

# MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018

Editörler  
Hüsnü Efendi  
Demet Yandım Kuşcu



**MULTİPL SKLEROZ  
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU  
2018**

**Editörler**

Dr. Hüsnü Efendi  
Dr. Demet Yardım Kuşcu

## MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018

ISBN: 978-605-89294-9-4

Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

**Tüm hakları saklıdır.**

Bu kitabın hiçbir bölümü yazarlarından yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayımlanamaz.

---

### Yayınevi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.  
Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul  
Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27  
info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr

### Baskı

**Üniform Basım San. ve Turizm LTD. ŞTİ**  
Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No 114  
Bağcılar 34204 İstanbul SERTİFİKA NO: 42419  
Tel: +90 212 429 10 00

## İÇİNDEKİLER

<b>MULTİPL SKLEROZDA TANI ve AYIRICI TANI</b> .....	9
<i>Dr. Aysun Ünal, Dr. Hatice Maviöğlü, Dr. Burcu Altunrende, Dr. Nilüfer Kale İçen, Dr. Ufuk Ergün</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZ TANI ve İZLEMİNDE MANYETİK REZONANS İNCELEME İLKELERİ</b> .....	29
<i>Dr. R. Erdem Toğrol, Dr. Serkan Demir, Dr. Melih Tütüncü, Dr. Şeref Demirkaya, Dr. Belgin Koçer</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZDA ATAK TEDAVİSİ</b> .....	49
<i>Dr. Aksel Siva, Dr. Nihal Işık, Dr. Serpil Demirci, Dr. Sabahattin Saip</i>	
<b>RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA 1. BASAMAK ENJEKTABL İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR ve TEDAVİ OPTİMİZASYONU</b> .....	56
<i>Dr. Nur Yüceyar, Dr. İrem Tiftikçioğlu, Dr. Nilda Turgut, Dr. Haluk Gümüş</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER</b> .....	70
<i>Dr. Hülya Aydın Güngör, Dr. Levent Sinan Bir, Dr. Murat Kürtüncü, Dr. Serhan Sevim</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZDA MONOKLONAL ANTİKORLAR</b> .....	86
<i>Dr. Tuncay Gündüz, Dr. Burcu Yüksel, Dr. Yusuf Tamam, Dr. Ceyla İrkeç, Dr. Rana Karabudak</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZDA İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİLER ve IVIG</b> .....	108
<i>Dr. Figen Tokuşoğlu, Dr. Meral Mirza, Dr. Sedat Şen, Dr. Uğur Uygunoğlu</i>	
<b>PLAZMAFEREZ</b> .....	122
<i>Dr. Mesrure Köseoğlu, Dr. Ayşe Altıntaş</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ</b> .....	130
<i>Dr. Esra Başar, Dr. Gülşen Akman Demir</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZ ve AŞILANMA</b> .....	132
<i>Dr. Handan Özışık, Dr. Feray Seleker</i>	
<b>GEBELİK ve LAKTASYONDA İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ KULLANIMI</b> .....	138
<i>Dr. Belgin Petek Balcı, Dr. Sibel Güler</i>	
<b>ÇOCUKLUK ve ADÖLESAN MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ İLKELERİ</b> .....	146
<i>Dr. Aylin Akçalı, Dr. Gülnur Uzuner, Dr. Egemen İdiman</i>	
<b>MULTİPL SKLEROZ SÜRECİNDE İZLENEN SEMPTOMLAR ve TEDAVİ YAKLAŞIMLARI</b> .....	150
<i>Dr. Eda Derle, Dr. Nevzat Uzuner, Dr. Sibel Canbaz Kabay, Dr. Aslı Tuncer</i>	

## KATKIDA BULUNAN YAZARLAR

(Alfabetik sıraya göre sıralanmıştır)

**Dr. Aksel Siva**

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Aslı Tuncer**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Aylin Akçalı**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Aysun Ünal**

*Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Ayşe Altıntaş**

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Belgin Koçer**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Belgin Petek Balcı**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Burcu Altunrende**

*Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Burcu Yüksel**

*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Ceyla İrkeç**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Eda Derle**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Egemen İdiman**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli)*

**Dr. Esra Başar**

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Feray Seleker**

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Emekli)*

**Dr. Figen Tokuçoğlu***İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği***Dr. Gülnur Uzuner***Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Gülşen Akman Demir***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (emekli)***Dr. Haluk Gümüş***Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Handan Özışık***Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Hatice Mavioğlu***Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Hülya Aydın Güngör***Lifemed Tıp Merkezi***Dr. İrem Tiftikçioğlu***Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi***Dr. Levent Sinan Bir***Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Melih Tütüncü***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Meral Mirza***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Mesrure Köseoğlu***Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi***Dr. Murat Kürtüncü***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Nevzat Uzuner***Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Nihal Işık***Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Nilda Turgut***Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı***Dr. Nilüfer Kale İçen***Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Nur Yüceyar**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. R. Erdem Toğrol**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi SAH Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Rana Karabudak**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Sabahattin Saip**

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Sedat Şen**

*On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Serhan Sevim**

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Serkan Demir**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi SAH Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Serpil Demirci**

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Sibel Canbaz Kabay**

*Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı;  
Kütahya DPÜ Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Sibel Güler**

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Şeref Demirkaya**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Dr. Tuncay Gündüz**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Ufuk Ergün**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Uğur Uygunoğlu**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Yusuf Tamam**

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız;

Türk Nöroloji Derneği Multipl Skleroz çalışma grubu üyelerinin yoğun katılımı ve desteği ile hazırlanan Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun son güncellemesi 2016 yılında yapılmıştı. Multipl skleroz alanında yaşanan hızlı gelişmeler bu kılavuzun 2 yıl gibi kısa bir ara ile yenilenmesini zorunlu kıldı. Bu konuda çalışma grubumuzun değerli üyeleri özveri ile destek oldular ve güncel yeni kılavuzumuzun kısa sürede güncellenmesini sağladılar. Emeği geçen tüm çalışma grubu üyelerine içten teşekkürlerimi sunarım. Bu kılavuzda her bölüm sonunda yer alan Kaynaklar bölümleri, yazımızda yararlanılan gerektiğinde başvurulabilecek güncel ek bilgi kaynakları olarak verilmiştir. Tüm meslektaşlarımız için güncel bir başvuru kaynağı olmasını dilerim.

Sevgi ve Saygılarımla,

**Prof. Dr. Hüsnü Efendi**

**Multipl Skleroz Çalışma Grubu Başkanı**





# MULTİPL SKLEROZDA TANI ve AYIRICI TANI

Dr. Aysun Ünal, Dr. Hatice Mavioğlu, Dr. Burcu Altunrende, Dr. Nilüfer Kale İçen,  
Dr. Ufuk Ergün

## Giriş

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır. İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir.

MS kronik bir hastalıktır. Bir bölümü ataklarla seyrederken bir bölümü ilerleyici olarak seyreder.

## Belirtiler

MS hastalarında SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilir de bazıları çok sık, bazıları da kırmızı bayrak kabul edilecek kadar seyrek ortaya çıkarlar. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır.

Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<%5

## MS Klinik Seyir Tipleri

MS klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürüllüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. Progresif relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progresif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

- **KİS:** İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'de MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözleendiği, SSS'nin enflamatuvar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır.

- **Ataklarla seyreden MS (RRMS):** Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur, Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.

Aktif\* RRMS

Non-aktif RRMS

- **Progresif seyreden MS:** Hastalık seyri sırasında özürüllüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürüllüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürüllük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

Aktif, progresif

Aktif, non-progresif

Non-aktif, progresif

Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık)

\*Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.

Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları  $\leq 3$  olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.

## Tanı

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları için bu kadar kolay değildir. Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır. Böyle olgularda tanı bazen, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir. Son yıllarda gündemimize giren «radyolojik izole sendrom», bugün için henüz MS olarak kabul edilmemekte ancak 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir.

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Tanıda temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi olmuştur. Daha sonrasında bazı yazarlar tarafından revizyonlar yapılsa da 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı ise de MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır.

2001 yılında McDonald "öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırılmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısını korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS dışı kategorilerine ayırmıştır. 2005'de uluslararası panel 4 yılda kriterlerle ilgili kanıtı dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır. Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş fakat özellikle de görüntüleme ve BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler sadeleştirilmiştir. 2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı artırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Ancak kriterlerin basitleştirilmesi ve daha az kısıtlayıcı olmasının özgüllükten ödün verilebileceği ve aşırı

tanılamaya neden olabileceği gibi bir endişe dile getirilmiştir. Ayrıca, çocuklar, Asyalılar, Latinler gibi farklı popülasyonlar da aynı duyarlılık ve özgülüğü göstereceği konusunda da soru işaretleri oluşmuş ve bu gruplar için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile "International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis" 2016 ve 2017'de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu yayınlamışlardır. Panel 2010 kriterlerinin klinik ve araştırmalar bazında iyi bir temele oturduğuna karar vermiş ve majör bir değişiklik yapmamıştır. 2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak, BOS'da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. Primer progresif MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ancak 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur. Panel ayrıca, tanı konduğunda hastalığın önceki yıldaki seyrini değerlendirilerek hastalık tipi (RR, primer progresif, sekonder progresif) ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir.

2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı "MS" olarak kabul edilmektedir. Eğer MS düşünüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı "olası MS"dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı "MS değil"dir. Panel, olası MS kategorisine atipik prezentasyonlu olguların dahil edilmesini de tartışmış ancak bu konuda görüş birliği oluşmamış ve bu olgulara daha çok odaklanmış çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir. Radyolojik izole sendromun da şimdilik hastalık olarak tanımlanmamasını, ancak tipik KİS ortaya çıkarsa ve mekanda ve zamanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları varsa MS tanısı konulmasını önermiştir. Radyolojik izole sendromu olan ve ek olarak BOS'da-spesifik OKB saptanan kişilerde MS tanısı konulması gündeme getirilmişse de bu fikrin yeterince destek bulmadığı bildirilmiştir.

Panel, 2010 kriterleri yayınladıktan sonra yapılan çalışmalarını değerlendirdiğinde, bu kriterlerin Asya, Ortadoğu ve Latin topluluklarında kullanılmayacağını gösteren bir veri olmadığı kanaatine varmıştır. Yine de 2017 kriterlerini uygularken MS'in daha nadir fakat NMO'nun, MS ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkların ve beslenme yetersizliklerinin daha sık görüldüğü bu topluluklarda MS tanısı koyarken daha dikkatli davranılmasını önermişlerdir.

2010 kriterlerinin özellikle 11 yaş ve üstü çocuklarda kullanımının uygun olduğunu gösteren birçok çalışma olmakla birlikte, panel 2017 kriterlerinin ADEM kliniği ile

başvuran çocuklara uygulanmamasını önermektedir. Yine 60 yaş üstünde ki hastalarda bu kriterlerin dikkatle kullanılması önerilmektedir.

**Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)**

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak <sup>b</sup>	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> <li>• MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon</li> <li>• Spinal kordda ≥2 lezyon</li> <li>• BOS-spesifik OKB varlığı</li> </ul>

<sup>a</sup>: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadığı ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

<sup>b</sup>: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

<sup>c</sup>: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

<sup>d</sup>: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

<sup>e</sup>: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıdan onun yerine geçer.

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

## Klinik İzole Sendromlu Hastada Yaklaşım

SSS'nin enflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır.

Günümüzde tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır.

KİS'li olgularda MR incelemede çoklu beyin ya da spinal kord demiyelinizan lezyonunun varlığı, BOS'ta OKB pozitifliği KİS'nin MS'in ilk atağı olma olasılığını artırır.

MS tanısı koyabilmek için olası diğer hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıda belirtilen maddeler akla gelmelidir.

- Beyin MRG MS gelişim olasılığı konusunda yardımcı olabilir. MRG'de anormallik saptanan olgularda klinik kesin MS gelişme oranı %60-80, MRG normal olgularda %20 oranında bildirilmiştir.
- Taniya destek olacak MR takip protokolleri (Bkz. MS'de MRI kılavuzu).
- Görüntüleme incelemeleri ile tanı konamamış, ancak kuvvetle enflamatuvar bir hastalık düşünülüyor ise BOS'yi OKB açısından incelemek ve uyandırılmış potansiyellere bakmak yardımcı olabilir.

Başlangıç bulguları MS açısından atipik olan olgularda ayırıcı tanıda klinik ve paraklinik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Yakın klinik takip ve öykü bazı olgularda tetkiklerden daha fazla yardımcı olabilir.

### **MS Tanısında Tetkikler**

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de yapılacak tetkikler ile tanı desteklenmeli, ayırıcı tanıda klinik durumu açıklayacak bir başka nedenin olmadığı gösterilmeden kesin tanı konmamalıdır. Çünkü klinik tablosu MS ile benzeşen birçok hastalık vardır. Bu tetkikler Tablo 3'de listelenmiştir.

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (Bkz., MS'de MRG kılavuzu)**

Şüphesiz bugün için MS tanısında en önemli parametre klinikten sonra MRG'dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulabiliyor olsa bile MRG çekilmeden MS tanısı koymamak gerekir. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda, panel tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir. Spinal MRG mutlak gerekli olmasa da, spinal kord tutulumu ile başvuranlarda, primer progresif seyir gösterenlerde, MS'in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda spinal MRG önerilmektedir. Çocuklarda spinal MRG'nin tanıda yetişkinler kadar yararlı olmadığı bildirilmektedir. MRG çekimleri mutlaka kontrastsız ve kontrastlı yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunu takip için gereklidir. MAGNIMS çalışma grubu ve MS konsorsiyumu MS tanısında beyin ve spinal kord MRG'lerinin kullanımını optimize etmek için bir rehber yayınlamıştır (Bkz., MS tanı ve izleminde MRG ilkeleri).

