildirilmiştir. Mekanizması net bilinmemekle birlikte lenfositlerin lenfoid dokulardan hızlı bir şekilde SSS'e geçişi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²¹³⁻²¹⁸

Klinik çalışmalar sonucunda Fingolimodun etkin ve güvenli dozu 0.5 mg/gün olarak belirlenmiştir.²⁰⁰

Fingolimod tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve total bilirubin ölçümü, varicella zoster antikor testi, EKG, oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri 6 ay boyunca belli aralıklarla izlenmeli, 3-4 ay sonra oftalmolojik muayene tekrarlanmalıdır.²¹⁹

2.1.11.2.2. Okrelizumab

Okrelizumab, 2017 yılında FDA tarafından RRMS ve PPMS hastalarında kullanım için onaylanmış anti CD20 monoklonal antikorudur.²²⁰ Türkiye’de 2018 yılında, en az 1 yıl süre ile birinci basamak tedavilerinden birini (interferonlar, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat) kullanmış ve yeterli yanıt alınamayan RRMS hastalarında ikinci basamak, PPMS hastalarında birinci basamak tedavi olarak geri ödeme kapsamına alınmıştır.²²¹

MS patogeneğinde B hücreler, otoantikor üretimi, antijen sunumu, patojenik sitokin üretimi gibi farklı mekanizmalar ile önemli rol oynamaktadır.²²² B hücrelerinin MS patogeneğine etkisinin anlaşılması ile B lenfositleri hedef olan tedavi çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak 2008’de Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar ile, anti CD20 kimerik monoklonal antikor ‘Rituksimab’ tedavisinin RRMS hastalarında plaseboya üstünlüğü ve güvenilirliği gösterilmiştir.^{223,224} CD20 proteini, pre-B hücre aşamasından itibaren immatur ve matur B hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir, ancak prekürsör B hücre ve diferansiye plazma hücrelerinde bulunmaz.²²⁵ Bu nedenle, CD20’ye karşı monoklonal antikorlar, dolaşımdaki immatur B ve matur B hücrelerini azaltır, ancak CD20-negatif plazma hücrelerini etkilemez. MS tedavisinde kullanılan anti CD20 monoklonal antikorları; rituksimab, okrelizumab, ublituksimab ve ofatumumabdır.

Okrelizumab, rekombinan, humanize monoklonal anti CD20 antikorudur. CD20’ye bağlandıktan sonra apoptoz, antikor aracılı hücrel sitotoksiste, antikor aracılı fagositoz ve kompleman aracılı sitotoksiste ile B hücrelerini azaltır, seçici olarak CD20 pozitif B hücreleri etkilediği için B hücrelerinin yeniden yapılanmasını bozmaz ve mevcut humoral bağışıklığı etkilemez.²²⁶

İlk olarak bir faz 2 çalışma ile RRMS hastalarında, 600 mg ve 2000 mg okrelizumab ile IFNBeta1a ve plasebo grupları arasında etkinlik karşılaştırılması yapılmış ve her iki dozun da interferondan daha etkili olduğu saptanmıştır, ancak 2000

mg ile fazla yan etki olması nedeni ile etkin ve güvenilir doz 600 mg olarak kabul edilmiştir.²²⁷ OPERA I,II ve ORATORIO Okrelizumab'ın etkinliğini gösteren çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalardır (Tablo 8).^{180,181}

Tablo 8. OPERA I-II, ORATORIO çalışmaları

	OPERA I ve OPERA II	ORATORIO
Çalışma methodu	Çok merkezli, randomize Çift kör 96 hafta süreli	Çok merkezli, randomize Çift kör, plasebo kontrollü 3 yıl süreli, PPMS
Çalışma grupları	Okrelizumab 600 mg IFN β -1a 44 μ g/haftada 3	Okrelizumab 600 mg Plasebo
Klinik sonuçlar	Okrelizumab grubunda - Yıllık atak sayısı %46 ve %47 oranında daha az (p < 0.001) - Engellilik artışı %40 oranında daha düşük (p < 0.001) - OPERA I'de engellilikte azalma (p=0.01)	Okrelizumab grubunda 24.haftada engellilik artışı %25 daha düşük (p=0.04)
MRG sonuçları	Okrelizumab grubunda; T1 kontrast tutan lezyon ve/veya yeni/büyüyen T2 lezyon sayısı daha düşük (sırası ile %94 ve %95) (p < 0.001)	Okrelizumab grubunda; - Toplam T2 lezyon volümünde azalma (p < 0.001) - Yeni/büyüyen T2 lezyon sayısı daha düşük (p < 0.001) - Beyin hacim kaybı daha az (p < 0.001)
Sonuç	Okrelizumab grubu atak, engellilik artışı ve MRG aktivitesi açısından daha üstün bulunmuştur.	Okrelizumab grubu engellilik artışı ve MRG bulguları açısından daha üstün bulunmuştur.

OPERA I ve II çalışmalarının açık etiketli, uzatılmış çalışması ile Okrelizumab tedavisinin 5 yıllık uzun dönem etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın başından itibaren Okrelizumab alan grupta, IFN'dan okrelizumaba geçen gruba göre dizabilite artış (sırası ile %16.1, %21.3) ve total beyin hacmi kaybı anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Yan etkiler ise önceki çalışmalar ile uyumlu olup, uzun süreli tedaviyle yeni yan etkiler bildirilmemiştir.²²⁸

Okrelizumab etkinliği ve güvenirliliği gösteren çok sayıda gerçek yaşam çalışması vardır. Moltaban ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan bir sistemik analizde 52 gerçek yaşam çalışması değerlendirilmiştir. Bu analizde Okrelizumab tedavisi başladıktan sonra klinik atak yaşayan hastaların oranı %20'den düşük tespit edilmiştir.²²⁹ Analize dahil olan iki çalışmada Okrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası Beyin MRG değerlendirilmiştir. Rojas ve ark. tarafından yapılan çalışmada, RRMS hastalarında Okrelizumab tedavisinden 1 yıl sonra, T2 lezyon sayısında istatistiksel

olarak anlamlı bir azalma bildirilmiştir.²³⁰ Sempere ve ark., yaptığı çalışmada ise Okrelizumab tedavisinden 6 ay sonra, kontrast tutan T1 lezyon sayısında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir.²³¹

Okrelizumab tedavisine başlamadan önce güvenlik izlem formu doldurulmalıdır, ayrıca dahiliye, göğüs hastalıkları veya enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı alınması gereklidir. Okrelizumab aktif hepatit B enfeksiyonu olanlarda kontrendikedir bu nedenle tedavi öncesinde Hepatit B virüs taraması yapılmalıdır. Ayrıca serum immunglobulin düzeyinde azalmaya neden olabileceği için öncesinde düzeyleri ölçülmelidir. Canlı aşılardan en az 4 hafta önce, canlı olmayan aşılardan en az 2 hafta önce yapılmış olmalıdır. Her infüzyon kürü öncesinde aktif enfeksiyon varlığı açısından hasta değerlendirilmeli, aktif enfeksiyon varlığında kür ertelenmelidir. Okrelizumab intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Tedavi şeması şu şekildedir; ilk 600 mg infüzyon kürü 15 gün ara ile iki ayrı 300 mg olarak verilir, daha sonraki kürler 24 hafta ara ile tek seferde 600 mg infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyon sırasında ve sonrası 1 saat süresince infüzyon ilişkili reaksiyon açısından hasta gözlenmelidir.²²⁰

Klinik çalışmalar Okrelizumab'ın iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. OPERA çalışmaları ortak analizinde toplam yan etki sıklığı Okrelizumab ve IFNBeta1a grubunda benzer saptanmıştır. Ayrıca ciddi yan etki görülme ve yan etki nedeni ile ilacın kesilmesi Okrelizumab grubunda (sırasıyla %7 ve %3.5) IFNBeta1a grubuna göre (sırasıyla %8.8 ve %6) daha düşük oranda bildirilmiştir.^{180,181}

Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen en sık yan etkilerden biri infüzyon ilişkili reaksiyonlardır. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (İRR), infüzyon sırasında veya infüzyon sonrası ilk 24 saat içinde görülebilen, hafif semptomlardan hayatı tehdit edici, ölümcül şiddete kadar olabilen çeşitli semptomlardır ve monoklonal antikor tedavileri ile sık görülebilmektedir.²³² Altta yatan patolojik mekanizma olarak aşırı sitokin salınım sendromu, hipersensitivite reaksiyonu gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür.²³³ Klinik çalışmalarda Okrelizumab tedavisi ile görülen İRR semptomlarının %90'dan fazlası kaşıntı, flushing, döküntü, baş ağrısı, ateş, boğazda kaşıntı hissi gibi hafif semptomlardır. Nadiren bronkospazm, OT uzaması, bilinç bozukluğu gibi ciddi semptomlar bildirilmiştir. Potansiyel İRR gelişimini önlemek için, her Okrelizumab infüzyonundan 30 dakika önce tüm hastalara mutlaka 100 mg İVMP veya eşdeğeri, opsiyonel olarak antipiretik ve antihistaminik uygulanması önerilir.^{227,232}

Klinik çalışmalarda Okrelizumab tedavisi alanlarda en sık bildirilen diğer bir yan etki üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlardır. Okrelizumab ile ciddi enfeksiyon riskinde artış arasında ilişki bulunmamıştır, ciddi enfeksiyon sıklığı OPERA çalışmalarında Okrelizumab grubunda %1.3 iken IFNBeta1a grubunda %2.9, ORATORIO çalışmasında Okrelizumab grubunda %6.2 iken plasebo grubunda %5.9 saptanmıştır. Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda sıklığı artan bir enfeksiyon da herpes virüs enfeksiyonlarıdır. Özellikle oral herpes Okrelizumab grubunda (%2.3) plasebo grubuna (%0.4) göre yüksektir.^{180,181}