**Tablo 3. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler**

<b>Temel testler</b>
Kan tetkikleri
MRG
BOS analizleri
<b>İkincil testler</b>
Uyandırılmış potansiyeller (görsel, somatosensoriyel)
Optik koherens tomografi
Nörokognitif testler
<b>Diğer testler</b>
Ürodinami
Biopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomeningeal, diğerleri)
Anjiyografi (serebral, fluorescein, MR)
Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)
Akciğer grafisi (hiler adenopati)
Diğerleri (Schirmer testi, tükürük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)
MS: Multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, EMG: Elektromiyografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

### Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

BOS'da OKB saptanması ve IgG indeks yüksekliği MS tanısında önemli bir parametredir. 2017 McDonald kriterlerinde BOS OKB pozitifliğinin ikinci klinik atak ya da MRG de ortaya çıkacak yeni bulgu yerine zamanda yayılımı destekler olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir ama MS'e özgül değildir. Beyin ve meninklerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da gözlenebilir. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. Üst sınırı konusunda tartışmalar olsa da genelde 0.70 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. Kabul gören ve önerilen yöntem, BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" ile OKB'lerin incelenmesidir. BOS'da OKB'nin pozitif, serumda negatif olması (pattern 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (pattern 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu



gösterir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının %90'nından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir. Ülkemizde pozitiflik oranı biraz daha düşük görünmektedir.

BOS'nin rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı yoktur ama karışabilecek hastalıkların ayırt edici tanısında önemlidir. Bu nedenle mutlaka yapılmalıdır. MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı normal, Cl ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0,5-0,7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. BOS'da hücre sayısı 0-20/mm<sup>3</sup>dür ve genellikle lenfositir. >50 /mm<sup>3</sup> hücre gözleendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

### Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyeller; MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımaya lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunurlar.

VEP daha sık kullanılmakta olup, P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesi yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir. VEP'nin ayrıca, tedavi izleminde de yeri vardır.

Üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial somatosensoryel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunabilirler.

Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, MEP ve SEP kombinasyonları ile oluşturulur ve tanı ve izlemede değerli oldukları bildirilmektedir. Hasta özelliklerine göre seçilen mmEP ise prognostik değer taşıyabilmektedir.

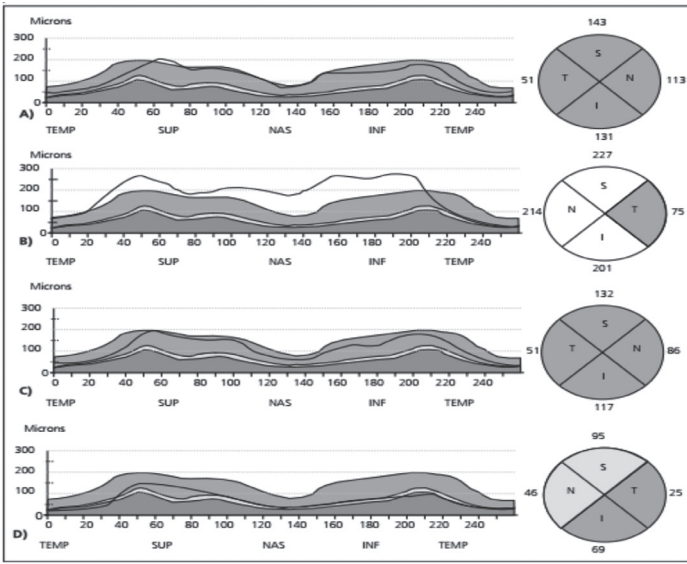
### Optik Koherens Tomografi

MS hastalarında optik sinir en sık etkilenen bölgelerdendir. Klinik olarak ON öyküsü olmayan hasta grubunda bile VEP ve postmortem otopsi çalışmaları subklinik tutulum sıklığının çok daha yüksek olduğunu belirtmektedir (%94-99).

Gerçek zamanlı optik biyopsi olarak da tanımlanan optik koherens tomografi (OKT), son yıllarda MS hastalarında yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir. OKT, düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansımaya ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır.

MS hastalığının prognozunu değerlendirmede ve kullanılan tedavilere yanıtın monitörize edilmesinde, nöron kaybı ve atrofi değerlendirmesinde histopatoloji en net bilgiyi sunar, ama pratik uygulamada özel olguların ayırıcı tanısı dışında yeri yoktur. OKT ile optik sinir incelemesinin histopatolojik inceleme ile eşdeğerde güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir. Ek olarak, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil

reaksiyonu ile korelasyon gösterir. Çalışmalar yine OKT bulguları ile hastalık süresi, hastalık klinik gidişi, özürüllük, MRG ve VEP bulguları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Optik sinir lezyonlarında MS patolojisinde olduğu gibi MS hastalığının enflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis, aksonal dejenerasyon, atrofi ve bunun yansıması olarak RNFL ve ganglion hücre katmanında incleme gözlenir. MS hastalarında ON geçirmiş ve geçirmemiş optik sinirlerde normallerle kıyaslandığında OKT incelemesinde belirgin RNFL incelmeleri saptanmakta ve hastalık süresince RNFL incelmeleri devam etmektedir. Ek olarak optik sinirin orbita içinde miyelinsiz lifleri olduğu düşünülürse OKT incelemesi ile akson kaybı direkt nörodejenerasyon ve hastalık progresyonu hakkında bilgi edinilebilecektir.



**Şekil 1.** Optik koherens tomografi bantları spesifik retinal katmanları gösterir, ek olarak optik koherens tomografi total retina sinir lifi tabakası kalınlığını da ölçer. Şemadaki renkler normal dağılım yüzdelelerini yansıtır, sırasıyla: %95-100 beyaz, %5-95 yeşil, %1-5 sarı, %0-1 kırmızı. Superior (S), inferior (I), nazal (N) ve temporal (T) retina sinir lifi tabakası değerleri ölçülür. Bu şemada sol optic nöritli multipl skleroz hastasının, A) normal sağ optik sinir ve B) artmış retina sinir lifi tabakası kalınlığı olan sol optik siniri ve 6 ay sonraki kontrolde C) normal sağ optik sinir ve D) azalmış sol retina sinir lifi tabakası değerleri görülmektedir.

OKT ile RNFL incelemesi, demiyelinizan ON ayırıcı tanısında da ek bulgular sağlamaktadır, çalışmalar MS ile kıyaslandığında nöromiyelitis optika (NMO) hasta grubunda RNFL incelmeleri ve atrofi gelişiminin çok daha hızlı ve belirgin olduğunu göstermiştir.

OKT uygulaması kolay ve tekrar edilebilirliği yüksek olmakla beraber OKT'yi etkileyen

faktörler olduğu göz önünde tutulmalıdır (skalanın hatalı yerleşimi, sinyal gücü, göz hareketleri, katarakt, kontak lensler, pupil boyutu).

Bütün bu bulguların ışığında, OKT erken tanıda, takipte, nörodejenerasyonu göstermede, prognozu öngörmeye, tedavinin etkisini değerlendirmede ve nörodejenerasyona yönelik tedavilerin geliştirilmesinde kıymetli ve umut vaat eden bir tekniktir ve nöroloji kliniklerinde pratikte kullanıma girmiştir.

### **Kognitif Testler**

MS'te kognitif bozukluklar, sık görülmesine ve özür lülüğün önemli bir nedeni olmasına karşın MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özür lülük ölççeğ i, EDSS kognisyonu değerlendirmemekte ve rutinde kognitif fonksiyonları ölç en ayrı ölç ekle r de pek kullanılmamaktadır. Son yıllarda MS'de tedavinin etkisini değerlendirme ve ilaç değ iş im kararını vermede No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) kavramı kullanılmaya başlanmıştır. NEDA-3, özür lülük progresyonu, yıllık atak sayısı, MRG lezyon aktivasyonunu iç ermektedir. Ama beyin atrofi si ve kognitif bozulma hastalık aktivasyonu göstergesi olarak halen rutinde kullanılmamaktadır. NEDA-4 (+beyin atrofi si) ve NEDA-5 (+kognitif bozulma) kavramlarının kullanılmasını öneren yazarlar vardır. EDSS'den sonra geliştirilen MS Functional Composite, kognisyonu ölç en Paced Auditory Serial Additional Test testini iç ermektedir. Ancak vakit alması, kolay uygulanabilir bir test olmaması, tek başına MS'teki kognitif bozuklukları yeterince değerlendirmemesi başka kognitif testlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bunlardan Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) dünya genelinde MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup, beş adet testten oluşmaktadır. Bir diğ eri, Minimal Assessment of Cognitive Function in MS'tir (MACFIMS) ve 7 ölç eklekten oluşmaktadır. MACFIMS'nin güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur. Ancak bu testlerin uygulanması sırası ile 45 ve 90 dk sürmektedir. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bataryadır. On beş dakika içinde tamamlanır ve özel ekipmana, özel eğ itime gerek yoktur. Bilgi işleme hız ı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir. Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini iç erir. SDMT; BICAMS, BRNB ve MACFIMS için ortak testtir ve en hassas ölç eklektir. SDMT bilgi işleme hız ını, CVLT-II ve BVMT-R verbal ve görsel belleğ i ölçmektedir. BICAMS'nin birçok kültürde geçerlilik güvenilirliğ i ç alışılmıştır. Ülkemiz için BICAMS'nin geçerlilik ve güvenilirliğ i 2017 yılında Özakbaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Kognitif testler, MS'in bugün için tanısında değ ilse de hastalık aktivasyonunu belirlemede ve tedaviyi yönetmede mutlak kullanılmalı ve belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

**MS Tanısı/ayırıcı tanısında önerilen laboratuvar incelemeleri**

Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikor (ANA) (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise anti-ekstre nükleer antijen profili, (ENA) antikardiolipin antikorlar, sifiliz serolojisi ilk başvuruda yapılması önerilmektedir.

**Ayırıcı Tanı**

MS ayırıcı tanısında;

**MS ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları**

- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM),
- NMO spektrum hastalıkları (NMOSD),
- Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar,
- Diğer (atipik SSS'yi enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları),
- Tümeffaktif MS,
- Balo'nun konantrik sklerozu,
- Akut MS (Marburg tip MS).

**MS ile karışabilecek SSS'de demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır**

Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar;

- Primer SSS vaskülit,
- Sistemik kolajen/vasküler hastalıklar,
  - Sistemik lupus eritematozus,
  - Antifosfolipid antikor sendromu,
  - Primer Sjögren sendromu,
  - Behçet hastalığı,
  - Susac sendromu,
- CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids)

Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar,

- CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar).

Hereditör hastalıklar;

Lökodistrofiler;

- Adrenolökodistrofi,
- Metakromatik lökodistrofi,
- Globoid (Krabbe) lökodistrofi,
- Erişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi,
- Hereditör erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı.

Enfeksiyöz hastalıklar;

- Toksoplazmoz,
- Tüberküloz,
- Lyme,
- Progresif multifokal lökoensefalopati,
- HIV.

Granülomatoz hastalıklar;

- Sarkoidoz.

Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar;

- SSS tümörleri ve metazistik tümörler,
- Primer SSS lenfoması.

Paraneoplastik hastalıklar;

Mitokondriyal hastalıklar;

Nütrisyonel hastalıklar;

- Vitamin B12 eksikliği.

**MS ile ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları**

**Akut Dissemine Ensefalomyelit:** Akut monofazik enflamatuvar demiyelinizan bir tablodur. Nadiren de olsa tekrarlayan formları görülebilmektedir.

ADEM'in tekrarlayan formları;

**Multifazik ADEM (MADEM):** ADEM'in alt tipi  $\geq 3$  ay sonra ADEM ile uyumlu farklı alanları etkileyen yeni klinik olay,

**ADEM-ON:** ADEM yada MADEM sonrasında ON atağı (sıklıkla MOG antikoruna ile ilişkili tablo),

**ADEM-NMOSD benzeri tablo:** >3 ay sonra ON, LETM veya area postrema sendromu (MR kriterlerini karşılayan) olarak sınıflandırılmaktadır.

Sıklıkla çocuklarda görülür. Spontan gelişebildiği gibi çoğunlukla hastalıktan 6 gün ile bir ay arası öncesinde aşılama veya enfeksiyon öyküsü vardır.

MS'e benzer belirti ve bulguların yanında sıklıkla baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı, meniks irritasyon bulguları, epileptik nöbet gibi ensefalit bulguları mevcuttur.

MRG'de beyin ve omurilikte multipl, bazen diffüz-büyük, sınırlı belirsiz, yama tarzında hemen hepsi kontrast tutan (aynı yaşta) lezyonlar vardır. Sıklıkla talamus bazal ganglionlarda gibi ak madde dışında tutulum görülebilir ve klinik düzelme ile paralel olarak lezyonlarda da belirgin düzelme gözlenir.

BOS'ta hafif-orta lenfositik pleositoz (genellikle <100), normal ya da hafif artmış protein düzeyleri görülebilir. OKB genellikle negatiftir veya başlangıçta pozitif olan hastalarda da sonradan negatifleşir.

Nörolojik tablo hızlı progresiftir ancak ölümle sonlanan az sayıda olgu dışında hastalar çok az sekelle ya da tam düzeler.

### **Nöromyelitis Optika/Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları**

Devic hastalığı olarak da bilinen NMO, nadir görülen, genellikle optik sinirler ve/veya spinal kordun akut ya da tekrarlayan demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize enflamatuvar hastalıdır. Aquaporin-4 (AQP4) kanallarına bağlanan NMO-IgG antikorunun tespit edilmesi hastalığın patofizyolojisinin ve klinik seyirinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. NMO klinik, radyolojik ve immünolojik özellikleri anlaşıldıkça MS spektrumundan ayrılmıştır. NMO, günümüzde artık bir otoimmün astrositopati olarak tanımlanmakta ve klinik, görüntüleme ve antikor varlığına göre NMO spektrum hastalıklarından bahsedilmektedir. 2015 yılında yayımlanan yeni sınıflama ve kriterlerde "NMO" terimi kaldırılarak sadece "NMO-Spektrum bozuklukları" kullanılması önerilmiştir. Yeni kriterlere göre NMOSD, AQP4 antikorları pozitifliğine göre iki gruba ayrılmıştır.

**Yeni sınıflamada NMOSD için 6 ana klinik bulgu tanımlanmıştır;**

ON,

Akut myelit,

Başka şekilde açıklanamayan hıçkırık veya bulantı ve kusmanın olduğu area postrema sendromu,

Akut beyin sapı sendromu,

Semptomatik narkolepsi veya NMOSD için tipik diensefalik MR lezyonları olan akut diensefalik sendrom,

NMOSD için tipik beyin lezyonları olan semptomatik serebral sendrom.

AQP4 antikoru pozitif olan grupta tek bir temel klinik tablo olması (ON ya da myelit gibi) tanı için yeterli iken, AQP4 antikoru negatif ya da belirsiz olan grup için en az iki temel klinik tablonun olması tanı için gerekmektedir.

Kadınlarda erkeklerden dokuz kat sık gözlenmektedir ve ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Klinik tablo genellikle saatler ve günler içerisinde yerleşen ON ve transvers myelit atakları ile karakterizedir. Optik sinirler ve spinal kord dışında SSS tutulumu da görülebilir. Dirençli bulantı, kusma, hıçkırık, işitme kaybı, tat almada azalma, dilde atrofi, pruritus, trigeminal nevralsi, gündüz aşırı uykululuğu, narkolepsi, nöroendokrin bozukluklar ve nöbetler (özellikle çocuklarda) gözlenebilen diğer klinik belirtilerdir. Serebrumda tutulan bölgeler MS'ten farklılık gösterir.

NMOSD'ye sıklıkla SLE, Anti-fosfolipid sendromu, Sjögren hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, limbik veya NMDAR ensefaliti ve kanserler gibi komorbid hastalıklar eşlik edebilir. Dirençli bulantı, kusma hıçkırık yakınması olan, beyin sapı tutulumu görülen yaşlı erkek hasta grubunda paraneoplastik NMOSD düşünülmelidir.

Optik nöropati MS'in aksine iki taraflı olabilir ve prognozu genellikle MS'te görülen optik nöropatiye göre daha ağırdır ve sekel bırakma eğilimindedir. Üç veya daha fazla vertebra segmenti boyunca uzanan, omuriliğin tüm transvers kesitini veya santral gri cevherini tutan, sıklıkla servikal ve torakal segmentleri etkileyen spinal kord tutulumu NMO için tipiktir. Myelit ataklarında görülen ağrı da, MS atağına göre çok şiddetlidir. Bazen bulantı hıçkırık ile giden Area Postrema sendromunu bir myelit atağı takip edebilir.

NMOSD'de kraniyal MRG normal olabilir ya da MS'in radyolojik kriterlerini doldurmayan ak madde lezyonları görülebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda ak madde lezyonları MS'in radyolojik kriterlerini karşılayan nitelikte olabilir. NMOSD'de akut dönemde ödemi de olabilen korpus kallosum eksenini takip eden lineer lezyonlar ve %10 hastada hipotalamik, talamik ve diensefalik lezyonlar görülmektedir. AQP4'ten zengin olan 4. ventrikül çevresi veya periaquaduktal bölgelerde görülen lezyonlar NMOSD için spesifiktir. Orbita MRG'de

de optik sinirin yarıdan fazla segmentinde ve kiazmada tutulum göstermesi de yine NMOSD için tipiktir.

Spinal MRG'de ödem ve kontrast tutulumu belirgin olan T1 ağırlıklı kesitlerde hipointensite gösteren enflamatuvar demiyelinizan lezyonlar NMOSD için karakteristiktir. Beyin sapından aquadukt bölgesinden servika bölgeye uzanan lezyonlar da NMOSD için tipiktir. Ancak NMOSD'de %15 hastada başlangıç myelit ataklarında MS ile daha sıklıkla karışabilecek kısa segment lezyonların da görüldüğü bilinmektedir.

NMOSD'de BOS OKB pozitifliği %15-30 arasındadır ve bazen belirgin pleositoz ve hafif protein artışı gözlenir. MS'de OKB %85 pozitifdir ve hücre genellikle olmaz.

NMOSD'de ataklar ciddi özürülük bırakabileceği için atakların erken dönemde ve agresif bir biçimde tedavi edilmesi önem arz etmektedir. Atak tedavisinde 7-10 gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) uygulanır, IVMP'ye yetersiz yanıt veren olgularda ise plazma değişimi yapılır. Uzun dönem tedavi olarak ise azathioprin (2.5-3 mg/kg) + oral steroid (1 mg/kg), mikofenalat mofetil, rituksimab, siklofosamid, tocilizumab ve eculizumab yer alır.

### **MOG ile İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar**

MOG, myelinin dış yüzünde ve oligodentrositlerin yüzeyinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. Ekstrasellüler parçanın hücrel ve humoral otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. MOG'ye karşı gelişen antikorlar, IgG1 yapısındadır ve sitotoksikite ve kompleman fiksasyonuna yol açabilir. MOG antikorlu hücre bazlı yöntem ile en güvenilir olarak bakılmaktadır. MOG antikorlu da AQP4 antikorlu gibi serumda bulunur, BOS'da az oranda bulunur, antikor titresi atak döneminde artar, remisyonda düşer. İnsan MOG antikorlarının rodentlerde patojenik olduğu gösterilmiştir ve AQP4 antikorlu pozitif NMOSD ve MS'ten farklı bir patogenezi olduğu görülmüştür. MOG antikorunun hedefi myelin olduğundan ağır demiyelinizasyon görülürken, NMOSD'de olduğu gibi astrosit hasarı görülmemektedir.

#### **MOG antikorlu ile ilişkili hastalıklarda klinik spektrum;**

Çocuklarda;

- ADEM
- MS veya MADEM

Erişkinlerde;

- AQP4 negatif NMOSD
  - Beyin sapı ensefaliti, anti-NMDAR ensefaliti
  - ADEM
  - İdiyopatik monofazik ya da rekürren veya bilateral ON,
  - İzole myelit veya relapsing myelit
- Klasik MS (<%0.1) olarak görülebilir.



MOG antikoru pozitif, AQP4 antikoru negatif NMOSD hastaları, AQP4 antikoru pozitif hastalara göre farklı klinik karakteristikler gösterirler. MOG antikoru pozitif olan grupta kadın baskınlığı yoktur (kadın /erkek oranı: 1/1), AQP4 pozitif gruba göre daha genç yaşta başlar, ataklardan düzelme daha iyidir.

Optik sinir daha fazla tutulur, sıklıkla bilateraldir, anterior kısım posteriordan daha fazla tutulur, papilödem ve uzun optik sinir lezyonu görülebilir. MOG antikoru pozitif hastalarda orbital MRG'de, perinöral kontrast tutulumu görülmesi tipiktir ve bu bulgu ne MS ne de AQP4 antikoru pozitif NMOSD'de görülmemektedir.

Serebral tutulum, AQP4 antikoru pozitif olan NMOSD'ye göre daha erken ve daha sık olarak gözlenir. Serebral tutulumlarda klinik olarak daha fazla nöbet ve ensefalopati gözlenir. Kranialde lezyon lokalizasyonu daha çok pons ve 4. ventrikül komşuluğunda görülür. Yakın zamanda Avrupa'dan bildirilen çok merkezli bir kohort çalışmasında, MOG antikoru pozitif olan hastaların üçte birinde asemptomatik tablodan ölümcül rhombensefalite kadar giden farklı klinik tabloların görüldüğü beyin sapı tutulumu da bildirilmiştir. Beyin sapında ki lezyonlar bulutsu bir görünüme sahiptir.

Spinal kord tutulumu daha azdır, daha kaudal ve derin gri maddeyi tutan uzun segment spinal kord lezyonları görülür. Yaklaşık %40 hastada ise kısa segment spinal kord lezyonu görülebilir.

MOG antikoru pozitif hasta grubunda BOS'ta OKB (%6-13 pozitif) genellikle negatiftir.

MOG antikoru pozitif hastalarda ataklar NMOSD'de olduğu gibi (IVMP, PLEX, IVIG) tedavi edilebilir, tedavi yanıtı bu grup ile benzerdir. Uzun vadeli koruyucu tedavi olarak azatioprin, mikofenolat mofetil ve rituksimab kullanılabilir. Klinik gözlemlere göre MOG antikoru pozitif hastalarda steroid yanıtının iyi olduğu ancak steroid azaltılırken relaps sık görüldüğünden yavaş azaltılarak kesilmesi gerektiği ve bu süre zarfında beraberinde azatiopirin gibi immünosüpresan tedavinin başlanması uygun olduğu bildirilmektedir.

## MS Varyantları

### Tümeffaktif MS

Tümeffaktif demiyelinizan lezyonlar (TDLs), 2 cm'den büyük, serebral fokal demiyelinizasyon alanları olarak tanımlanırlar. Bu lezyonlar MS'li hastalarda ya hastalığın başlangıcında ya da seyri sırasında görülebilirler. MS dışında Balo, ADEM, NMOSD'de de TDLs görülebilmektedir. Önceden MS tanısı bilinmeyen, ilk kez soliter TDL ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda diğer tüm etiyolojilerin (neoplazi, lenfoma, abse, diğer enflamatuvar hastalıklar) gerektiğinde biyopsi ile dışlanması gerekmektedir.

TDLs'de klinik prezentasyon lezyonun yeri ve büyüklüğü ile ilişkili olarak farklılık gösterir. Klinik bulgular, baş ağrısı, bilinç değişikliği, kognitif bozukluklar, afazi, apraksi, epileptik

nöbet gibi MS için atipik klinik bulgular görülebildiği için ayırıcı tanıda yol gösterici olmayabilir.

Radyolojik olarak TDLs için tanımlanan karakteristik özellikler ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. TDLs genellikle fokal, keskin sınırlı olmayan, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, bazen T2 ağırlıklı kesitlerde çevresinde hipointens rim bulunan, farklı şekillerde kontrast tutulumu gösterebilen (açık ya da kapalı halka, heterojen, punktat, diffüz, nodüler olabilen), lezyon kenarında tam olmayan kontrastlanma, perilezyonel ödem ve kitle etkisi gösterebilen lezyonlardır. Lezyon büyüklüğüne göre kitle etkisinin beklenenden az olması ve kortikal tutulumun olmaması da ayırıcı tanıda TDLs'yi düşündürülebilir. TDLs, ön planda frontal ve pariyetal bölgelerde görülürler. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, lezyon periferinde kısıtlanma, lezyon merkezinde ADC değerlerinde artış ve lezyonun içinden geçen venlerin görülmesi de TDLs'yi düşündürülebilir.

BOS'ta OKB görülme oranı TDL'de klasik MS hastalarına göre daha düşüktür.

#### **Balo'nun Konsantrik Sklerozu**

Nadir bir varyant olup çocuk ve genç yaştaki insanları etkilemektedir. SSS'nin fulminan gidişli enflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından biridir. Sıklıkla baş ağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir.

Histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizan ve eşlik eden remiyelinizan alanlarla karakterizedir.

Tanı histopatolojik bulgular ile konulmasına rağmen son yıllarda MRG bulguları ile tanısı konmuş olguların sayısı artmaktadır. MRG'de konsantrik halkalar ya da T2 ağırlıklı incelemelerde helezon şeklinde lezyonlar gözlenir. Sıklıkla hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenmesine karşın serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik kiazmada da lezyonlar bildirilmiştir.

#### **Akut MS (Marburg Tip MS)**

1906 yılında Otto Marburg tarafından tanımlanan ağır seyreden hızlı progresif bir tablodur. Serebral, serebellar ve spinal kord bulguları birliktedir. Hastalar başlangıçtan itibaren ilk birkaç yılda kaybedilir. Otopside çok büyük, aynı yaşta MS plakları gözlenir. BOS'da hücre reaksiyonu gözlenir ancak OKB saptanmaz. SSS ile birlikte periferik sinir sistemi tutulumu da tanımlanan olgular bildirilmiştir.