Ağustos 2023 yılı itibari ile klinik çalışmalar ve gerçek yaşam çalışmalarına göre, dünya genelinde 300.000'den fazla Ocrelizumab tedavisi alan hasta grubunun içinde 14 PML vakası bildirilmiştir. Ancak, bunların 11 tanesi daha önceki kullanmış oldukları HMEİ ile ilişkilendirilmiştir.²³⁴

Faz 2 klinik ve uzatma çalışmalarında Okrelizumab tedavisi ile malignite artışı bildirilmemiştir.²³⁵ Ancak OPERA çalışmalarında Okrelizumab grubunda 4 hastada (%0.4), IFNBeta1a grubunda 2 hastada (%0.2) kanser geliştiği belirlenmiştir. Okrelizumab grubundaki 4 hastanın 2'sinde invaziv duktal karsinom, diğerlerinde renal hücreli karsinom ve malign melanom gelişmiştir. ORATORIO çalışmasında ise Okrelizumab grubunda 11 hastada (%2.3), plasebo grubunda 2 hastada (%0.8) kanser geliştiği bildirilmiştir, okrelizumab alan 11 hastanın 4'ünde meme kanseri saptanmıştır. Bu veriler neticesinde Okrelizumab tedavisinde meme kanserinde risk artışı konusunda endişeler doğmuştur.^{180,181} Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası veriler sonucunda Okrelizumab tedavisinde, normal popülasyona göre meme kanseri insidansı artışı belirlenmemiştir ancak tedavi alan tüm hastalara standart meme kanseri taraması uygulanması önerilmektedir.^{236,237}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgular

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar polikliniğinde takip edilen, 2017 McDonald Kriterleri'ne göre *Relapsing Remitting* Multipl Skleroz tanısı olan, toplam 174 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; olguların 18 yaş ve üzerinde olması, Fingolimod veya Okrelizumab tedavilerinden birini en az 1 yıl süre ile kullanması, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) değeri 0-6 olması olarak belirlendi. Primer progresif MS tanısı, Sekonder progresif MS tanısı olan, ciddi sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca Fingolimod grubunda daha önce Okrelizumab kullanımı olan, Okrelizumab grubunda ise daha önce Fingolimod kullanımı olan olgular dışlandı.

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen olgular, Ekim 2010 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Fingolimod veya Okrelizumab tedavisi başlanan hastaların arşiv ve elektronik dosyaları incelenerek retrospektif olarak belirlendi. Veriler, hasta dosyalarından retrospektif olarak ve bazı hastaların klinik takipleri sürecinde prospektif olarak elde edildi. Fingolimod grubunda 39, Okrelizumab grubunda 45 hasta propektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları, hastalık süreleri, daha önce kullandıkları hastalık modifiye edici ilaçlar, tedavi öncesi son 1 yıldaki atak sayısı, tedavi başlangıcındaki EDSS değeri, tedavi öncesi MRG aktivitesi belirlendi.

Hastalık süresi, ilk atak tarihinden bahsi geçen tedavilerin başlanmasına kadar geçen süre (ay) olarak hesaplandı.

Atak, nörolojik muayeneye göre EDSS değerinde en az yarım puan artışa neden olan ya da 2 fonksiyonda 1 puan artış ya da 1 fonksiyonda 2 puan artışa neden olan, kötüleşen/yeni gelişen/tekrar eden semptomların en az 24 saat sürdüğü ve atak tedavisi gerektiren durum olarak tanındı.

EDSS değeri, hastaların dosya bilgilerinden elde edildi ve herhangi bir ataktan sonraki 30 gün içinde belirlenen EDSS değeri dikkate alınmadı.

Tedaviye başlamadan önceki 3 ay içinde çekilen MRG'ler retrospektif olarak, radyoloji raporundan bağımsız değerlendirildi. MRG'de kontrast tutan lezyon varlığı ve/veya yeni gelişen ve/veya büyüyen T2 hiperintens lezyon varlığı olması MRG aktivitesi olarak kabul edildi. Yeni ve/veya büyüyen lezyon varlığı var olan bir önceki MRG ile karşılaştırılarak saptandı.

Olguların Fingolimod veya Okrelizumab başlandıktan sonraki 1 yıllık ve 2 yıllık tedavi süreci incelendi.

Her iki tedavi grubunda yıllık atak oranı, ataksız hasta oranı ve ilk atağa kadar geçen süre belirlendi. Belirtilen izlem süreleri içinde atak varlığı, atak varsa sayısı ve gerçekleşme tarihi tespit edildi. 1.yılda ve 2.yılda atak varlığı birbirinden bağımsız değerlendirildi. Yıllık atak oranı, 1.yıl ve 2.yıl sonundaki toplam atak sayısının yıla oranı şeklinde hesaplandı.

Ayrıca her iki tedavi grubunda izlem süresi içinde engellilik artışı değerlendirildi. Engellilik artışı 1.yıl ve 2.yıldaki EDSS değerine göre belirlendi. Ataktan bağımsız olarak, bazal EDSS değeri '0' olanlarda 1,5 puan artış olması, bazal EDSS '1 ve 5.5' aralığında olanlarda 1 puan artış olması, bazal EDSS '6' ve üzeri olanlarda yarım puan artış olması engellilik artışı olarak değerlendirildi. Ayrıca 1.yıl ve 2.yıldaki EDSS değerlerinin, bazal EDSS'ye göre değişimi hesaplandı.

Tedavi sonrası 1.yıl (± 2 ay) ve 2.yıl (± 2 ay) sonunda çekilen MRG'ler incelendi. Tedavi öncesi ile benzer şekilde, kontrast tutan lezyon varlığı ve/veya yeni gelişen ve/veya büyüyen T2 hiperintens lezyon varlığı MRG aktivitesi olarak belirlendi. MRG değerlendirmesi, radyoloji raporundan bağımsız olarak tarafımızca yapıldı.

3.3. Çalışmanın Hedefleri

Çalışmanın birincil hedefi, yıllık atak oranı, ataksız hasta oranı ve ilk atağa kadar geçen süre açısından, iki tedavi grubunu karşılaştırmaktır.

İkincil hedef ise; engellilik artışı ve MRG aktivitesi açısından iki tedavi grubu arasında fark olup olmadığını araştırmak olarak belirlendi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson-Ki Kare Testi, Yates Düzeltmesi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Gruplara göre normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler T Testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması retrospektif ve gözlemsel olarak planlandı ve 3 Haziran 2022 tarihli ve 123 sayılı toplantısında alınan 13 numaralı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya Fingolimod tedavi grubunda 89 hasta, Okrelizumab tedavi grubunda 85 hasta olmak üzere 174 hasta dahil edildi. Her iki tedavi grubunda kadın cinsiyet oranı daha yüksekti ancak Okrelizumab grubunda erkek cinsiyet oranı, Fingolimod grubuna göre daha fazlaydı ($p=0,005$). Tedavi grupları arasında hastalık süresi ortalama değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,007$). Okrelizumab grubundaki hastalar, Fingolimod grubundaki hastalar göre daha uzun hastalık süresine sahipti. Tedavi öncesi son 1 yıldaki atak sayısı ortalama değeri, Fingolimod grubunda Okrelizumab grubuna göre daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi öncesi EDSS ortalama değeri, Okrelizumab grubunda Fingolimod grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Her iki tedavi grubunda hastaların çoğunluğunda tedavi öncesinde MRG aktivitesi mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Tedavi Grubu		Total n: 174	P
	FİNGOLİMOD n: 89	OKRELİZUMAB n: 85		
Kadın/Erkek (n) (%)	75 /14 (84,3/15,7)	55 (64,7) 30 (35,3)	130 (74,7) 44 (25,3)	0,005
Yaş	38,73 ± 9,36 40,08 (19,38 - 59,05)	40,8 ± 9,6 40,95 (8,92 - 63,99)	39,74 ± 9,51 40,45 (8,92 - 63,99)	0,151
Hastalık Süresi (Ay)	96,02 ± 63,06 78,6 (12,17 - 272,13)	122,2 ± 67,3 107,67 (12,63 - 311,43)	108,81 ± 66,29 94,02 (12,17 - 311,43)	0,007
Son 1 yıldaki atak sayısı	1,62 ± 0,67 2 (0 - 3)	1,48 ± 0,68 1 (0 - 3)	1,55 ± 0,68 1 (0 - 3)	0,095
Bazal EDSS	1,65 ± 1,38 1,5 (0 - 5)	2,76 ± 1,71 3 (0 - 6)	2,2 ± 1,64 2 (0 - 6)	<0,001
MRG aktivitesi n (%)				
Var	75 (84,3)	62 (72,9)	137 (78,7)	0,101
Yok	14 (15,7)	23 (27,1)	37 (21,3)	

Ortalama ± Standart sapma; Ortanca (minimum- maksimum), n: hasta sayısı

Her iki tedavi grubunda, hastalık başlangıç semptom tipleri benzerdi ve semptom dağılımları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalık başlangıç semptom tipleri

Başlangıç Semptom Tipi n(%)	Tedavi Grubu		Toplam	P
	FİNGOLİMOD	OKRELİZUMAB		
Beyin Sapı	25 (28,1)	27 (31,8)	52 (29,9)	0,171
Duyusal	24 (27)	20 (23,5)	44 (25,3)	
Motor	7 (7,9)	17 (20)	24 (13,8)	
Motor ve Duyusal	9 (10,1)	7 (8,2)	16 (9,2)	
Optik Nörit	22 (24,7)	12 (14,1)	34 (19,5)	
Spinal	2 (2,2)	2 (2,4)	4 (2,3)	

n: hasta sayısı

Fingolimod grubunda bir hasta dışında tüm hastaların ve Okrelizumab grubunda tüm hastaların daha önce en az bir çeşit hastalık modifiye edici ilaç (HMEİ) kullandığı belirlendi. Fingolimod grubundaki naiv hastada, daha önce başlanan ilacın yan etki nedeni ile 1 hafta içinde kesildiği saptandı. Tedavi grupları arasında HMEİ dağılımları farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Bu farklılık Dimetil fumarat (DMF), Glatiramer asetat (GA) ve İnterferonların (IFN) dağılımlarında görüldü. Okrelizumab grubunda DMF ve IFN oranı daha fazla iken, Fingolimod grubunda GA oranı daha fazla bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalık modifiye edici ilaç kullanımı

Daha önceki HMEİ n(%)	İlaç grubu		Toplam	P
	FİNGOLİMOD	OKRELİZUMAB		
Azatioprin	0 (0)	3 (3,5)	3 (1,7)	<0,001
Dimetil fumarat	5 (5,6) ^a	23 (27,1) ^b	28 (16,1)	
Glatiramer asetat	39 (43,8) ^a	25 (29,4) ^b	64 (36,8)	
İnterferonlar	51 (57,3) ^a	60 (70,6) ^b	111 (63,8)	
Mitoksantron	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,6)	
Natalizumab	0 (0)	6 (7,1)	6 (3,4)	
Teriflunomid	10 (11,2)	15 (17,6)	25 (14,4)	
Yok (DMF<1ay)	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,6)	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, n: hasta sayısı

4.2. Tedavi Sonrası Bulgular

Her iki tedavi grubunda, hastaların büyük çoğunluğunun 1 yıllık ve 2 yıllık izlemde (sırasıyla Fingolimod %87,6 ve %85,3; Okrelizumab %91,8 ve %90) atak geçirmediği belirlendi. Gruplar arasında atak geçirmeyen ve atak geçiren hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12). Şekil 2’de tedavi öncesi ve sonrası ataksız hasta oranları gösterilmektedir.