**MS tanısında kırmızı bayraklar**

Altmış yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç

Ailede benzer hastalık öyküsü

Akut (inme benzeri) başlangıç

Genç bir hastada primer progresif gidiş/anormal hızlı seyir

Tipik MS bulgularının olmaması

**Atipik klinik tablo ile prezentasyon**

Bilinç bozukluğu

Baş ağrısı ve meningismus

Kognitif tutulum

Kortikal belirtiler

Ekstrapiramidal belirtiler

Nöbet

İşitme kaybı

Tek başına progresif ataksi

**SSS tutuluşu dışında semptomlar**

Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluşu

Amyotrofi

İsrarlı monofokal prezentasyon

Hipotalamik bozukluklar

Diabetes insipidus

**Anormal laboratuvar bulguları**

Anormal BOS bulguları [OKB (-), hücre >50/mL, protein yüksekliği >90 mg/dL]

MS için atipik MR bulguları veya normal MR

**Kaynaklar**

1. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
2. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012;2012:792192.
3. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381-97.
4. Bigi S, Marrie RA, Verhey L, Yeh EA, Banwell B. 2010 McDonald criteria in a pediatric cohort: is positivity at onset associated with a more aggressive multiple sclerosis course? *Mult Scler* 2013;19:1359-62.
5. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye (Lond)* 2009;23:171-5.
6. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893-905.

7. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.
8. Di Pauli F, Reindl M, Berger T. New clinical implications of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in children with CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2018;22:35-7.
9. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:329-33.
10. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900-8.
11. Heussinger N, Kontopantelis E, Rompel O, Paulides M, Trollmann R. Predicting multiple sclerosis following isolated optic neuritis in children. *Eur J Neurol* 2013;20:1292-6.
12. Hsueh CJ, Kao HW, Chen SY, et al. Comparison of the 2010 and 2005 versions of the McDonald MRI criteria for dissemination-in-time in Taiwanese patients with classic multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;329:51-4.
13. Huh SY, Kim SH, Kim W, et al. Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014;20:492-5.
14. Hummel HM, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler* 2013;19:1330-5.
15. Jitrapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. *Ophthalmology* 2018;125:1628-37.
16. Kale N, Eggenberger E. Multipl Sklerozda Aksonal Dejenerasyon Gelişimini Değerlendirmede Yeni Bir Yöntem: Optik Koherans Tomografi Üzerine Bir Derleme. *Turk J Neurol* 2010;16:121-6.
17. Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2007;14:841-9.
18. Kornek B, Schmitl B, Vass K, et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2012;18:1768-74.
19. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891-8.
20. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
21. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
22. Cinar BP, Kösehasanoğulları G, Yigit P, Ozakbas S. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. *Neurol Sci* 2017;38:337-42.
23. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler* 2007;13:52-7.
24. Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013;10:1297-301.
25. Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol* 2015;262:831-6.
26. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016;87:38-45.
27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

28. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
29. Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin, 1990.
30. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald Criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012;72:211-23.
31. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol* 2017;264:2420-30.
32. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552-68.
33. Sedani S, Lim MJ, Hemingway C, Wassmer E, Absoud M. Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria. *Mult Scler* 2012;18:679-82.
34. Tantsis EM, Prelog K, Brilot F, Dale RC. Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria. *Mult Scler* 2013;19:1749-59.
35. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
36. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1-15.
37. Williams MT, Tapos DO, Juhasz C. Use of the 2010 McDonald criteria can facilitate early diagnosis in pediatric multiple sclerosis in a predominantly black cohort. *Pediatr Neurol* 2014;51:826-30.
38. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:611-21.

# MULTİPL SKLEROZ TANI ve İZLEMİNDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLKELERİ

Dr. R. Erdem Toğrol, Dr. Serkan Demir, Dr. Melih Tütüncü, Dr. Şeref Demirkaya,  
Dr. Belgin Koçer

---

## Giriş

Multipl skleroz (MS) tanı ve takibinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok önemli bir yere sahiptir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde MS lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterir.

## Tanıda Yeri

Beyin ve omuriliğin MRG'si, beyaz cevher lezyonlarının saptanmasında hassastır ve MS için tipik olan lezyonları belirlemede etkilidir. Güncel MS tanı kriterleri spesifik MRG özelliklerini tanımlamaktadır ve bu özelliklere dayanılarak hastalığın zamanda ve mekanda yayılımının güçlü kanıtları sağlanabilmektedir. Günümüzde MS tanısında kullanılan kriterler gereğince lezyonların merkezi sinir sisteminin (MSS) farklı zamanlarda farklı yerlerindeki varlığının gösterilmesi yanında hacim ve alanındaki değişiklikler ve aynı zamanda beyin dokusunun zaman içinde gösterdiği hacimsel değişiklik MRG'de izlenmektedir.

Ancak genel popülasyonda yaşla birlikte beyaz cevher lezyonlarının da artış gösterdiği bilinmektedir ve özellikle 40 yaş üstünde, atipik lezyonları olan, hipertansiyon, sigara, diyabet, yüksek kolesterol, migren gibi T2 hiperintensitelerine neden olan faktörlerin var olduğu hastalarda tanıda dikkatli olunması gereklidir. Ayırıcı tanı (Ek 2) ve tanıda kırmızı bayraklar (Ek 1) mutlaka dikkate alınmalıdır.

MRG bunun yanında kesin MS tanılı, selim seyirli hastaların, klinik olarak sessiz hastalık aktivitesinin ilerlemesini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır. Kontrast (gadolinyum) - iyileşen lezyonlar ve/veya T2 (hiperintens) lezyonlardaki değişiklikler, yeni enflamasyon MRG'deki biyobelirteçleri olarak kabul edilir. Bunun yanında atrofi de önemli bir belirteçtir. Deneyimler atrofisinin hem beyaz maddede hem gri maddede olduğunu ve özürülük ile diğer MRG ölçümlerinden daha fazla korele olduğunu göstermektedir.

Özellikle gri madde atrofisi tüm beyin veya beyaz madde fraksiyonuna kıyasla hastalık progresyonunun daha iyi bir göstergesi gibi görünmektedir. Ancak rutinde ölçümü kolay

değildir. Farklı ve tutarsız protokollerin/görüntü kalitelerinin varlığı hastaların izlenmesini olumsuz yönde etkileyen en önemli sorundur (Tablo 1).

**Tablo 1. Manyetik rezonans görüntülemenin teknik özellikleri ve MS çekimi için yapılan öneriler/yapılacak çekimler**

Alan gücü	Mutlaka 1,5 veya üzerinde T alan gücü, mümkünse 3T
Kesitler	Subkallozal çizgi referans alınarak düzenlenmeli, aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olmalı
Kesit kalınlığı ve boşluk	3 mm, kesitler arasında boşluk kalmamalı.
Sekanslar	<b>Kraniyal:</b> 2D/3D sagittal ve aksiyal FLAIR, 2D/3D sagittal, koronal ve aksiyal T2, aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme, sagittal, aksiyal T1 (kontrastsız ve postkontrast) <b>Spinal:</b> Aksiyal ve sagittal T1 ve T2, postkontrast T1, STIR veya faz-sensitif inversiyon-recovery (öncelikle servikal, sonra gerekirse torakal) <b>Orbita:</b> Yağ baskılı optik sinire yönelik MRG. Yağ baskılı T2, yapılabılırsa koronal STIR, ayrıca yağ baskılı post-kontrast T1 (kesit kalınlıkları <2 mm) ve optik kiazmayı içerecek şekilde. Seçilmiş hastalarda MRS (iki ayrı aktif patolojik süreci, yani aktif demiyelinizasyon ve aksonal kayıp) kantitatif olarak değerlendirme imkanı verir. PML sürveyans protokolü sadece FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeleri içerir.
Kontrast madde (Gd)	Kontrastlı inceleme 0,1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast yapılır.
<b>Notlar:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- MRG'nin fetüs üzerine zararlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, hamilelerin ilk üç ayda (organogenez döneminde), tıbbi açıdan yüksek düzeyde endikasyon yoksa, MRG incelemesine alınmamaları tercih edilir. Yapılması tıbbi olarak zorunlu değil ise kontrast madde kullanılmamalıdır.</li> <li>- KİS hastalarında yapılan ilk incelemelerde kontrastsız T1 görüntülemeye hipointens lezyon saptanması hastalık sürecinin daha eski bir öyküsü olabileceğine ve MS sürecinin daha ileri olabileceğine işaret etmekle beraber tek başına bir kriter olarak kabul edilmediği için bu hastalarda da MRG'nin erken bir dönemde tekrarlanması önerilir.</li> <li>- İmkan varsa günümüzde klinik kullanımda daha sık kullanılmaya başlanan 3 Tesla MRG tercih edilmesi önerilir. Bu alan gücü yüksek rezolüsyon sağlamaktadır. Özellikle son zamanlarda MS için daha belirleyici olduğu ifade edilen "santral ven" işareti için 3 Tesla alan gücü ön plana çıkmaktadır.</li> </ul>	
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, KİS: Klinik izole sendrom	

Konvansiyonel MRG ile MS plaklarının karakteristik yerleşim, patern ve şekilleri değerlendirilir. T2 hiperintens lezyonlar enflamasyon, ödem, gliozis ve aksonal kaybı temsil

ederken T1 kontrast tutulumu parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları gösterir. T1-hipointens lezyonların varlığının uzun süreli hastalıkta ve progresif hastalarda söz konusu olduğu düşünülür. Bu nedenle klinik izole sendrom (KİS) olarak değerlendirilen bir hastada T1-hipointens lezyon görülmesi yerleşmiş bir MS sürecine işaret edebilir.

Klinik pratikte kullanılan standart MRG dizilerinin (T1 +/- Gad, T2, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, FLAIR) yanında, difüzyon ve perfüzyon MR gibi yöntemler de zaman zaman kullanılmaktadır. Ayrıca daha gelişmiş MRG teknikleri araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunların yararı fazla olmakla beraber daha büyük manyetik alan gerektirdikleri için ve daha uzun zaman aldıkları için pratikte kullanımı halen sınırlıdır. Bu seriler gelecekte 3T cihazların da yaygın kullanımı ile giderek daha fazla kullanım bulabileceklerdir. Bunlar arasında difüzyon tensör görüntüleme, beyindeki su hareketinin bir ölçüsü olup hastalık aktivitesinin ve şiddetinin bir belirteci olarak gri madde yapılarındaki hastalık aktivitesini ve hasarını tanımlayabilir. Ayrıca başka şekilde atlanabilecek demiyelinizasyon alanlarını gösterebilir. Çift inversiyon geri kazanımı sekansları, standart MRG sekanslarına göre daha yüksek duyarlıkla kortikal lezyonları saptayabilir ve MRG'nin duyarlılığı artar. Manyetizasyon transfer görüntüleme de lezyonları konvansiyonel MRG teknikleri ile tespit edilebilecekleri zamandan daha önce tanımlayabilmektedir. Fonksiyonel MRG bize belirli beyin bölgelerinin fonksiyonunu incelememizi ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları değerlendirmemizi sağlar.

### **Tipik Yerleşimler ve Özellikleri**

**MS tutulumunun tipik olduğu yerleşimler şunlardır:**

- Periventriküler
- Korpus kallosum
- Jukstakortikal/kortikal lezyonlar (U-lifleri)
- Temporal loblar
- Beyin sapı
- Serebellum
- Spinal kord (omurilik)
- Optik sinir

Tipik yerleşimli MS plaklarının özelliklerine gelince; periventriküler lezyonların başlıca özellikleri; ovoid, ventriküle dik (Dawson parmakçıkları), korpus kallosumda veya yanında, 3 mm veya üzeri ve geç dönemde konfluan olmaları şeklinde özetlenebilir. Akut plaklar hiperintens görülür ve çevresinde ödem alanı vardır. İnfratentorial plaklar genellikle brakium pontiste lokalize olup, derin serebellar ak maddede ve bazen kortikosubkortikal



olarak bulunabilir. Jukstakortikal plaklar genellikle subkortikal ak maddede bulunurlar. Gri madde etkilenimi olabilir. Jukstakortikal U-liflerini tutan lezyonlar MS için tipiktir. Jukstakortikal kortekse yakın veya temas eden ve esas olarak subkortikal U-liflerini (kısa assosiasyon liflerini) tutan anlamındadır. Son yıllarda intrakortikal, lökokortikal ve jukstakortikal lezyon ayırımının zor olduğu göz önüne alınarak uzman konsensusu ile tüm bu lezyonlara kortikal/jukstakortikal lezyon ismi verilme yoluna gidilmektedir. Genellikle jukstakortikal ve periventriküler lezyonların saptanmasında FLAIR incelemelerin, infratentoryal lezyonların saptanmasında T2 incelemelerin daha hassas olduğu bilinir.

Beyin sapı tutulumu periferiktir, trigeminal traktusa yakındır veya 4. ventriküle komşuluk gösterir. Küçük damar hastalığında da beyin sapı tutulumu olabilir ama simetrik ve santraldir. Oysa MS'de periferiktir.

Kontrast tutulumu bir diğer özelliktir. İlk başlangıçta olan perivenüler enflamasyon kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak homojen kontrast tutar, daha sonra bu görünüm açık halka kontrast tutulumu görünümüne dönüşebilir. Lezyonun oluşumundan sonra yaklaşık bir ay devam eder. Kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olduğunun görülmesi zamanda klinik yayılımın delilidir. Kontrast tutulumuna neden olan ödem gerileyince sadece lezyonun merkezindeki alan T2 hiperintens olarak kalır.