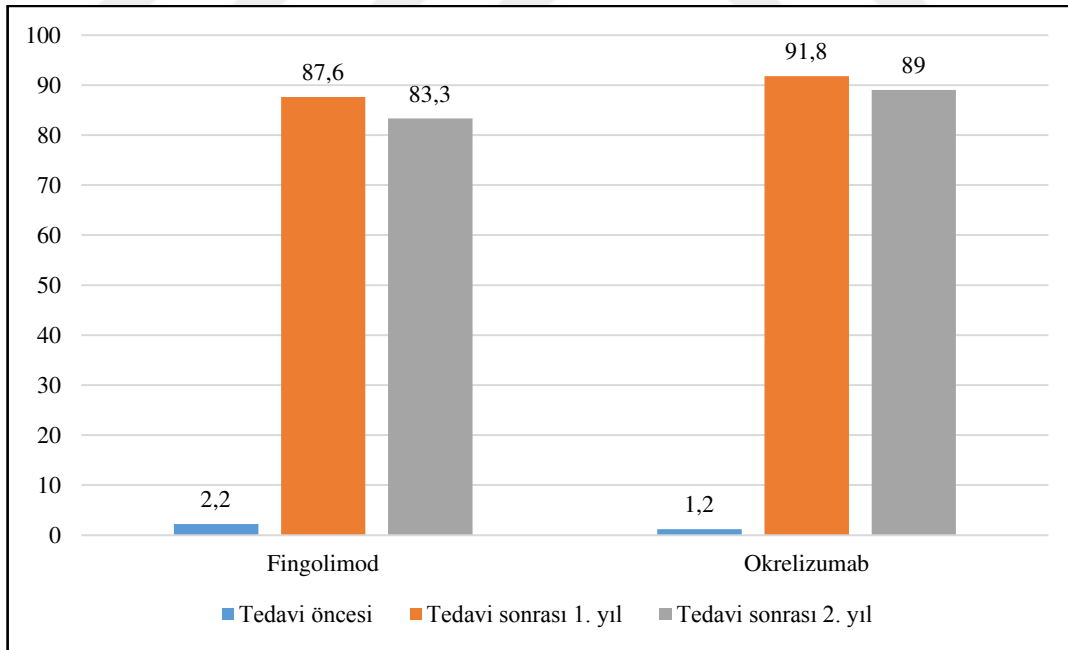
Tedavi grupları arasında, 1.yıl ve 2.yıl yıllık atak oranı açısından farklılık yoktu (Tablo 12). Şekil 3’de tedavi öncesi atak sayısı ve tedavi sonrası yıllık atak oranları gösterilmektedir.

Her iki grupta tedavi sonrası ilk atağa kadar geçen süre ortanca değeri 24 ay olarak elde edildi (Tablo 12).

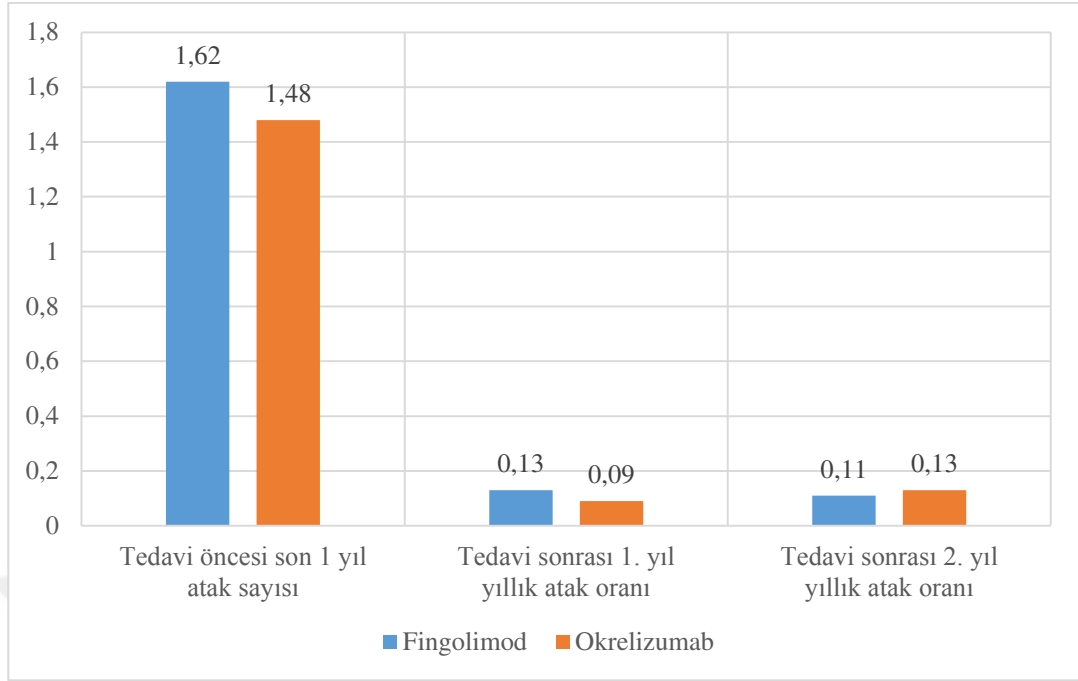
Tablo 12. Tedavi sonrası klinik bulgular

	İlaç grubu		Toplam	P
	FİNGOLİMOD	OKRELİZUMAB		
1.yıl bulgular	n:89	n:85	n:174	
Ataksız hasta n (%)	78 (87,6)	78 (91,8)	156 (89,7)	0,520
YAO	0,13 ± 0,38 0 (0 - 2)	0,09 ± 0,33 0 (0 - 2)	0,11 ± 0,35 0 (0 - 2)	0,380
2.yıl bulgular	n:78	n:82	n:160	
Ataksız hasta n (%)	65 (83,3)	73 (%89)	138 (86,3)	0,522
YAO	0,11 ± 0,26 0 (0 - 1)	0,13 ± 0,37 0 (0 - 1,5)	0,12 ± 0,32 0 (0 - 1,5)	0,732
İlk atağa kadar geçen süre (ay)	22,21 ± 5,14 24 (2,67 - 24)	22,71 ± 4,42 24 (2,33 - 24)	22,46 ± 4,79 24 (2,33 - 24)	0,496

Ortalama ± Standart sapma; Ortanca (minimum - maksimum); n: hasta sayısı; YAO: Yıllık atak oranı



Şekil 2. Ataksız hasta oranları



Şekil 3. Ortalama yıllık atak oranları

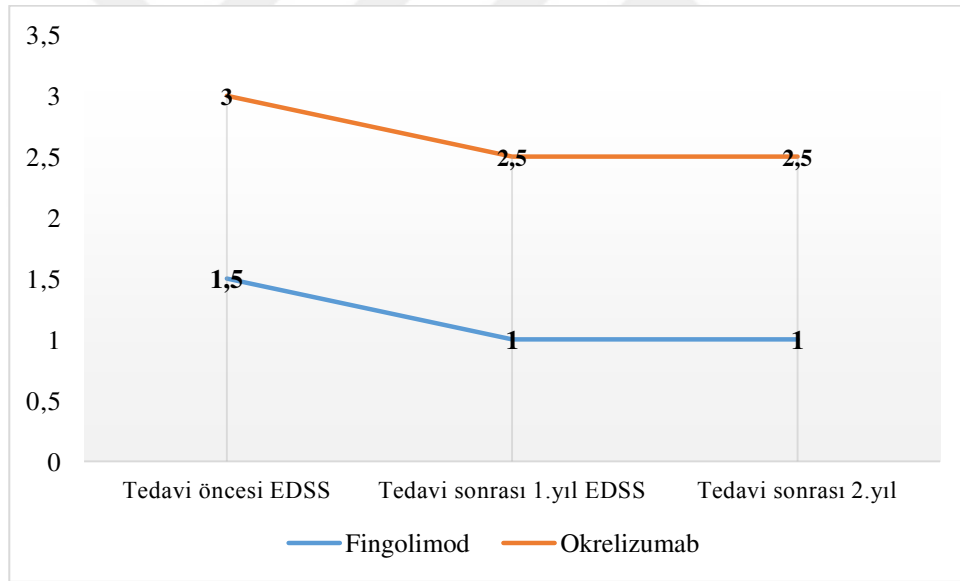
Tedavi öncesi ile benzer şekilde tedavi sonrası 1.yıl ve 2.yıl EDSS ortanca değeri Okrelizumab grubunda Fingolimod grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). Her iki grupta tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl EDSS ortanca değerleri, tedavi öncesine göre daha düşüktü. 1. yıl ve 2. yıl EDSS değerlerinin, tedavi öncesine göre değişimi tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 13).

Her iki tedavi grubunda, 1. yılda ve 2. yılda hastaların çoğunluğunda klinik progresyon görülmedi (sırasıyla Fingolimod %95,5 ve %91,5; Okrelizumab %94,1 ve %92,3) ve bu açıdan tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. 1. yılda klinik progresyonu olan hastalardan Fingolimod grubunda 1 hasta, Okrelizumab grubunda 3 hastanın 2. yıl sonunda stabil kaldığı belirlendi (Tablo 13). Tedavi öncesi ve sonrası EDSS ortanca değerleri Şekil 4’de gösterilmektedir.

Tablo 13. Tedavi sonrası EDSS bulguları

	Tedavi Grubu		Toplam	P
	FİNGOLİMOD	OKRELİZUMAB		
1. yıl bulgular	n:89	n:85	n:174	
EDSS	1,57 ± 1,43 1 (0 - 6)	2,66 ± 1,8 2,5 (0 - 6,5)	2,1 ± 1,71 2 (0 - 6,5)	<0,001
EDSS değişimi	0,08 ± 0,4 0 (-1 - 1)	0,1 ± 0,42 0 (-1 - 1)	0,09 ± 0,41 0 (-1 - 1)	0,724
Progresyon n (%)				
Var	4 (4,5)	5 (5,9)	9 (5,2)	0,743
Yok	85 (95,5)	80 (94,1)	165 (94,8)	
2. yıl bulgular	n:71	n:78	n:149	
EDSS	1,37 ± 1,26 1 (0 - 5)	2,67 ± 1,8 2,5 (0 - 6,5)	2,06 ± 1,7 2 (0 - 6,5)	<0,001
EDSS değişimi	0,07 ± 0,53 0 (-2 - 1)	0,06 ± 0,55 0 (-2 - 1)	0,07 ± 0,54 0 (-2 - 1)	0,958
Progresyon n (%)				
Stabil	1 (1,4)	3 (3,8)	4 (2,7)	0,346
Var	5 (7,0)	3 (3,8)	8 (5,4)	
Yok	65 (91,5)	72 (92,3)	137 (91,9)	

Ortalama ± Standart sapma; Ortanca (minimum - maksimum); n: hasta sayısı



Şekil 4. Tedavi gruplarında zamana göre EDSS

Her iki tedavi grubunda, hastaların çoğunluğunda tedavi sonrası 1.yıl ve 2.yılda MRG aktivitesi olmadığı belirlendi. 2.yılda MRG aktivitesi olmayan hasta oranı Okrelizumab grubunda Fingolimod grubuna göre daha yüksekti (sırası ile yaklaşık %99, yaklaşık %92), ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi sonrası MRG bulguları

	Tedavi Grubu		Toplam	P
	FİNGOLİMOD	OKRELİZUMAB		
1. yılda MRG aktivitesi n(%)				
Var	7 (7,9)	2 (2,4)	9 (5,2)	0,169
Yok	82 (92,1)	83 (97,6)	165 (94,8)	
2. yılda MRG aktivitesi n(%)				
Var	5 (7,0)	1 (1,3)	6 (4,0)	0,100
Yok	66 (93)	77 (98,7)	143 (96)	
Toplam	71	78	149	

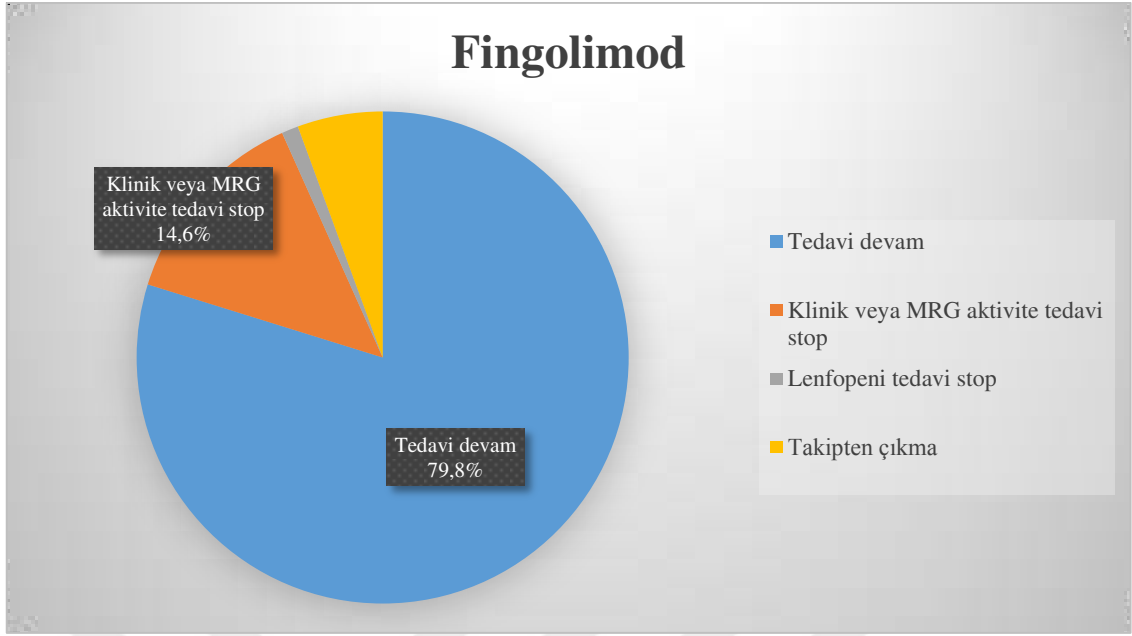
n: hasta sayısı

Çalışmadaki tüm hastalar en az 1 yıl süre ile tedaviye devam eden ve en az 1 yıllık klinik takibi olan hastalardı. Ancak her iki grupta bazı hastaların 2.yıl takibi mevcut değildi. Fingolimod grubunda 5 hastanın, Okrelizumab grubunda 2 hastanın 1.yıldan sonra takipten çıktığı belirlendi. Ayrıca her iki grupta bazı hastalarda klinik aktivite/progresyon ve/veya MRG aktivitesi nedeni ile 1.yıldan sonra tedavinin sonlandırılmıştı. Bu nedenle 1.yıldan sonra tedavinin sonlandırdığı hasta oranı Fingolimod grubunda (%13,5), Okrelizumab grubuna (%2,4) göre daha fazlaydı ($p=0,028$). 1.yıldan sonra tedaviye devam oranı ise Okrelizumab grubunda (%94,1), Fingolimod grubuna (%79,1) göre daha yüksekti ($p=0,028$) (Tablo 15 ve Şekil 5).

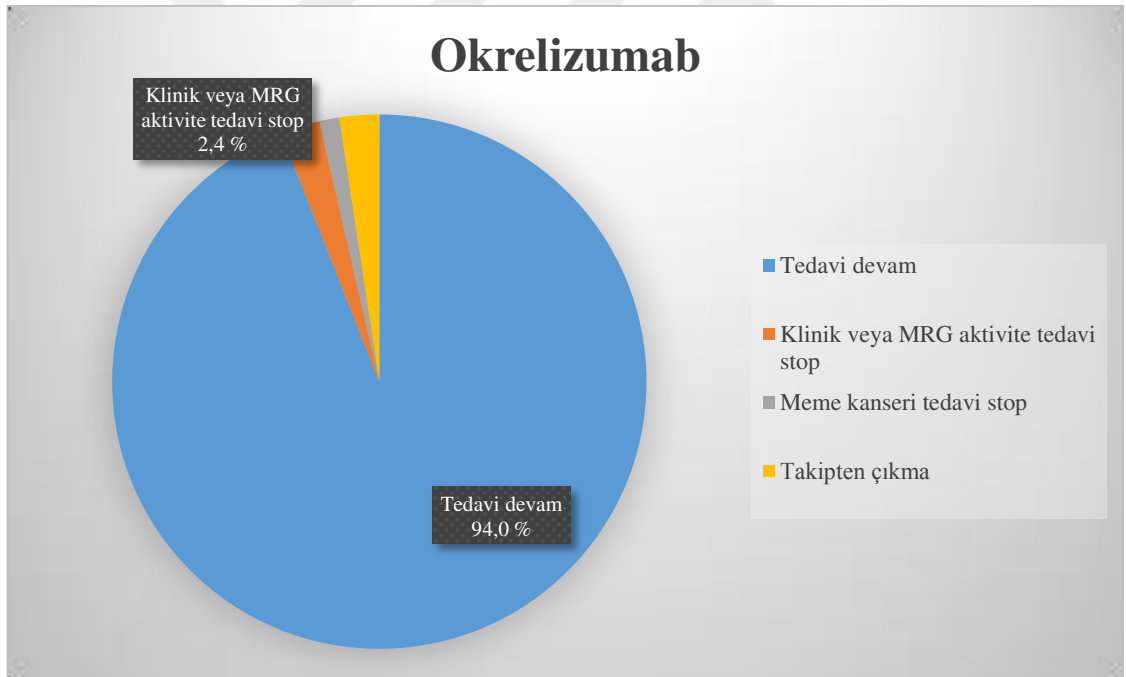
Tablo 15. 2. yıl tedavi süreci

	Tedavi grubu		Toplam n:174	P
	FİNGOLİMOD n:89 (%)	OKRELİZUMAB n:85 (%)		
Tedavinin sonlandırılması				0,028
Klinik/MRG aktivite	12 (13,5) ^a	2 (2,4) ^b	14 (8)	
Lenfopeni	1 (1,1) ^a	0 (0) ^a	1 (0,6)	
Meme kanseri	0 (0) ^a	1 (1,2) ^a	1 (0,6)	
Takipten çıkma	5 (5,6)^a	2 (2,4)^a	7 (4)	
Tedaviye devam	71 (79,8)^a	80 (94,1)^b	151 (86,8)	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, n:hasta sayısı