T1 incelemede lezyonlar izo veya hipointens görünür. Kallozo septal ara yüzde multipl küçük hipointens lezyonlar görülebilir, korpus kallozum incelenmiş görülebilir. Beyin atrofisi ilerleyen hastalık dönemine işaret eder ve T1 incelemelerde daha iyi görülür. T2 lezyonlar tipik olarak hiperintensdir, akut olanların çevresinde ödem vardır. Yüksek alan gücü ile yapılan çalışmalar T2 plakların çoğunun perivenüler olduğunu göstermiştir. FLAIR sekansında lezyonlar tipik olarak hiperintensdir. FLAIR, jukstakortikal ve periventriküler lezyonların saptanmasında, T2 infratentoryal lezyonların saptanmasında daha hassastır. T1 kontrastlı çekimlerde aktif lezyonlar çoklukla açık halka kontrast tutulumu gösterir. Difüzyon ağırlıklı çekimlerde düşük ve yüksek ADC (artmış ve azalmış difüzyon) ve yine açık halka morfolojisi saptanır. MR spektroskopide plaklarda N-asetil aspartat pikleri azalmış, aktif fazda da kolin ve laktat artmış bulunur.

Spinal kord (omurilik) lezyonları hastaların %50-90'ında hastalığın süreci içinde gelişir ve servikal bölgede torakal bölgeden daha sık görülürler (Bkz. ayırıcı tanı bölümü). Genellikle 1,5-2 vertebra segmentinden daha kısa uzunlukta, puro şeklinde [primer progresif MS'de (PPMS) daha diffüz olabilir], periferik yerleşimli, asimetrik, dağınık, kraniyal lezyonlara göre daha az kontrast tutan veya tutmayan, ender olarak şişme ve kitle etkisi yapan lezyonlardır.

### **Tipik İşaretler**

Son yıllarda tanımlanmış MS'e özgü olarak kabul edilen, ya da MS'de daha sık görüldüğü kabul edilen bazı işaretlerden söz edilmektedir.

**Santral ven işareti:** Özellikle 3 boyutlu ve 3T ve üstü incelemelerde daha net görünen bir bulgu olup MS plaklarının perivenüler yerleşim gösterdiği, santralinden geçtiği ve plak yönelimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanır. Perivenüler lezyonların gösterilmesi MS tanısının özgüllüğünü de arttırmaktadır.

- Tanı koymada santral ven T2 ağırlıklı görüntülerde; ince bir hipointens çizgi veya küçük bir hipointens nokta olarak görünür. En az iki dikey MRG düzleminde gözlenebilir ve en az bir düzlemde ince bir çizgi olarak görünür, küçük görünen bir çapa sahiptir (<2 mm), kısmen veya tamamen lezyonu kaplar lezyonun yaklaşık merkezindedir.

- **Lezyonlar için hariç tutma kriterleri ise şöyle sıralanabilir:** Lezyonlar herhangi bir düzlemde <3 mm çapındaysa, başka bir lezyonla birleşme eğilimi varsa (konfluent lezyonlar), bir MS plağı içinde birden fazla multipl damar ayırt ediliyorsa ve çözünürlük kötü olduğu için iyi ayırt edilemiyorsa santral ven bulgusu şüphelidir.

**Demir birikimi:** Son dönemlerde demir birikiminin önemine işaret edildiye de özel bir MR tekniği olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) ile saptanmaktadır ve her merkezde yapılamamaktadır. MS plakları kronikleştikçe kan yıkım elemanları birikir, demir artar ve SWI ile görülebilirlik artar. Süreç ilerledikçe enflamasyona bağlı olarak kaudat, putamen ve talamusda demir birikimi olur ve SWI ile gösterilebilir. Gelecekte umut verici bir teknik olarak 4D MR anjiyografiden de söz edilmektedir.

**Kara delik (black hole):** T2 lezyonlar birçok farklı nedenle (ödem, enflamasyon, gliozis ve aksonal kayıp) ortaya çıktığı bilindiğinden aksonal kaybı gösteren daha özgül bir belirteç olarak kara delikler düşünülmüştür. Nörodejenerasyona işaret eden kalıcı T1 hipointens lezyonlar (kara delikler) hastalığın her döneminde ortaya çıkabilir. Kontrast tutan lezyonlardan, halka şeklinde ve daha büyük lezyonların nodüler ve kısa süreli lezyonlardan daha fazla kronik özellikte kara delik oluşturma olasılığı olduğu söylenir. Hastalığın uzun süreli prognozu ile ilişkisi belirgin değildir.

**Ependimal 'Dot-Dash' işareti (ependymal 'Dot-Dash' sign):** Kallozo septal yüzey boyunca ortaya çıkan minik alternan hiperintensite odaklarıdır. İnce kesit sagittal FLAIR görüntülemelerde erken bir ependimal düzenlik olarak görülür. Özellikle genç hastalarda MS için erken bir belirteçtir ve gelecekteki periventriküler ovoid lezyonu göstermektedir. Erken bulgu olarak literatürde MS için tarif edilen tüm görüntüleme bulgularından daha duyarlı olduğu söylenmektedir.

**Dawson parmakları:** MS için tipiktir ve penetran venüllerin etrafındaki enflamasyonunun neticesidir. Bu damarlar ventriküler yüzeye diktir. En iyi sagittal görüntülemelerde görülürler.

**Atrofi:** Beyin atrofisi MS hastalarında sık olduğu bilinen bir bulgudur ve günümüzde volümetrik MR incelemeleri ile değerlendirilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda total

beyin atrofisinin kontrollere göre MS hastalarında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yıllık beyin dokusu kaybı relapsing remitting MS (RRMS) ve secondary progressive MS (SPMS) hastaları arasında farklı değildir. SPMS hastalarında atrofi ile Expanded Disability Status Scale arasında korelasyon olduğu ifade edilmektedir. RRMS ve SPMS'de özürülük ile orta derecede ilişki gösterilebilmiştir. Doğum sonrası atak sıklığı artışı, lezyon volüm artışı bildirilmekle beraber atrofide artış saptanmamıştır.

### Ayırıcı Tanıda MR

- Küçük damar hastalığında jukstakortikal U-lifleri etkilenmez ve T2/FLAIR'de beyaz cevherdeki lezyonla korteks arasında koyu bir band olur.
- Hipertansif ensefalopatide beyaz cevher lezyonları frontal ve parietal loblarda, ender olarak da oksipital loblarda yerleşimlidir. Temporal loblarda yerleşmez. Sadece CADASIL'de temporal lobların erken etkilenmesi söz konusu olabilir.
- Spinal kord (omurilik) lezyonları birkaç istisna hariç diğer MSS hastalıklarında enderdir. Bu istisnalar; Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), sarkoidoz, Lyme hastalığı ve sistemik lupus eritematozudur (SLE).
- Spinal kord (omurilik) lezyonları çoğunlukla 1-2 vertebra segmentinden daha uzun olmaz. Daha uzun lezyonlarda başta nöromiyelitis optika (NMO) spektrum bozuklukları olmak üzere, Nörobeçet, tümöral olaylar (glioblastom gibi), sifiliz gibi başka patolojiler düşünülür.
- MS lezyonları ender olarak kitle etkisi yapar (apse ve yer kaplayan tümöral lezyonlardan ayrımı).
- Kontrast tutulumu 1-2 ay sürer, ender olarak maksimum üç aya kadar uzayabilir. Daha uzun süreli kontrast tutulumu başka patolojilerin düşünülmesini gerektirir.
- Ayırıcı tanıda MRG'nin yeri Ek 2'de tablolarda ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

### MRG Yapılmasının Önerildiği Durumlar (Ana Endikasyonlar)

MS şüphesi, KİS olan hasta (optik nörit, parsiyal transvers myelit veya beyin sapı sendromları dahil) veya merkeze yeni başvuran ve önceden tanısı olan, uzun süredir görüntülenmesi olmayan hasta:

- Beyin MRG (tercihen kontrastlı).
- Spinal, öncelikle servikal MRG (transvers myelit bulgusu varsa yapılmalıdır, yoksa da yeni tanı alacak hastalarda yapılması yararlı olabilir. Ayrıca beyin MRG'de yeterli delil yoksa ve yaş ileri ise de yapılmalıdır. Beyin lezyonu görülmeyen hastaların bir kısmında spinal bulgular görülebilir).
- Optik MRG (hastalarda optik sinir bulgusu varsa, özellikle tam iyileşmeyen optik nörit). Yağ baskılamalı optik MRG istenir).

## MS Tanısı Olan Hastalar

1. Yeni bazal değerlendirme (önceki MRG'ler yok, yetersiz, kayıp veya imha edilmiş, önceki MRG'lerden uzun süre geçmiş). Aynı şekilde postpartum dönem.
2. Yeni tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra (genellikle tedaviye başladıktan en az 6 ay sonra, çoğunlukla 6-9 ay sonra kontrol yapılır ve kliniğe göre periyodik izlemler planlanır).
3. Tedavi cevabını izlerken klinik olarak sessiz hastalık (selim seyreden ataklarla seyreden MS hastalarında subklinik hastalık aktivitesinin gözlenmesi (1. basamak tedavilerde ortalama 1-2 yılda bir, diğer tedavilerde tedavinin özelliğine göre).
4. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) için gözlem.
  - a. Serum JC virüs antikoruna negatif olan hastalar için her 12 ayda bir.
  - b. Serum JC virüsü antikoruna pozitif olarak natalizumab tedavisine alınan ve natalizumab tedavisinde 18 aydan daha uzun kalmış olan hastalar için her 3-6 ayda bir (Bkz. ayrıntılar için ilgili bölüm).
5. Beklemedik klinik kötüleşme.
6. Tanının gözden geçirilmesi.

## Takibi

- Ataklarla seyreden, tedavi başlamış olan hasta kliniğinin seyrine göre 6 ay-2 yılda bir kontrol MRG tetkiki istenir. Rutin kontrol MRG'lerinin kontrastlı veya kontrastsız olması kliniğe göre kararlaştırılır. Önceki tetkiklerin veya kliniğin özelliğine göre bu rutin kraniyal MRG'lerin yanında servikal MRG de gerçekleştirilebilir.
- Agresif olgularda ve atipik MRG lezyonlu (örneğin; tümefaktif) hastalarda daha sık kontrol önerilebilir. Progresif, özellikle aktivitesi düşük hastalarda çok sık MRG takibi önerilmez.
- Yüksek riskli KİS (ilk MRG'de >2 ovoid lezyon) 3-6 ay sonra kontrol MRG.
- Düşük riskli KİS (normal MRG) veya klinik vermeden, yardımcı incelemeler, normal elektrofizyolojik değerlendirme ve şüpheli radyolojik bulgular varlığında radyolojik izole sendromda (RİS) 6-12 ay sonra kontrol.
- İkinci MRG'de (düşük veya yüksek riskli KİS) patolojik bulgu elde edilmezse üçüncüsü için 6-12 ay beklenebilir.
- KİS hastalarında mekanda yayılım ve zamanda yayılımın gösterilmesinde kontrol spinal görüntülemenin değeri sınırlı olduğu için kontrol spinal MRG'leri klinik yoksa (beklenmedik spinal bulgular) istenmemelidir.

- Natalizumabdan başka tedavilere (fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat vs.) geçiş yapılmış olan hastalarda bir yıl süreyle 3 ayda bir MRG takibi yapılmalıdır (Not: KİS hastalarında yapılan ilk incelemelerde kontrastsız T1 görüntülemeye hipointens lezyon saptanması hastalık sürecinin daha eski bir öyküsü olabileceğine ve MS sürecinin daha ileri olabileceğine işaret etmekle beraber tek başına bir kriter olarak kabul edilmediği için bu hastalarda da MRG'nin erken bir dönemde tekrarlanması önerilir).

- Spinal MRG incelemeleri, özellikle servikal spinal kord görüntülemesi, hastalık izlem süreci içinde bir noktada gerçekleştirilecektir. Klinik kesin MS hastalarının %50-90'ında spinal kord lezyonları ortaya çıkacaktır. Daha önce görüntülenmemişse bu nokta da göz önüne alınmalıdır.

### Radyolojik İzole Sendrom

Klinik olarak MS ile uyumlu herhangi bir semptom veya bulgu göstermemiş kişilerin başka bir nedenle yapılan MR görüntülemelerinde tesadüfen MS'le uyumlu bulgularla karşılaşılması durumudur. Normal popülasyonda MR'da MS ile uyumlu lezyonların (RİS) saptanma olasılığı: %0,1'den azdır. Fakat MS hastalarının 1. derece asemptomatik akrabalarının MRG'lerinde MS ile uyumlu lezyonların (RİS) saptanma olasılığı: Ailede tek MS'li varsa %4, ailede birden fazla MS'li varsa %10 ve biri MS'li olan monozigot ikizlerde %19'a kadar çıkabilir.

2009 yılında Okuda ve ark. ilk defa RİS kriterlerini yayınlamışlardır.

A. Buna göre rastlantısal olarak saptanan ve alttaki özellikleri karşılayan MSS beyaz cevher lezyonları:

1. *Korpus kallozumu tutan ya da tutmayan ovoid, iyi sınırlı, homojen görünümlü odaklar,*
2. *MSS'de yayılım açısından Barkhoff kriterlerinin 4 tanesinin 3'ünü karşılayan ve >3 mm<sup>2</sup> T2 hiperintens lezyon,*
3. *MSS'de beyaz cevherde vasküler patolojiye uymayan lezyonlar.*

- B. Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olmaması,
- C. MRG bulgularının klinik, sosyal ya da işlevsel olarak bozukluğa neden olmaması,
- D. MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmaması,
- E. Korpus kallozum tutulumu göstermeyen lökoaraiozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin dışlanması,
- F. MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin bulunmaması.