Şekil 5. Fingolimod 2.yıl tedavi süreci



Şekil 6. Okrelizumab 2. yıl tedavi süreci

5. TARTIŞMA

MS, genç yetişkinlerde engelliliğin yaygın nedenlerinden biri olmasına karşın günümüzde MS için kûratif bir tedavi mevcut değildir. HMEİ'ler ile uygulanan mevcut tedavi stratejisi atak riskini ve engellilik artışını azaltmayı, progresyonu geciktirmeyi amaçlamaktadır.²⁶ MS'de tedavi dönemi 1993 yılında ilk interferonun kullanıma girmesiyle başlamıştır. Son yıllardaki gelişmeler neticesinde MS tedavisinde birinci ve ikinci basamak olarak çok sayıda HMEİ kullanıma girmiştir.¹⁶⁶ Oral tedavi seçeneklerinden biri olan Fingolimod ve infüzyon tedavilerinden biri olan Okrelizumab Türkiye'de ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilmektedir.¹⁸⁷ Her iki ilacın da etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileri ile gösterilmiştir. Ancak Fingolimod ve Okrelizumab etkinliğini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada iki ilacın klinik ve MRG bulguları üzerine etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda her iki tedavinin ataksız hasta oranını artırdığını, yıllık atak oranında azalma sağladığını, EDSS değerinde ılımlı düşmeye ve MRG aktivitesinde azalmaya neden olduğunu belirledik. Fingolimod ve Okrelizumab karşılaştırıldığında ise, tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl YAO iki tedavi grubunda benzerdi. Tedavi sonrası ilk atağa kadar geçen süre ortanca değeri her iki grupta 24 aydı. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl EDSS değerinin, tedavi öncesine göre değişimi her iki grupta benzer değerdeydi. MRG aktivitesi açısından iki tedavi benzer şekilde etkili bulundu.

Literatürde Fingolimod ve Okrelizumab etkinliğini karşılaştıran üç çalışma mevcuttur.²³⁸⁻²⁴⁰ Çalışmaları gözden geçirdiğimizde, ilk çalışma Bigaut ve ark.'nın Natalizumab tedavisi kesildikten sonra Fingolimod ve Okrelizumab başlanan hastalarda yaptığı gözlemsel retrospektif çalışmadır. Çalışmada 1 yıllık tedavi sonucunda Fingolimod grubuna göre, Okrelizumab grubunda yıllık atak oranının %70 daha düşük ve atak geçirme riskinin 3 kat daha az olduğu saptanmıştır.²³⁸ Bir diğer çalışma Zhu ve ark. tarafından uluslararası MS kayıt sistemi verileri ile yapılan retrospektif gözlemsel çalışmadır. Natalizumab kesildikten sonra Okrelizumab, Fingolimod ve Dimetilfumarat (DMF) başlanan RRMS hastaları karşılaştırılmıştır. Fingolimoda ve DMF'a geçen hastalar ile karşılaştırıldığında, Okrelizumaba geçen hasta grubunda atak oranında belirgin azalma ve ataksız geçen sürede artış saptanmıştır. Okrelizumab, Fingolimoda

kıyasla daha düşük EDSS ile ilişkili bulunmuştur.²⁴⁰ Her iki çalışma Natalizumab kesildikten sonra tedavi başlanan hastalarda yapılmıştır. Natalizumab ile Fingolimod SSS'ne immun sistem hücre geçişini engelleyerek etki eder.^{189,241} Okrelizumab ise CD20+ B hücreler üzerinden etkisini gösterir.²²⁶ Yazarlar Natalizumab ile benzer etki mekanizmasına sahip olan Fingolimoda geçişe kıyasla farklı etki mekanizması olan Okrelizumaba geçişin, bu hasta grubunda Okrelizumabın daha etkili bulunmasına neden olabileceğini öne sürmüştür.²⁴⁰

Boz ve ark. ülkemizde yaptığı çok merkezli retropektif çalışmada ise Fingolimod, Okrelizumab ve Natalizumab etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, hastalık süresi, EDSS, tedavi öncesi yıllık atak oranına göre eşleştirildikten sonra ikişerli gruplar halinde karşılaştırma yapılmıştır. Fingolimod ve Okrelizumab karşılaştırıldığında, her iki tedavi sonrası yıllık atak oranı azalmış olmakla birlikte, Okrelizumab grubunda yıllık atak oranı anlamlı derecede daha düşük ve ataksız hasta oranı anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Klinik progresyon açısından ise farklılık olmadığı belirtilmiştir.²³⁹

Çalışmamız sonucunda, literatürden farklı olarak Fingolimod ve Okrelizumab arasında, tedavi sonrası YAO ve ataksız hasta oranı açısından farklılık saptanmadı. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda, bizim çalışmamıza kıyasla Fingolimod ve Okrelizumab gruplarında tedavi öncesi yıllık atak oranı daha düşüktü ve hastalık süresi daha uzundu. Çalışmamızdaki her iki grupta, tedavi öncesi atak sayısı yüksek ve hastalık süresi kısa hastaların bulunması, Fingolimod ve Okrelizumab'ın benzer etkinlikte saptanmasının nedeni olabilir.

Literatürdeki çalışmalarda tedavi sonrası EDSS verisi mevcut değildi ancak bir çalışmada Fingolimod ile progresyon riskinin 1,5 kat daha fazla olduğu,²⁴⁰ Boz ve ark. çalışmasında ise progresyon açısından fark olmadığı belirtilmiştir.²³⁹ Bizim çalışmamızda tedavi sonrası EDSS değeri, tedavi öncesi ile orantılı olarak Okrelizumab grubunda daha yüksekti. Ancak 1.yıl ve 2.yıldaki EDSS değişimine bakıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca her iki grupta 1.yılda EDSS değerinde gerileme mevcuttu ve 2.yılda hastaların büyük kısmı stabildi. Sonuç olarak; Boz ve ark. çalışması ile uyumlu olarak klinik progresyon açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Ancak progresyonun gösterilmesi için 2 yıl kısa bir süre olup, ilaçların progresyona etkilerini daha uzun takip süreleri ile değerlendirmek gerekir.

Literatürde ilk atağa kadar geçen süre ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada Fingolimod grubunda bu süre daha uzun saptanmış ancak anlamlılık göstermemiştir.²³⁸ Boz ve ark. çalışmasında ise Okrelizumab bu açıdan daha üstün bulunmuştur.²³⁹ Bizim çalışmamızda ise her iki grupta ilk atağa kadar süre benzerdi.

Çalışmamızda, her iki gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda tedavi sonrası MRG aktivitesi olmadığı saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak Okrelizumab grubunda 2. yılda MRG aktivitesi olmayan hasta oranının yaklaşık %99 olması Okrelizumabın radyolojik aktivite üzerine yüksek etki gösterdiğini düşündürdü. Boz ve ark. çalışmasında 1. yılda MRG aktivitesi olmayan hasta oranı Okrelizumab grubunda Fingolimod grubuna göre yüksek saptanmıştır.²³⁹ Bigaut ve ark. çalışmasında ise 1. yılda MRG’de yeni gelişen T2 lezyon varlığı değerlendirilmiş ve iki ilaç arasında fark saptanmamıştır.²⁴²

Çalışmamızda 1.yıldan sonra klinik aktivite/progresyon veya MRG aktivitesi nedeni ile tedavisi sonlandırılan hasta oranı Fingolimod grubunda daha yüksekti, tedaviye devamlılık ise Okrelizumab grubunda daha yüksek saptandı. Literatürde sadece bir çalışmada tedavi sonlandırılmasına dair veri mevcuttur ve bu çalışmada ilerleyen zamanda tedavinin etkisizliği nedeniyle tedavinin sonlandırılma oranının Fingolimod ile daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁴⁰ Bizim çalışmamız sonucunda Okrelizumab grubunda tedavi devamlılığın yüksek olması ilacın daha etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç dikkatli değerlendirilmelidir.

Çalışmanın kısıtlılıklarına baktığımızda, çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak belirlenmiştir. Bu nedenle tedavi gruplarındaki hastaların cinsiyet dağılımı, ortalama hastalık süresi ve bazal EDSS değeri farklılık göstermektedir. Okrelizumab grubunda, ortalama 10 yıldan fazla ve Fingolimod grubuna göre daha uzun hastalık süresi olan ve ortalama EDSS değeri daha yüksek hastalar olması nedeniyle bu gruptaki hastaların tedaviye daha dirençli olabileceği yorumu yapılabilir. Bu durumun literatürden farklı olarak Okrelizumab’ın bizim çalışmamızda daha üstün saptanmasının nedeni olduğu düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeni ile çalışma sonucunda elde edilen sayısal farkların istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiş olabileceği de unutulmamalıdır.