5 yıllık takip sonrasında RİS hastalarının %34'ü KİS/MS'e dönüşüm göstermişlerdir. Bu dönüşümde erkek cinsiyet, yaşın 37'den az olması ve spinal kordda lezyon olması risk faktörleri olarak bulunmuştur.

RİS olup semptom gösteren hastaların %11,7'sinde PPMS ile uyumlu klinik saptanmıştır. PPMS'e dönüşen hastalarda erkek cinsiyet, spinal bölgede bir veya birden fazla olması ve yaşların 49 olması dönüşüm açısından risk faktörleridir.

Yapılan çalışmalarda MSS'nin nörodejenerasyonun göstergesi olan talamik volüm kaybı özellikle ilk semptom vermeden önce RİS hastalarında saptanmıştır. Ayrıca RİS hastalarına yapılan kognitif testlerde RİS hastaları sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük performans göstermişlerdir.

## Uluslararası MS Kriter ve Kılavuzlarının MR ile İlgili Kısımlarının Özetleri

### 1. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) Başlangıç MRG Önerileri (Sadeleştirilmiş Özet)

Revize edilmiş CMSC kılavuzu mümkün olan durumlarda iki boyutlu (2D) görüntüleme yerine daha yüksek çözünürlüklü olan üç boyutlu (3D) görüntülemenin kullanılmasını önerir.

KİS veya şüpheli MS hastaları için önerilen çalışmalar şunları içerir:

- a. Bazal bir kontrastlı (gadolinyum) beyin MRG protokolü,
  - Transvers myelit, net sonuç vermeyen beyin MRG bulguları veya 40 yaş üstü ve non-spesifik beyin MRG bulguları söz konusu ise spinal kord MRG,
  - Transvers myelitli veya transvers olmayan hastalarda beyin MRG ile eş zamanlı gerçekleştirilen servikal kord MRG avantajlıdır,
  - Zayıf iyileşme gösteren ciddi optik nörit söz konusu ile orbital MRG.
- b. KİS veya şüpheli MS hastalarında takip beyin MRG için önerilen tetkikler şunlardır:
  - Yüksek riskli KİS için 6-12 ay (ilk MRG'de >2 ovoid lezyonlar),
  - Düşük riskli KİS (normal beyin MRG bulguları) ve/veya şüpheli beyin MRG özellikleri (örneğin; RİS) (Bkz. EK 1) için 12-24 ay.
- c. Aşağıdaki durumlarda MS tanısı konmuş hastalar için, kontrastlı takip beyin MRG önerilir:
  - Son zamanlardaki yeni görüntüleme olmaması (örneğin; MS'li hastanın yeni bir merkeze transferi),
  - Doğum sonrası, yeni bir temel oluşturmak,

- Hastalık değiştirici tedaviye başlamadan veya geçişten önce,
- Hastalık değiştirici tedaviyi değiştirdikten yaklaşık 6 ay sonra yeni tedaviye yeni bir temel oluşturmak,
- Subklinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastalık değiştirici tedavi sırasında her 1-2 yılda bir,
- Beklenmeyen klinik bozulma veya orijinal tanının yeniden değerlendirilmesi durumunda.

d. PML monitorizasyonu için aralıklı beyin MRG'si önerilmektedir:

- Serum Serum JC virüs antikoru negatif olan hastalar için her 12 ayda bir,
- Serum Serum JC virüs antikoru pozitif olanlar ve natalizumab tedavi süresi 18 ayı geçmiş olanlar için her 3-6 ayda bir.

## 2. MAGNIMS Kriterleri

2010 McDonald kriterlerine yönelik nerilen 2016 MAGNIMS modifikasyonları (kısaltılmış/basit zet).

MS tanısında MRG için kriterler:

- Mekanda yayılım için periventriküler üç veya daha fazla lezyon gereklidir.
- Optik sinirdeki lezyon mekanda yayılım için kriterlere eklenmelidir.
- Kortikal/jukstakortikal deyim ve kavramı önerilir, böylece korteks ve koşmşluğundaki beyaz cevher tutulumu dahil edilir.
- Zaman ve mekanda yayılım için lezyonlar değerlendirilirken semptomatik ve asemptomatik lezyonlar arasında bir ayırım yapılmamalıdır.
- Mekanda yayılımın tanımlanması için tüm spinal kord görüntülenmesi tavsiye edilir (zellikle beyin kriterlerini doldurmayan hastalarda). Zamanda yayılım için spinal görüntülemenin yararı sınırlıdır.
- Mekanda yayılım için PPMS ve RRMS için aynı kriterler kullanılmalıdır.
- 11 yaşından büyük ocuklarda ADEM benzeri olmayan bir klinik varlığında erişkinlerde kullanılan MRG zamanda ve mekanda yayılım kriterleri uygulanmalıdır.
- 11 yaşından küçük bireylerde kriterlerin kullanımında özel dikkat uygulanmalı, klinik olarak non-ADEM görünüm olsa bile özel dikkat gösterilmelidir.
- Alternatif nörolojik bozukluklar (rneğin; NMO spektrum bozukluğu) ekarte edildikten sonra mevcut MRG kriterleri Asya veya Latin Amerikalı hastalarda Avrupa ve Kuzey Amerika'dan olan hastalar gibi güvenle uygulanabilir.

- MS'de zaman ve mekanda yayılımı gösteren MRG kriterleri RİS'in değerlendirilmesinde ve izlenmesinde de kullanılmalıdır. Bu hastalarda bir atak olduğu zaman ve zamanda yayılımın delili ortaya çıktığı zaman (tanım gereği, mekanda da yayılım var) MS tanısı konabilir.

### **Ek notlar:**

- Zamanda yayılım bir MRG kriteri olarak değişmeden kalabilir.
- Kontrast tutmayan kara deliklerin varlığı zamanda yayılım için potansiyel alternatif kriter olarak yararlı değildir. Çocuklarda MS'i monofazik demiyelinizasyondan (özellikle ADEM) ayırt etmede yararlı olabilir.
- Atipik görünümünün varlığında her zaman diğer edinsel ve kalıtsal beyaz cevher hastalıkları ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.
- Yüksek manyetik alanlı veya ultra yüksek manyetik alanlı tarayıcılar kullanılarak elde edilen görüntülerin erken tanıyı desteklediğine dair yeterli kanıt mevcut değildir.

### **2016 MAGNIMS MRG kriterlerine göre MS tanısı koymak için mekanda yayılım için MRG kriterleri**

Mekanda yayılım MSS'nin aşağıdaki beş bölgesinin en az ikisinde tutulumun gösterilmesi gereklidir:

- $\geq 3$  periventriküler lezyon,
- $\geq 1$  infratentoryal lezyon,
- $\geq 1$  spinal kord (omurilik) lezyonu,
- $\geq 1$  optik sinir lezyonu,
- $\geq 1$  kortikal veya jukstakortikal lezyon.

### **MAGNIMS kriterleri takip için CMSC yönergelerinden daha sık takip önermektedir:**

- RİS veya KİS ve anormal MRG olan hastalar için başlangıç beyin taramasından 3-6 ay sonra,

Beyin: İkinci beyin taraması sonuç vermezse, üçüncüsü 6-12 ay sonra yapılabilir.

- KİS hastalarında spinal kord MR'ı zamanda yayılım ve mekanda yayılımı göstermede sınırlı bir değere sahiptir ve yapılmamalıdır.

### **Tanısı konmuş MS hastalarının takip ve monitörizasyonu için MAGNIMS kriterleri ise:**

- MS hastalığının izlenmesi için tercih edilen modaliteler T2 ağırlıklı ve kontrastlı T1 ağırlıklı beyin MRG'sidir.



- Beyin MR'ına ek olarak rutin spinal kord MRG rutin izleme aracı olarak önerilmez ve belirli klinik durumlarla sınırlandırılmalıdır (örneğin; açıklanamayan ve/veya beklenmeyen spinal kord belirti ve bulguları).
- Beyin volümetrik değerlendirilmelerinin tanıda bir rolü olmamasına rağmen, uzun süreli özür lülüğün iyi bir göstergesi olabilir.
- Beyin hacmindeki değişim oranları, bireysel olarak hastalarda, atrofi oranının ölçülmesini ve yorumlanmasını etkileyebilecek teknik, biyolojik ve farmakolojik faktörler nedeniyle hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olarak önerilmemektedir.
- Fırsatçı enfeksiyonları, beklenmedik hastalık aktivitesini ve komorbiditeleri taramak için ilaç izleminde MRG'de bulunmalıdır.
- Tedavi değişiklikleri yapılırken mevcut tedavi kesildiğinde ve yeni tedavi başladıktan sonra beyin MRG yapılmalıdır.
- Natalizumabdan diğer terapötik ilaçlara (fingolimod, alemtuzumab ve dimetil fumarat vb.) geçiş yapan hastalarda artmış farmakovijilans gereklidir ve bu her 3-4 ayda bir (12 aya kadar) yapılacak beyin MRG'yi de içermelidir.

### 3. McDonald Kriterlerinden MRG ile İlgili Kısa Özetler

MS için McDonald tanı kriterleri, MS tanısında kullanılan klinik, radyografik ve laboratuvar kriterleridir. İlk olarak 2001'de belirlenmiş daha sonra 2005, 2010 ve 2017'de revize edilmiştir.

#### 2017 McDonald kriterlerinin MRG ile ilgili yenilikleri:

- a. Zamanda yayılım ve mekanda yayılım için semptomatik ve asemptomatik MRG lezyonları kullanılabilir.
  - Optik nöritle gelen hastada optik sinirdeki MRG lezyonları hariçtir. Yeterli delil yoktur; McDonald kriterlerini doldurma için kullanılamaz.
  - Ancak beyin sapındaki ve omurilikteki bir lezyon kullanılabilir (2010'da beyin sapı veya omurilik bulgusu ile başvuran hastadaki bu bölgelerdeki semptomatik lezyon zamanda veya mekanda yayılımın MRG bulgusu olarak alınmıyordu).
- b. Kortikal ve jukstakortikal lezyonlar mekanda yayılımın MRG kriteri olarak kullanılabilir (2010 kriterlerinde kortikal lezyonlar yoktu).
- c. PPMS kriterleri büyük oranda aynı kalmıştır.
  - Tek önemli fark semptomatik ve asemptomatik lezyonların değerlendirilebilmesi ve kortikal lezyonların dikkate alınabilmesi.
- d. Tanı ile birlikte tip mutlaka belirlenmesi şartı konmuştur.

- Önceki yılın öyküsüne de bakarak hastaya (RRMS, PPMS, SPMS), aktif veya değil, progresif veya değil durumu belirlenmeli, bu konuda not düşülmeli ve bu belirlenme periyodik olarak tekrar yapılmalıdır (2017'de yeni konan şart).
- e. 2017 McDonald'a göre zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya önceki MRG ile karşılaşıncaya yeni bir T2 veya kontrast tutan lezyon olmasıdır.
  - Önceki MRG'sinin zamanı önemli değildir.
  - 2010 kriterlerinin aksine asemptomatik/septomatik ayrımı yapılmamaktadır.
- f. Mekanda yayılım: MS için karakteristik bir veya daha fazla T2 lezyonun şu dört alandan ikisinde olmasıdır:
  - Periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord.

#### **Notlar:**

- 2010 kriterlerinin aksine semptomatik/aseptomatik ayrımı yapılmamaktadır.
- Kortikal/subkortikal ayrımı yoktur.
- >50 yaş hastalarda ve vasküler risk faktörü olan hastalarda daha fazla sayıda periventriküler lezyon aranması önerilir (Ek 1).

#### **Spinal Bulguların Ayırıcı Tanısı**

MS hastalarının %95'inde hastalık süreci içinde spinal lezyonlar da çıkar. Tipik spinal lezyon iki spinal segmentten daha kısa, transvers görüntülemelerde tipik olarak üçgen veya yuvarlak olarak görünen ve posterior ve/veya lateral olarak (genellikle, her zaman değil) lokalizedir. Atrofi genellikle MS'de aşağıda sunulan diğer patolojilere göre daha sık görülür. Ayırıcı tanıda;

**Nörobeşçet:** Spinal tutulum genellikle uzun lezyonlar (>3 spinal segment) ile karakterizedir ve aşağıdaki iki tipte lezyonlar olabilir:

- Kontrast tutulumu ile birlikte veya kontrast tutulumu olmadan T2 aksiyel görüntülerde merkezi hipointens çevresi hiperintens lezyon "bagel sign",
- Aksiyel T2 görüntülerinde anterior horn hücrelerinin simetrik tutulumu.

**ADEM:** İntramedüller lezyonlar, bazen kontrast tutulumu. Lezyon uzunluğu değişkendir. Mutlaka beraberinde serebral lezyonlar da vardır.

**NMOSD:** Uzun spinal lezyon genelde ayırıcı tanı için ifade edilen bulgu olmakla beraber çakışan çok olgu vardır ve tanıda anamnez ve diğer bulguların da dikkate alınması

önemlidir. Lezyon lokalizasyonu çoğunlukla santraldir, bazen tüm kordu tutabilir.

**Transvers myelit:** Akut transvers myelit, motor, duyuusal ve/veya sfinkter bozukluğu ile sonuçlanan heterojen bir grup enflamatuvar spinal kord bozuklukları olarak tanımlanır. Bu grupta MS, NMO, sistemik bağ dokusu hastalığı, enfeksiyonlar, radyasyon veya maligniteye bağlı spinal patolojiler yer aldığı gibi etiyojisi ortaya konmamış bir grup da vardır. Bunların MS'den ayırıcı tanısının yapılmasında en önemli kriter spinal lezyonun uzun olmasıdır (ender olarak kısa olabilir). Ayrıca MS dorsal ve/veya lateral tutulum gösterirken bunlar sıklıkla santraldir.

**Sarkoidoz:** Olguların yaklaşık %5'inde MSS tutulur. Spinal kordda genişleme ve yamalı tarzda kontrast tutan T1'de hipo T2'de hiperintens lezyonlar. Hastalığın tanı kriterleri kontrol edilir. İkinci evrede leptomeningeal enflamasyon parankime yayılır ve spinal tutulum olabilir. Daha ileri evrelerde gerileme olur.

**Vaskülit (SLE vs.):** MS'i çok taklit edebilirler. Multipl lezyonlar olur. Klinik iyi izlenmelidir.

**B12 hipervitaminozu:** Lezyon genellikle posteriordadır, ancak MS'de de bazen posterior olabilir. Patoloji, alt servikal ve üst torasik bölgelerde ağırlıklı olarak dorsal kolonları içeren demiyelinizasyondur. Sagittal kesitlerde vertikal bir hiperintensite, aksiyal kesitlerde bilateral dorsal kolonlarda "ters V" veya "ters tavşan kulakları" görünümü şeklinde T2 hiperintensitesi çiftleri görülür. Ağır olgularda lateral kolon tutulumu görülür. Kontrast geliştirme nadirdir ve eğer varsa, hafiftir. MS'de ise bilateral simetrik hiperintensite olmaz ve iki spinal segmenti geçmez. Kontrast tutulumu olabilir.

**İskemik lezyonlar:** Aort anevrizması cerrahisi sonrasında ve vasküler malformasyonlarda oluşabilir ve tipik olarak anterior bölümdedir. Ama tüm transvers kordu tutan iskemik tutulum ve görünüm de ortaya çıkabilir. Torakal kord tutulumu ve ileri yaştaki hastada ayırıcı tanıda daha da önem taşır.

**Tümörler:** Bazen karışabilir. Kordda şişme yaparlar. Kontrast tutulumu bazen karışabilir. MS'de kord şişmesi genellikle beklenmez. Ayrıca tümörlerde kistik görünüm ve kanamalar oluşabilir.

**MSS lenfoması:** Zaman zaman uzun spinal lezyonlar yaparak MS veya NMO ile karışabilir. Klinik farklıdır.

**Not:** Baykuş gözü (Owl's eye) bulgusu aksiyal T2 ağırlıklı kesitlerde bilateral ön boynuzlarda hiperintens lezyonlar görülmesidir. MS'de görülmez ancak NMO'da görülebildiği anlaşılmıştır. Ayrıca spinal kord infarktı, polio, spinal müsküler atrofi, spondilolitik myelopati, enfeksiyöz myelitler ve astım atağı sırasında olan polio benzeri bir tablo olan Hopkins sendromunu ortaya çıkabilir (Tablo 2, 3, 4, 5).

**Tablo 2. Beyaz madde lezyonlarının dağılımı**

	Vasküler	Multipl skleroz
Korpus kallosum	Ender	Sık
U-liflerinin tutulumu	Ender	Sık
Kortikal lezyonlar	Olur, kortikal lezyonlar	Bazen
Bazal nükleuslar	Tipik	Ender
İnfratentorial	Ender	Tipik
Temporal lob tutulumu	Ender	Tipik
Periventriküler	Ender	Tipik
Spinal kord (omurilik)	Ender	Tipik
Gd kontrast tutulumu	Olmaz	Olur
Dawson parmakları	Yok	Tipik
Yayılımı	Asimetrik	Çoğunlukla simetrik/diffüz

**Tablo 3. Progresif multifokal lökoensefalopati ile multipl skleroz manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanısı**

	MS	PML
Şekil	Ovoid	Diffüz
Sınırlar	İyi sınırlanmış	Sınırları belirsiz
Büyüklik	3-5 mm	>5 mm
Yerleşim	Periventriküler Dawson parmakları	Subkortikal
Kitle etkisi	Büyük lezyonlarda olabilir	Olmaz
Bir ayda gerileme	Geriler	Progresif olarak büyüklüğü artar

PML: Progresif multifokal lökoensefalopati, MS: Multipl skleroz

**Tablo 4. ADEM ile ayırıcı manyetik rezonans görüntüleme özellikleri**

	ADEM	Multipl skleroz
Beyinde lezyonlar	Dağınık, sınırı belirsiz	Sınırları belirgin, Dawson parmakları
En sık gri madde tutulumu	Talamus	Jukstakortikal
Gd tutulumu	Farklı şekillerde	Fokal Gd tutulumu
Spinal kord tutulumu	Uzun, şiş-ödemli	Multipl, küçük-kısa
Prognoz	Rezölüsyon	Yeni lezyonlar ortaya çıkar

**Tablo 5. Non-spesifik beyaz madde T2 lezyonu görülen tablolar**

Sigara
HT
Diyabet
Toksik
Radyasyon
Kemoterapi
Genetik-konjenital
HT: Hipertansiyon

## Kaynaklar

1. Consortium of MS Centers. Revised Guidelines of the Consortium of MS Centers MRI Protocol for the Diagnosis and Follow-up of MS, 2018.
2. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.
3. Karabudak R. Magnetic Resonance Imaging as a Major Milestone in Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment. *Noro Psikiyatrs Ars* 2015;52(Suppl 1):16-24.
4. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System Inflammatory Vasculopathies. *Ann Neurol* 2018;83:283-94.
5. Rovira A, de Stefano N. MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29:445-52.
6. Samaraweera AP, Clarke MA, Whitehead A, et al. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2 Sequence at 3 T. *J Neuroimaging* 2017;27:114-21.
7. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011;76:534-9.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
9. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al. Myelopathy in Behçet's Disease: The Bagel Sign. *Ann Neurol* 2017;82:288-98.
10. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11:597-606.
11. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:102.
12. De Stefano N, Cocco E, Lai M, et al. Imaging brain damage in first-degree relatives of sporadic and familial multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59:634-9.
13. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2016;79:288-94.
14. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J; CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2010;16:919-25.

15. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
16. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9:90509.
17. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009;15:918-27.

### Ek 1. Ayrırcı tanıda kırmızı bayraklar

En sık yanlış MS tanısı konmasının veya tanının atlanmasının nedeni MRG'nin yanlış yorumlanmasıdır. Bu nedenle kırmızı bayrakların iyi bilinmesi ve dikkate alınması önemlidir.

- Kesin (majör) kırmızı bayraklar (MS tanısından ciddi biçimde uzaklaştıran bulgular)

- Orta ve minör kırmızı bayraklar (başka da tanılar da gözden geçirilmeli, ancak MS'de tamamen göz ardı edilmez)

#### Majör kırmızı bayraklar

Serebral venöz tromboz	Nörobeçet, vaskülitler, menenjit, antifosfolipid/ antikardiyolipin sendromları
Kortikal enfarkt	Tromboembolizm, trombotik trombositopenik purpura, vaskülit
Kanama/mikrokanamalar	Amiloid anjiyopati
Meningeal kontrast tutulumu	Kronik menenjit, sarkoidoz, MSS vaskülit, lenfositoz
Özellikle anterior temporal ve inferior frontal lobların tutulumu	CADASIL
Lakünler	Hipertansif hastalık, CADASIL, Susac
Sürekli Gd tutulumu ve lezyonların büyümeye devam etmesi	Lenfoma, glioma, sarkoidoz, vaskülit
Tüm lezyonların kontrast tutması	Vaskülit, lenfoma, sarkoidoz
Dentat nükleusta T2 hiperintens görünüm	Serebrotendinöz ksantomatozis
Büyük/yayılan beyin sapı lezyonu	Nörobeçet, pons gliomu
Lezyonların çoğunluğunun kortikal/ subkortikal aralıkta olması	Embolik enfarkt, vaskülit, PML

#### Orta ve minör kırmızı bayraklar

Hidrocefali	Sarkoidoz, menenjit, lenfoma veya başka MSS tümöral olayı
Parankimde noktasal kontrastlanma	Sarkoidoz, vaskülit
Lezyonların simetrik dağılması	Lökodistrofi

Ek 1. Devamı	
Bazal ganglionlar, talamus ve hipotalamusta T2 hiperintens lezyonlar	Nörobeçet, mitokondriyal ensefalomyopatiler, Susac, ADEM
Özellikle hipokampus ve amigdala bölgesinde atrofi	Hiperhomosisteinemi
Beyin sapında bölgesel atrofi	Erişkin başlangıç Alexander hastalığı, Nörobeçet
Ekternal kapsül, insula ve verteks U-liflerinde T2 hiperintensiteleri	CADASIL
Temporal pol'de hiperintens görünüm	CADASIL
Gri cevher-beyaz cevher sınırı olan bölgelerde lezyon görünümü	Hipoksik-iskemik tablolar, vaskülit, SLE
Merkezi beyin sapı lezyonları	Santral pontin myelinolizis, infarkt, hipoksik-iskemik tablolar
Posterior omuriliğin diffüz anomalileri	B12 yetmezliği, bakır yetersizliği, paraneoplastik bozukluk
Korpus kallosumun merkez bölümünde lezyon, perifer sağlam görünmesi	Susac
Baskın olarak beyin sapı ve serebellar lezyon	Nörobeçet, pons gliomu
Vasküler alanları geçen kortikal/subkortikal lezyonlar	İskemik lökoensefalopati, vaskülitler, CADASIL
Büyük bir lezyon, fakat kitle etkisinin olmaması veya çok az olması. Kontrast tutulumunun az olması	PML
Normal görünümlü beyaz cevherde (NAWM) gizli değişiklikler olmaması	İzole myelit, CADASIL, Lyme hastalığı
Kontrast tutulumu olmaması	PML, iskemik lezyonlar, metakromatik lökodistrofi
Kontrast tutulumunun sürekli olarak "kapalı halka" olarak devam etmesi, "open ring (açık halka)" görünümünün hiç oluşmaması	Apse, gliom, glioblastom, metastaz
Spinal kord lezyonu olmaması	PML, vaskülitler, multipl infarktlar
Optik sinir lezyonu olmaması	Metastatik Ca, gliomatozis serebri, toksoplazmozis
İki vertebra segmentinden daha uzun spinal kord lezyonları	NMO spektrum bozuklukları, tümöral olaylar (glioblastom gibi), Nörobeçet, sifiliz
Büyük lezyonlar	Glioblastoma, lenfoma, PML

**Ek 1. Devamı**

T1 hipointens lezyonların (kara deliklerin) hiç olmaması	PML, iskemik dejeneratif patolojiler
Beyaz cevher lezyonlarının asimetrik olması veya daha çok bir hemisferde toplanması	Glial tümör/glioblastoma, lenfoma, iskemik enfarkt
Uzmanlar ayarınca yeni tanı konmuş MS hasta popülasyonunda oldukça yüksek oranda olan Gd tutulumu görülmemesi gibi minör kırmızı bayraklar da tanımlamaktadırlar.	
MSS: Merkezi sinir sistemi, PML: Progresif multifokal lökoensefalopati, SLE: Sistemik lupus eritematozus, NMO: Nöromiyelitis optika, MS: Multipl skleroz	

**Ek 2. Ayırıcı tanıda manyetik rezonans görüntülemenin yeri****Kranyal MR Görüntülemenin Ayırıcı Tanısı**

## • Hipoksik/iskemik

- Ateroskleroz
- Hiperhomosisteinemi
- Amiloid anjiyopati
- Diyabetik mikroanjiyopati
- Hipertansiyon
- PRES
- Migren
- Kronik serebrovasküler hastalık

## • Enflamasyon

- MSS vaskülit
- SLE, Susac ve Sjögren
- Nörobeçet
- Nörosarkoidoz
- Enflamatuvar barsak hastalığı (Crohn, Colitis ulcerosa, Çölyak)

## • Enfeksiyöz

- HIV, Sy, HTLV-1/2
- Borrelioz
- HTLV-1 enfeksiyonu
- Bakteriyel enfeksiyonlar

## • Toksik/metabolik



Ek 2. Devamı
- CO intoksikasyonu
- B12 yetersizliği
- Santral Pontin Myelinozis
• Travmatik
- Radyasyon tedavisinin ve ilaçların etkisi
- Kafa travması
• Metastatik karsinom
• MSS lenfoması
• Kalıtsal
- Metabolik
- Vasküler malformasyonlar
- CADASIL ve CARASIL, mitokondriyal hastalıklar
• Normal
- VR aralıkları
- Yaşa bağlı değişiklikler
• Diğer myelinle ilişkili hastalıklar
- ADEM/AHEM
- PML
- Balo'nun konantrik sklerozu
- Lökodistrofiler
- NMOSD

# MULTİPL SKLEROZDA ATAK TEDAVİSİ

Dr. Aksel Siva, Dr. Nihal Işık, Dr. Serpil Demirci, Dr. Sabahattin Saip

## Atak-Psödoatak Nedir?

Multipl skleroz (MS) hastalığının relapsing-remitting formunun temel özelliği ataklar ile seyretmesidir. Ayrıca relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda da ataklar gözlenebilir. Klinik seyirin yeniden tanımlandığı günümüzde progresif seyirli MS'ler aktif veya aktif olmayan olarak tanımlanmakta, aktivite de ya manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) yeni lezyonların belirmesi veya var olanların büyümesi ya da ilerleyici seyir sırasında atak olarak kabul edilen alevlenmelerin varlığının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır.