Tedavilerin etkinliğini gösteren temel araştırmalar randomize klinik çalışmalar olsa da, gözlemsel verilerin analizi klinik pratiğimize dair bilgiler sunar ve tedavi seçiminde yol gösterir. Unutulmamalıdır ki tedavinin etkinliği, bir hasta için tedavi seçiminde dikkate alınması gereken tek kriter değildir. İstatistiksel anlamlılık, hasta için klinik olarak anlamlı olmayabilir. Tedavi kararı verilirken çok yönlü düşünölmeli, hastanın özellikleri ve tedavinin etkinlik ve güvenilirliği birlikte değerlendirilmelidir. Hasta tercihi, tedaviye uyum, tedavi maliyeti gibi faktörlere dikkat edilmelidir. MS gibi kronik ve kompleks bir hastalıkta, hastalık sürecinde etkili çok sayıda tedavi seçeneğinin olması biz hekimlerin tedavi konusunda elini güçlendirdiği gibi, hastaya göre bireyselleştirilmiş tedavi seçiminde kafa karışıklığı yaşanmasına neden olabilir. Fingolimod ve Okrelizumab etkinlik ve yan etki profili verilerine göre RRMS hastalarında güvenle kullanılabilen ilaç seçenekleridir. Bizim çalışmamız sonucuna göre benzer etkinlik göstermektedirler. Ancak birbirlerine üstünlüklerini olup olmadığını kanıtlamak için, daha geniş hasta popölasyonları üzerinde, daha uzun takip süreli ve prospektif olarak tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar polikliniğinde RRMS tanısı ile takipli, dahil edilem kriterlerini karşılayan Fingolimod tedavi grubunda 89 hasta ve Okrelizumab tedavi grubunda 85 hasta olmak üzere toplam 174 hasta alındı.
2. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yılda ataksız hasta oranı sırası ile; Fingolimod grubunda %87,6 ve %83,3, Okrelizumab grubunda %91,8 ve %89 olarak belirlendi.
3. Okrelizumab grubunda ataksız hasta oranı daha yüksek olmasına karşın 1. yıl ve 2. yılda ataksız hasta oranları tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
4. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl YAO açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
5. 2 yıllık takip süresi içinde ilk atağa geçen süre her iki grupta 24 aydı.
6. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl sonunda EDSS değerinin yıllık değişimine bakıldığında, 1. yılda ılımlı gerileme olduğu ve 2. yılda stabil kaldığı belirlendi. İki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl klinik progresyon gösteren hasta oranı sırası ile; Fingolimod grubunda %4,5 ve %7, Okrelizumab grubunda %5,9 ve %3,8 olarak belirlendi.
8. Tedavi sonrası klinik progresyon gösteren hasta oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
9. Tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl MRG aktivitesi değerlendirildiğinde sırası ile; Fingolimod grubunda %92,1 ve %93, Okrelizumab grubunda %97,6 ve %98,7 hastada MRG aktivitesi olmadığı belirlendi.
10. Okrelizumab grubunda MRG aktivitesi olmayan hasta oranı daha yüksek olmasına karşın gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. 1. yıldan sonra klinik aktivasyon/progresyon ve/veya MRG aktivitesi nedeni ile tedavinin sonlandırılma oranı Fingolimod grubunda (%13,5) Okrelizumab grubuna (%2,4) göre daha fazlaydı ($p=0,04$).

12. 2. yıldan sonra Okrelizumab tedavisine devam eden hasta oranı (%94,1), Fingolimoda (%79,8) göre daha yüksekti.
13. Çalışmamız sonucuna göre Fingolimod ve Okrelizumab RRMS hastalarında hastalık sürecine benzer etkinlik gösteren ve güvenle kullanılabilecek ilaçlardır.
14. Ancak bu bulguların dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bulgularımızı destekleyecek, daha geniş hasta popülasyonları üzerinde, daha uzun takip süreleriyle ve prospektif olarak tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, tedavilerin etkinliği ve yan etki profili hakkında daha güvenilir veriler sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA.** Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. **2018**; 378(2):169-80.
2. **Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al.** Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, **2020**; 26(14):1816-21.
3. **Confavreux C, Vukusic S.** The clinical course of multiple sclerosis. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V. **2014**:343-69.
4. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, **2018**; 17(2):162-73.
5. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, **2018**; 24(2):96-120.
6. **Medaer R.** Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*, **1979**; 60(3):189-92.
7. **Murray TJ.** The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*, **2009**; 277 (1).
8. **Zalc B.** One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*, **2018**; 141(12):3482.
9. **Compston A.** The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Neurosurgery, and Psychiatry*. **1988**; 51:1249-52.
10. Anatomie pathologique du corps humain, descriptions avec figures lithographiées et colorisées des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible. *Anatomia Collection: anatomical plates*, 1522-1867.
11. **Digital Collections - National Library of Medicine.** [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/bookviewer?PID=nlm:nlmuid-62120140R-bk>

12. **Boullerne AI.** The history of myelin. *Exp Neurol*, **2016**; 283:431.
13. **Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP.** Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys.
14. **Schwentker FF, Rivers TM.** The antibody response of rabbits to injections of emulsions and extracts of homologous brain. *J Exp Med*, **1934**; 60(5):559-74.
15. **Weinshenker BG.** Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, **1996**; 14(2):291-308.
16. **Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.** Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2000**; 343(13):938-52.
17. **Kurtzke JF.** Multiple Sclerosis: Changing Times. *Neuroepidemiology*, **1991**; 10(1):1-8.
18. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS 3 rd edition. **2020**. Available from: www.atlasofms.org
19. **Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L.** Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, **2006**; 27(1):17-21.
20. **Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M.** Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. *Noropsikiyatri Arsivi*. **2017**; 54(1):11-4.
21. **Zeytin Demiral G, Türk Börü Ü, Bölük C, Betaş Akın S, Çulhaoğlu Gökçek D, Hoşgeldi HT, et al.** Multiple sclerosis prevalence and its relationship with economic status in Afyonkarahisar, Turkey: Afyonkarahisar, Turkey: Multiple Sclerosis and Economic Status. *Mult Scler Relat Disord*, **2024**; 81.
22. **Koch-Henriksen N, Sørensen PS.** The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, **2010**; 9(5):520-32.
23. **Alonso A, Hernán MA.** Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis A systematic review. **2008**.
24. **Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al.** Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*, **2013**; 136(12):3609-17.

25. **Michelle T. Fabian SCKFDL.** Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. In: Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition. **2016**:1159-86.
26. **Dobson R, Giovannoni G.** Multiple sclerosis-a review. *Eur J Neurol*, **2019**; 26:27-40.
27. **Nourbakhsh B, Mowry EM.** Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis, **2019**. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
28. **Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L.** Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, **2017**; 13(1):26-36.
29. **Baranzini SE, Oksenberg JR.** The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends Genet*, **2017**; 33(12):960.
30. **Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al.** Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*, **2015**; 47(10):1107-13.
31. **Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek I, Vaughan R, Eraksoy M.** HLA-DR and -DQ Associations with Multiple Sclerosis in Turkey. *Hum Immunol*, **1997**; 55(1):59-65.
32. **Houen G, Trier NH, Frederiksen JL.** Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol*, **2020**; 11:587078.
33. **Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R.** Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler*, **2020**; 26(11):1281-97.
34. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC.** Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*, **2017**; 14:35-45.
35. **Cantorna MT, Hayes CE, Deluca HF.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1996**; 93(15):7861.
36. **Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al.** Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. **2011**.

37. **Laursen JH, Søndergaard HB, Sørensen PS, Sellebjerg F, Oturai AB.** Association between age at onset of multiple sclerosis and Vitamin D level-related factors. *Neurology*. **2016**; 86(1):88-93.
38. **Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV.** Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*, **2011**; 6(1).
39. **Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE.** The Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Disease Course Is Modulated by Nicotine and Other Cigarette Smoke Components. *PLoS One*, **2014**; 9(9).
40. **Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R.** BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, **2020**; 7(2).
41. **Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C.** Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, **2013**; 80(6):548.
42. **Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.** Multiple Sclerosis, **2000**; 343(13):938-52.
43. **Frohman EM, Racke MK, Raine CS.** Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*, **2006**; 354(9):942-55.
44. **Wucherpfennig KW, Strominger JL.** Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, **1995**; 80(5):695.
45. **Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD.** Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*, **2009**; 9(4):246-58.
46. **Gold R, Linington C, Lassmann H.** Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*, **2006**; 129(8):1953-71.
47. **Kasper LH, Shoemaker J.** Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*, **2010**; 74(1):2.
48. **Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R.** Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*, **1999**; 12(3):295-302.

49. **Frohman EM, Filippi M, Stuve O, Waxman SG, Corboy J, Phillips JT, et al.** Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions. *Arch Neurol*, **2005**; 62(9):1345-56.
50. **Stys PK, Zamponi GW, Van Minnen J, Geurts JJG.** Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*, **2012**; 13(7):507-14.
51. **Luchicchi A, Plemel JR, Skuljec J, Titus HE, Chen Y, Podojil JR, et al.** Pre-clinical and Clinical Implications of “Inside-Out” vs. “Outside-In” Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. **2020**, Available from: www.frontiersin.org
52. **Popescu BFG, Lucchinetti CF.** Pathology of demyelinating diseases. Vol. 7, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **2012**:185-217.
53. **Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, et al.** Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2012**; 11(4):349-60.
54. **Lassmann H.** Axonal and neuronal pathology in multiple sclerosis: what have we learnt from animal models. *Exp Neurol*, **2010**; 225(1):2-8.
55. **Geurts JJ, Barkhof F.** Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2008**; 7(9):841-51.
56. **Gh Popescu BF, Lucchinetti CF.** Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. **2012**, Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/12/11>
57. **Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al.** Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, **2005**; 128(11):2705-12.
58. **McALPINE D CN.** Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med*, **1952**; 21(82):135-67.
59. **Douglas BY, And M, Compston N.** Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis 1 part I. The incidence, course, and prognosis part II. Factors affecting the onset and course. **2024**; Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/21/2/135/2948310>

60. **Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al.** Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, **1965**; 122(1):552-68.
61. **Lublin FD, Reingold SC.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. **1996**.
62. **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **2001**; 50(1):121-7.
63. **Kurtzke JF.** A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, **1955**; 5(8):580-3.
64. **Kurtzke JF.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, **1983**; 33(11):1444-52.
65. **Michelle T. Fabian SC.** Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. In: Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7th ed. **2016**:1159-86.
66. **Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S.** The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2005**; 4(2):111-21.
67. **Boz C.** Multipl skleroz tanısı; Semptomatoloji ve güncel tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri, Multiple Skleroz*, **2020**; 5-12.
68. **Khare S, Seth D.** Lhermitte's Sign: The Current Status. *Ann Indian Acad Neurol*, **2015**; 18(2):154.
69. **Godazandeh K, Martinez Sosa S, Wu J, Zakrzewska JM.** Trigeminal neuralgia: Comparison of characteristics and impact in patients with or without multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, **2019**; 34:41-6.
70. **Wiblin L, Guadagno J.** The useless hand of Oppenheim. *Pract Neurol*, **2017**; 17(6):464-8.
71. **Schairer LC, Foley FW, Zemon V, Tyry T, Campagnolo D, Marrie RA, et al.** The impact of sexual dysfunction on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, **2014**; 20(5):610-6.

72. **Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al.** Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, **2006**; 12(4):549-58.
73. **Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al.** Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, **2009**; 15(7):779-88.
74. **Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Terzi M, Taskapilioglu O, Yucesan C, et al.** Prevalence of and risk factors for cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Multi-center, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, **2018**; 22:70-6.
75. **Bakshi R.** Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*, **2003**; 9(3):219-27.
76. **Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GPA.** A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*, **1992**; 42(8):1468-71.
77. **Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, **2014**; 83(3):278.
78. **Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O.** Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, **2012**; 11:157-69.
79. **Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al.** Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome, **2009**.
80. **Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al.** Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*, **2014**; 9(3).
81. **Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT, et al.** Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*, **2020**; 88(2):407-17.
82. **Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglese M, et al.** Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*, **2016**; 79(2):288-94.

83. **Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DAS, Robertson NP.** Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2009**; 80(4):386-91.
84. **Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H.** The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, **2009**; 73(23):1996-2002.
85. **Weinshenker BG.** Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **1994**; 36.
86. **Ebers GC.** Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, **2004**; 10(1).
87. **Vukusic S, Confavreux C.** Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, **2003**; 206(2):135-7.
88. **Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al.** Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, **2016**; 139(9):2395-405.
89. **Mcalpine D.** The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain*, **1961**; 84(2):186-203.
90. **Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP.** Benign multiple sclerosis: Does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep*, **2012**; 12(5):601-9.
91. **Correale J, Peirano I, Romano L.** Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. **2011**; 18(2):210-8.
92. **Hawkins SA, McDonnell GV.** Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1999**; 67(2):148.
93. **Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Riise T, Myhr KM.** Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. *Acta Neurol Scand*, **2010**; 122(190):44-50.
94. **Costelloe L, Thompson A, Walsh C, Tubridy N, Hutchinson M.** Long-term clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2008**; 79(11):1245-8.

95. **Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, et al.** Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol*, **2004**; 56(2):303-6.
96. **Lublin FD.** New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*, **2014**; 72:1-5.
97. **Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al.** Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **2019**; 85(5):653-66.
98. **Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, et al.** Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*, **2020**; 77(9):1132-40.
99. **Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al.** How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*, **2022**; 145(9):3147.
100. **Portaccio E.** Group on behalf of the IMSRC, Bellinva A, Group on behalf of the IMSRC, Fonderico M, Group on behalf of the IMSRC, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*, **2022**; 145(8):2796-805.
101. **Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L, et al.** Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, **2023**; 80(2):151.
102. **Cagol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedelin SA, Leber S, Tsagkas C, et al.** Association of Spinal Cord Atrophy and Brain Paramagnetic Rim Lesions With Progression Independent of Relapse Activity in People With MS. *Neurology*, **2024**; 102(1).
103. **Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al.** Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, **2022**; 91(2):268-81.
104. **Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, Benkert P, Todea RA, Rahmanzadeh R, et al.** Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, **2022**; 79(7):682-92.
105. **McDonald WI, Fazekas F, Thompson AJ.** Chapter 1 The Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Blue Books of Practical Neurology*, **2003**; 27:1-11.

106. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols.
107. Tourtellotte WW. Multiple Sclerosis and Cerebrospinal Fluid. *Medical Clinics of North America*, 1963; 47(6):1619-28.
108. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57(8):897-902.
109. Kabat EA, Moore DH, Landow H. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relation-ship to the serum proteins 1.
110. Kabat EA, Glusman M, Knaub V. Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *Am J Med*, 1948; 4(5):653-62.
111. Field EO. The production of gamma-globulin in the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1954; 17(3):228-32.
112. Laterre EC, Callewaert A, Heremans JF, Sfaello Z. Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology*, 1970; 20(10):982-90.
113. Giovannoni G. Cerebrospinal fluid analysis. *Handb Clin Neurol*, 2014; 122:681-702.
114. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*, 2005; 62(6):865-70.
115. Taşkıran E, Terzi M, Helvacı EM, Eser MZ, Avcı B, Ömer Faruk T, et al. The role of oligoclonal band count and IgG index in treatment response and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2024; 83.
116. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2013; 9(5):267-76.
117. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2020; 6(1).

118. **Link H, Tibbling G.** Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest*, **1977**; 37(5):397-401.
119. **Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al.** Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*, **2019**; 142(7):1858.
120. **Filippi M, Rocca MA.** MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*, **2011**; 259(3):659-81.
121. **Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al.** Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, **1997**; 120(11):2059-69.
122. **Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al.** Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, **2016**; 37(3):394-401.
123. **Rovira Á, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al.** Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*, **2015**; 11(8):471-82.
124. **Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.** 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2021**; 20(8):653-70.
125. **Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al.** MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: magnims consensus guidelines. *Lancet Neurol*, **2016**; 15(3):292.
126. **Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P.** Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, **2014**; 20(1):51-6.
127. **Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P.** Combined evoked potentials as markers and predictors of disability in early multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, **2012**; 123(2):406-10.
128. **O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M.** Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **1998**; 44(3):404-7.

129. **Lambe J, Saidha S, Bermel RA.** Optical coherence tomography and multiple sclerosis: Update on clinical application and role in clinical trials. *Mult Scler*, **2020**; 26(6):624-39.
130. **Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al.** Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One*, **2013**; 8(6).
131. **Jakimovski D, Zivadinov R, Vaughn CB, Ozel O, Weinstock-Guttman B.** Clinical effects associated with five-year retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* **2021**; 427.
132. **Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al.** Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, **2001**; 69(3):89-95.
133. **Harris VK, Sadiq SA.** Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther*, **2009**; 13(4):225-44.
134. **Lee MK, Cleveland DW.** Neuronal intermediate filaments. *Annu Rev Neurosci*, **1996**; 19:187-217.
135. **Karlsson JE, Rosengren LE, Haglid KG.** Quantitative and qualitative alterations of neuronal and glial intermediate filaments in rat nervous system after exposure to 2,5-hexanedione. *J Neurochem*, **1991**; 57(4):1437-44.
136. **Malmeström C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J.** Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*, **2003**; 61(12):1720-5.
137. **Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, et al.** Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*, **2011**; 76(14):1206-13.
138. **Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE.** Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1998**; 64:402-4.
139. **Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL.** Glial Fibrillary Acidic Protein: GFAP-Thirty-One Years (1969-2000). *Neurochem Res*, **2000**; 25(9-10):1439-51.

140. **Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B.** An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res*, **1971**; 28(2):351-4.
141. **Sun MJ, Liu N, Xie QF, Li X, Sun J, Wang H, et al.** A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, **2021**; 51.
142. **Huss A, Otto M, Senel M, Ludolph AC, Abdelhak A, Tumani H.** A Score Based on NfL and Glial Markers May Differentiate Between Relapsing-Remitting and Progressive MS Course. *Front Neurol*, **2020**; 11.
143. **Högel H, Rissanen E, Barro C, Matilainen M, Nylund M, Kuhle J, et al.** Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler*, **2020**; 26(2):210-9.
144. **Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, Tumani H, Otto M.** Author Correction: Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep*, **2019**; 9(1).
145. **Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcua L, et al.** Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol*, **2023**; 22(8):750-68.
146. **Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al.** Multiple sclerosis. *Lancet*, **2024**; 403(10422):183-202.
147. **Cacciaguerra L, Flanagan EP.** Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol Clin*, **2024**; 42(1):77-114.
148. **Weinshenker BG, Ebers GC.** The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, **1987**; 14(3):255-61.
149. **Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P.** Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2000**; 343(20):1430-8.
150. **Confavreux C, Aimard G, Devic M.** Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, **1980**; 103(2):281-300.
151. **Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, **1991**; 114(2):1045-56.

152. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, **1989**; 112(1):133-46.
153. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, **2006**; 129(3):606-16.
154. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, **2006**; 67(6):968-72.
155. Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol*, **1994**; 241(3):132-7.
156. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*, **2002**; 59(9):1412-20.
157. Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, **2013**; 10(1):97-105.
158. Von Reis G, Sahlgren E, Jonsson B. ACTH and cortisone in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, **1953**; 28(3-4):429-38.
159. Sevim S. Relapses in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology, Features, Imitators, and Treatment. *Turkish Journal of Neurology*, **2016**; 22(3):99-108.
160. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*, **2021**; 14.
161. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, **2018**; 8(11).
162. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, **2016**; 87(10):978-87.

163. **Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al.** Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*, **2020**; 95.
164. **Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al.** Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, **2019**; 76(5):536-41.
165. **Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T.** Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*, **2017**; 16(6):658-65.
166. **Callegari I, Derfuss T, Galli E.** Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med*, **2021**; 50(2):104068.
167. **Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al.** Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, **1997**; 49(2):358-63.
168. **Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.** *Neurology*, **1993**; 43(4):655-655.
169. **Simpson D, Noble S, Perry C.** Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*, **2002**; 16(12):825-50.
170. **Graber JJ, McGraw CA, Kimbrough D, Dhib-Jalbut S.** Overlapping and distinct mechanisms of action of multiple sclerosis therapies. *Clin Neurol Neurosurg*, **2010**; 112(7):583-91.
171. **Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H.** Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, **2014**; 74(6):659-74.
172. **Oh J, O'Connor PW.** Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Semin Neurol*, **2013**; 33(1):45-55.
173. **Kappos L, Gold R, Miller DH, MacManus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al.** Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, **2008**; 372(9648):1463-72.

174. **Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, et al.** Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*, **2022**; 28(5):801-16.
175. **Cohen JA, Chun J.** Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **2011**; 69(5):759-77.
176. **Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al.** Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, **2018**; 391(10127):1263-73.
177. **Al-Salama ZT.** Siponimod: First Global Approval. *Drugs*, **2019**; 79(9):1009-15.
178. **Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al.** Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, **2019**; 18(11):1009-20.
179. **Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2006**; 354(9):899-910.
180. **X M, SL H, L K, DL A, A BO, G C, et al.** Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, **2017**; 376(3):30-1.
181. **Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al.** Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **2017**; 376(3):221-34.
182. **Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al.** Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **2020**; 383(6):546-57.
183. **Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al.** A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **2010**; 362(5):416-26.
184. **Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al.** Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, **2012**; 380(9856):1829-39.

185. **Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW.** The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **2003**; 61(10):1332-8.
186. **FDA.** Highlights of prescribing information, Available from: www.fda.gov/medwatch.
187. **Efendi H, Yandım D, Kuşcu E.** Multipl skleroz tanı ve tedavi kılavuzu, 2018. [cited 2024 Feb 4]; Available from: www.galenos.com.tr
188. **Chun J, Brinkmann V.** A Mechanistically Novel, First Oral Therapy for Multiple Sclerosis: The Development of Fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*, **2011**; 12(64):213.
189. **Chun J, Hartung HP.** Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis.
190. **Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.** A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **2010**; 362(5):387-401.
191. **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2010**; 362(5):402-15.
192. **Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al.** Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (Freedoms II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, **2014**; 13(6):545-56.
193. **Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al.** Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study, **2024**.
194. **Ziemssen T, Lang Michael, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, Haas J, et al.** Long-term real-world effectiveness and safety of fingolimod over 5 years in Germany on behalf of the PANGAEA study group. *J Neurol*, **2024**; 269:3276-85.
195. **Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L.** Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*, **2019**; 12.

196. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (Radiance): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, **2019**; 18(11):1021-33.
197. Fragoso YD, Spelman T, Boz C, Alroughani R, Lugaresi A, Vucic S, et al. Lymphocyte count in peripheral blood is not associated with the level of clinical response to treatment with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*, **2018**; 19:105-8.
198. Fox EJ, Lublin FD, Wolinsky JS, Cohen JA, Williams IM, Meng X, et al. Lymphocyte counts and infection rates: Long-term fingolimod treatment in primary progressive MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, **2019**; 6(6).
199. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, **2014**; 20(4):471-80.
200. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, **2006**; 355(11):1124-40.
201. Schmourder R, Serra D, Wang Y, Kovarik JM, DiMarco J, Hunt TL, et al. FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **2006**; 46(8):895-904.
202. Mazurais D, Robert P, Gout B, Berrebi-Bertrand I, Laville MP, Calmels T. Cell type-specific localization of human cardiac S1P receptors. *J Histochem Cytochem*, **2002**; 50(5):661-9.
203. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, et al. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose - a comprehensive monitoring study. *BMC Neurol*, **2017**; 17(1).
204. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **2011**; 69(5):759-77.
205. Peters SL, Alewijnse AE. Sphingosine-1-phosphate signaling in the cardiovascular system. *Curr Opin Pharmacol*, **2007**; 7(2):186-92.
206. Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord*, **2014**; 3(4):494-504.

207. **Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al.** Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, **2013**; 120(7):1432-9.
208. **Ward MD, Jones DE, Goldman MD.** Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*, **2014**; 13(7):989-98.
209. **Rindi LV, Zaçe D, Braccialarghe N, Massa B, Barchi V, Iannazzo R, et al.** Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Safety. *Adis*, **2024**.
210. **Robert J. Fox BA.** Update on the risk estimates of progressive multifocal leukoencephalopathy related to fingolimod. In: Oral presentation at the 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual 2020, September 11-13, **2020**.
211. **Giovannoni G, Hawkes C, Waubant E, Lublin F.** The 'Field Hypothesis': rebound activity after stopping disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*, **2017**; 15:1-2.
212. **O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al.** Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, **2011**; 76(22):1858-65.
213. **Berger B, Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Luetzen N, Farenkopf U, et al.** Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*, **2015**; 282:118-22.
214. **Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, et al.** Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*, **2018**; 25(10):1270-5.
215. **Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C.** Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther*, **2019**; 8(2):241.
216. **Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS.** Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*, **2016**; 73(7):790-4.
217. **Hellmann MA, Lev N, Lotan I, Mosberg-Galili R, Inbar E, Luckman J, et al.** Tumefactive demyelination and a malignant course in an MS patient during and following fingolimod therapy. *J Neurol Sci*, **2014**; 344(1-2):193-7.

218. **Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kußpfer T.** Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*, **2012**; 69(2):262-4.
219. **Pharmaceuticals Corporation N.** Highlights of prescribing information. [cited 2024 Feb 14]; Available from: www.fda.gov/medwatch.
220. **FDA C.** Highlights of prescribing information. [cited 2024 Feb 18]; Available from: www.fda.gov/medwatch.
221. **Köseoğlu M.** Multipl skleroz hastalık seyrini değiştiren tedaviler: Okrelizumab. *Türkiye Klinikleri*, **2020**; 135-40.
222. **Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS.** Deciphering the Role of B Cells in Multiple Sclerosis-Towards Specific Targeting of Pathogenic Function. *Int J Mol Sci*, **2017**; 18(10).
223. **Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al.** Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*, **2008**; 63(3):395-400.
224. **Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.** B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. **2008**; 358(7):676-88.
225. **Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF.** Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *The Journal of Immunology*, **1980**; 125(4):1678-85.
226. **Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al.** Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*, **2013**; 5(1):22.
227. **Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al.** Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, **2011**; 378(9805):1779-87.
228. **Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al.** Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, **2020**; 95(13):1854-67.
229. **Montalban X, Matthews PM, Simpson A, Petrie JL, Sammon C, Ramagopalan S, et al.** Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol*, **2023**; 10(3):302.

230. **Rojas JI, Patrucco L, Fruns M, Hornung G, Flores J, Contentti EC, et al.** Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis patients in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*, **2021**; 79(4):305-9.
231. **Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A.** Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. *Front Neurol*, **2021**; 11.
232. **Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, Hauser SL, et al.** Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*, **2019**; 30:236-43.
233. **Maggi E, Vultaggio A, Matucci A.** Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*, **2011**; 7(1):55-63.
234. **Genentech I.** Narratives of confirmed PML cases in patients treated with ocrelizumab Report Date Case Description Carry-over cases. **2017**, Available from: www.ocrelizumabinfo.com
235. **Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, Bar-Or A, Barkhof F, Montalban X, et al.** Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol*, **2024**; 271(2):642.
236. **Kelsey A, Casinelli G, Tandon M, Sriwastava S.** Breast Carcinoma After Ocrelizumab Therapy in Multiple Sclerosis Patients: A Case Series and Literature Review. *J Cent Nerv Syst Dis*, **2021**; 13:1-7.
237. **Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al.** Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*, **2021**; 97(16):1546-59.
238. **Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al.** Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol*, **2022**; 269(6):3295-300.
239. **Boz C, Ozakbas S, Terzi M, Karabudak R, Sevim S, Turkoglu R, et al.** The comparative effectiveness of fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*, **2023**; 44(6):2121-9.
240. **Zhu C, Kalincik T, Horakova D, Zhou Z, Buzzard K, Skibina O, et al.** Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurol*, **2023**; 80(7):739-48.

241. **Engelhardt B, Kappos L.** Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*, **2008**; 5(1):16-22.
242. **Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al.** Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol*, **2022**; 269(6):3295.



8. EKLER

GENİŞLETİLMİŞ ENGELLİLİK DURUM ÖLÇEĞİ (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE, EDSS)

SKOR	AÇIKLAMA
0	Normal nörolojik muayene, herhangi bir Fonksiyonel Sistemde(FS) engellilik yok
1,0-1,5	Engellilik yok, bir veya birden fazla FS'de minimum belirti var
2,0-3,5	Hafif engellilik (çift görme, bulanık görme, hafif düzeyde dengesizlik veya yürürken hafif düzeyde aksama).
4,0	Hastalar 500 metreyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilir
4,5	Hastalar 300 metre yürüyebilir
5,0	200 metre yürüyebilir, engellilik tam gün aktiviteyi kısıtlayacak kadar ağır
5,5	Hastalar yürürken ve merdiven çıkarken zorluk çekerler. 100 metre mesafeyi yardımsız, dinlenmeden yürüyebilirler
6,0	Hastalar 100 metre mesafeyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyemezler. Tek taraflı destek ihtiyacı doğar
6,5	Çift taraflı destek ile 20 metre gidebilir
7,0-7,5	Tekerlekli iskemlede gününü geçirebilir
8,0-8,5	Genel olarak tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır. Ancak kol ya da kollarını kullanabiliyor
9,0-9,5	Günlük yaşam aktivitelerinde yardım gereksinimi olan yatağa bağımlı hastalar
10	MS'e bağlı ölüm.

Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği Fonksiyonel Sistemler

SEVİYE	PİRAMİDAL FONKSİYONLAR
0	Normal
1	Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2	Minimal özürlülük
3	Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4	Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monoplegi
5	Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
V	Kuadriplejik

SEVİYE	SEREBELLAR FONKSİYONLAR
0	Normal
1	Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2	Hafif ataksi
3	Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4	Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5	Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
V	Bilinmeyen
X	Bu işaretleme kas güçsüzlüğü de testin içine karışmışsa her rakamın sonuna eklenir.

SEVİYE	BEYİNSAPI FONKSİYONLARI
0	Normal
1	Yalnızca bulgular
2	Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürllükler
3	Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği
4	Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özürllükler
5	Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
V	Bilinmeyen

SEVİYE	DUYUSAL FONKSİYONLAR
0	Normal
1	Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2	Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3	Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4	Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5	Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6	Baş altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
V	Bilinmeyen

SEVİYE	BEYİNSAPI FONKSİYONLARI
0	Normal
1	Yalnızca bulgular
2	Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürllükler
3	Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği
4	Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özürllükler
5	Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
V	Bilinmeyen

SEVİYE	BAĞIRSAK VE MESANE FONKSİYONLARI
0	Normal
1	İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2	Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3	Sık idrar kaçırma
4	Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5	Mesane işlevlerinin kaybı
6	Bağırsak ve mesane işlevlerinin kaybı
V	Bilinmeyen

SEVİYE	GÖRSEL FONKSİYONLAR
0	Normal
1	Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2	Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3	Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4	Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün en yüksek görme keskinliği 20/60 veya daha az
5	Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6	Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün en yüksek görme keskinliği 20/60 veya daha az
V	Bilinmeyen
X	Optik sinirde 0-6 derece arası temporal solukluk varlığında diğer derecelerin sonuna eklenir.

SEVİYE	SEREBRAL FONKSİYONLAR
0	Normal
1	Sadece duygulanımda değişiklik (DSS skorunu etkilemez)
2	Zihinsel aktivitede hafif azalma
3	Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4	Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5	Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
V	Bilinmeyen

SEVİYE	DİĞER
0	Normal
1	Multipl Skleroza bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
V	Bilinmeyen