MS'in enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır.

Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte gözükabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Her türlü fiziksel/biyolojik/psikojen etkenler/değişkenler yalancı atağı tetikleyebilir. Kimi zaman yalancı atak olarak kabul edilen semptomlar 24 saatten daha uzun, hatta bazı hastalarda enfeksiyon sırasında günlerce de sürebilir. Bu durum gereksiz kortizon uygulamasına ya da uzun süreli tedaviye yanıt kaybı olarak değerlendirip gereksiz tedavi değişimlerine yol açabileceğinden "yalancı atakların" gerçek ataktan ayrılmasını belirlemek büyük önem taşır.

Paroksizmal belirtiler de (tonik spazmlar ya da trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun süreli ortaya çıktıklarında atak akla gelmelidir.

Her atak tedavi edilmeyebilir. Genellikle hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilmelidir. Ancak hastaya rahatsızlık veren sensoryel belirtiler (örneğin; parestetik semptomlar, santral nöropatik ağrı, şiddetli

kaşınıtılı hisleri vb.) ya da araba kullanmak zorunda olan bir kişide diplopi ile sınırlı bir atak ve benzeri durumlarda da atak tedavisi uygulanmaktadır.

Her atakta MRG şart değildir. İzleme MRG'de, klinik olarak sessiz, yeni ve/veya kontrast tutan lezyonların varlığı ise özel durumlar (çok sayıda aktif lezyon, beyin sapında büyük lezyonların varlığı ki bu lezyonların sessiz kalması beklenmez) dışında tedavi gerektirmez.

### Atak Tedavisinde Metilprednizolon

Metilprednizolon (MP) hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İntravenöz MP uygulaması ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle beraber ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilmemektedir.

### Uygulama Şekli

Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/gün'den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir.

Hastada ciddi nörolojik belirtilerin ortaya çıktığı ve/veya günlük yaşam aktivitelerinin anlamlı boyutta etkilendiği durumlarda IVMP tedavisinin (1000 mg/gün) en az 7-10 güne uzayacak şekilde yüksek dozda verilmesi daha iyi sonuç verebilir.

### Tedavi Öncesinde Yapılması Önerilen Tetkikler

- Hemogram, CRP, sedimentasyon,
- AKŞ, HbA1c,
- Elektrolitler,
- KC (ALT, AST, GGT) ve böbrek (üre, kreatinin) testleri,
- Akciğer grafisi (daha önce yapılmamışsa ve şüpheli durumlarda) TİT, idrar kültürü,
- DEXA (tedavi öncesi en az 1 kez),
- Bu testler IVMP tedavi öncesi hastada genel/metabolik bir sorun olmadığını göstermek ve subklinik bir enfeksiyon olasılığını dışlamak amacıyla muhakkak yapılmalıdır.

## Uygulama Şekli

- Prednol-L amp 250 mg, 4 adet (toplam 1000 mg/gün),
- 100-150 mL %5 D<sub>x</sub>/izotonik medifleks içinde,
- 60-120 dakika içinde,
- İntravenöz infüzyon,
- Uygulama için kullanılan serum, hastanın hipertansiyon, DM, obezite gibi sistemik tıbbi durumuna bağlı, tercihen 100-150 cc %5 Dextroz veya %0,09 NaCl olabilir.
- Tedavi 3-10 gün süreyle uygulanmaktadır.
- Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde hafifletilerek sonlandırılır.
- Tedavi süresince mide koruma amacıyla proton pompası ± antiasit başlanmalıdır.
- MS atak tedavisinde IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda uygulama ile ilişkili herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeniyle ve ek bir katkı getirmediğinden IVMP bitiminde bu tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir.
- MS'lilerde kemik yapısı zayıf olabileceğinden atak tedavisinden önce, yakın bir zamanda (son 2 yıl içinde) bakılmamışsa kemik dansitometresi yapılmalı ve düşük olanlarda düşüklüğün boyutuna göre bir veya iki yıl sonra tekrarlanmalıdır.
- **Bu uygulama ayaktan yapılabilmekle birlikte aşağıdaki durumlarda hastaneye yatış tercih edilir:**
  - Hipertansiyon, DM, geçirilmiş ülser, bilinen duyu durum bozukluğu, psikotik hastalık öyküsü vb. gibi ilaç yan etkisi olasılığını arttıran durumlarda,
  - Enfeksiyonu olan ve IVMP tedavisine bir an önce başlanması gereken ataklarda,
  - Çocuklarda ve 50 yaş üstü hastalarda, hamilelik gibi özel durumlarda,
  - Hasta veya yakınının sosyo kültürel durumu nedeniyle tedavi uygulamasında yanlışıklar olabileceği öngörülüyorsa.
- Hastaneye yatırılmadan tedavi yapılan hastaların, tedavi süresince istirahat etmeleri önerilmelidir.
- İmmünomodülatör veya immünosüpresif ilaçlar ile birlikte KS kullanımının bilinen bir sakıncası yoktur. Hastanın kullanmakta olduğu semptomatik ve diğer ilaçlara da devam edilir.

- Yapılan atak tedavisinin etkisi, ilk günler içinde hemen başlasa da bazen birinci hafta tamamlanmadan belirgin bir etki gözlenmeyebilir.
- Tedavi sırasında yeni bulguların oluşması ve/veya var olan belirtilerin ilerlemesi tedavinin etkisiz olduğunu düşündürmemelidir.
- Bu tür durumlarda dozun artırılması ya da akut ağır ataklarda plazmaferez tedavisi gerekebileceği unutulmamalıdır.

### **Hamilelik ve Emzirme Döneminde Atak Tedavisi**

- Hamilelikte tedaviyi gerektirecek ciddiyetteki ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin (1 g/gün IVMP) kontrendikasyonu yoktur ve kadın doğumcular tarafından da güvenli olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber çok gerek olmadıkça birinci trimesterde tedaviden kaçınılması önerilmektedir.
- Emziren annelerde de kısa süreli IVMP tedavisinin kontrendikasyonu yoktur. Kortikosteroidler anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunmaktadır ve yarı ömürleri de kısadır. Tedavi edilen postpartum ataklarda anne sütündeki MP düzeyi annenin aldığı dozun %1,45'i kadardır. İnfüzyon sonrası 2-4 saat sonra daha da düşmektedir. Genelde pratikte IVMP uygulamasından önce emzirme veya anne sütünün alınması, IVMP dozundan 6 saat sonra da tekrar emzirmeye geçilmesi uygun gözükmemektedir.

### **Yan Etkileri**

IVMP tedavisi uygularken özellikle bazı durumlara dikkat edilmelidir.

**Enfeksiyon:** KS tedavisi öncesinde mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Eğer enfeksiyon tespit edilirse atağın ve enfeksiyonun ciddiyetine göre 2-3 gün uygun antibiyoterapi yapıldıktan sonra tedavi başlanabilir.

**Gastrointestinal sistem bulguları:** GiS'ye ait semptomlar tedavi öncesi sorgulanmalıdır. Tedavi sırasında dispepsi, epigastrik ağrı, yanma gözlenebilir. Gastrik yakınma olmasa da IVMP tedavisi sırasında H2 reseptör blokleri verilmesi uygundur.

**Diabetes mellitus:** Diyabet öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, riskli hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir. DM bilinen ve IVMP tedavisi gereken hastalar hospitalize edilerek ve bir diyabet uzmanı ile tedavisi düzenlenerek ve birlikte izlenerek uygulama yapılmalıdır.

**Osteoporoz:** KS'lerin korkulan yan etkilerinden biri osteoporozdur. Bazı çalışmalar IVMP uygulama tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir. MS hastalarında saptanan kemik yoğunluğu azalmasının KS uygulamasından çok hareketsizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Osteopeni varlığında KS kullanırken dikkatli olunmalıdır ve gerekirse uygun destek tedavisi eklenmelidir. Uygun aralıklar ile kemik

yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Nadir olarak tedaviden bağımsız olarak da avasküler nekroz gelişebilir. KS'ye bağlı olduğu iddia edilsede MS'li hastalarda gözlenen avasküler nekrozun KS'nin kolaylaştırdığı komorbid bir durum olma olasılığı da ileri sürülmüştür. Avasküler nekrozu olan MS'li hastalarda IVMP tedavisi gerektiğinde tedavi öncesi bir ortopedi uzmanı ile hastayı değerlendirmek uygun olacaktır.

**Kardiyovasküler sistem:** Hipertansiyon ve aritmisi olan olgularda infüzyon süresinin daha uzun olmasına özen gösterilmelidir. Taşikardi kadar bradikardi gelişme olasılığı nedeniyle hastaların ayaktan tedavi görmeleri durumunda bu uygulamanın muhakkak bir sağlık kurumunda yapılması ve IVMP alırken monitorizasyonu önem taşır.

### **Diğer yan etkiler**

- Ağızda metalik tat,
- Artralji,
- Ateş basması, yüz kızarması,
- Çarpıntı (taşikardi),
- Duygu durum bozuklukları ve psikotik tablolar,
- Uykusuzluk,
- Yorgunluk, halsizlik,
- Menstrüel bozukluklar,
- Hirsutizm,
- Akne,
- Kilo artışı.

### **Atak Tedavisinde Diğer Ajanlar**

#### **Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)**

Tetracosactide (ACTH) sentetik bir polipeptittir.

Tek bir ticari preparatı vardır: SYNACTHEN® DEPOT ampul 1 mg/50 ünite.

Farklı uygulama şemaları mevcuttur.

- Yirmi sekiz günde total 12 mg im.
- Elli ünite (1 mg)/gün; 5-7 gün, im olarak verildikten sonra, 50 ünite (1 mg)/gün aşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir.
- Dozun azaltılarak kesilmesi uygundur.

- Klinik çalışmalar ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak IVMP'nin, anti-enflamatuvar etkisinin ACTH'den daha güçlü olduğunu göstermiştir.
- IVMP uygulanmasında zorlukla karşılaşılan durumlarda/yineleyen IVMP'ye cevapsız ataklarda, ya da steroid tipinin değişmesi gereken durumlarda alternatif atak tedavisi olarak rahatlıkla uygulanabilir.
- Diğer kortikosteroidlere benzer yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımlarında hipotalamo-pitüiter-adrenal aksda yetersizlik olabilir. Özellikle hipertansiyon, kilo alımı, ödem gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

### Plazmaferez

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır enflamatuvar demiyelinizan ataklarda (IVMP ye yanıtız ya da yeterli yanıt vermeyen akut/atipik enflamatuvar-demiyelinizan ataklarda ve ADEM düşünölen tablolarda da), hamilelikte ve NMO/NMOSD'de plazmaferez uygulanabilir (Bkz. Plazmaferez Tedavi Kılavuzu).

### IVIG

MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımının etkinliğine yönelik kanıta dayalı veri yoktur (Bkz. IVIG Tedavi Kılavuzu).

### Kaynaklar

1. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002;58:169-77.
2. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251:1329-39.
3. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46.
4. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.
5. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-6.
6. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different doses of methylprednisolone in MS. A clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-6.
7. Fierro B, Salemi G, Brighina F, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:152-7.
8. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:2039-44.
9. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.

10. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:198-210.
11. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1308-11.
12. Siva A, Uygunoğlu U, Tütüncü M. Multipl sklerozda atak ve tedavisi. In: Akbostancı C (seri ed). *Kapımda 100 Hasta Beklerken: Multipl Skleroz*. 1st ed. İstanbul: Sigma Publishing, 2014:50-58.



# RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA 1. BASAMAK ENJEKTABL İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR ve TEDAVİ OPTİMİZASYONU

Dr. Nur Yüceyar, Dr. İrem Tiftikçioğlu, Dr. Nilda Turgut, Dr. Haluk Gümüş

## Giriş

Relapsing remitting tip multipl skleroz (RRMS) tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilen tedaviler, immünomodülatör tedavi (İMT) olarak adlandırılır. Glatiramer asetat (GA) ve interferon-beta (IFN-β) tedavileri klasik enjekte edilebilen tedaviler olarak anılmakta ve 1. basamakta kullanılmaktadır (Tablo 1 ve Tablo 2). 1. basamak tedavide onay alan oral ajanlar ayrı bölümde ele alınacaktır.

**Tablo 1. İnterferon beta'lar: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon**

Ürün	Uygulama	Yaygın yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
IFN-β 1b (Betaferon)	250 µg SC/gün aşırı	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Tam kan sayımı, KCFT, TFT KC viral seroloji Psikiyatrik bakı	Tam kan sayımı, KCFT 1., 3., 6. ayda (ilk yıl)
IFN-β 1a (Rebif)	22/44 µg SC/haftada üç kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Beta-HCG Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler konusunda bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme	ve ardından 3-6 ay ara ile TFT yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir Yan etki, tedavi uyumu takibi
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg İM/haftada bir kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme		
Pegylated * IFN-β 1a (Plegridy)	125 µg 2 haftada bir SC	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları		

\*Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Avrupa İlaç Ajansı onaylı, ülkemizde ruhsat başvuru aşamasındadır. HCG: Human koryonik gonadotropin

## İnterferon Beta'lar

### Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

RRMS'te uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN-β'ların klinik olarak atak sıklığı ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri bilinmektedir. IFN-β 1b (Betaferon) ve IFN-β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN-β ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN-β 1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeşdir. IFN-β'lar, anti-viral, anti-proliferatif ve immünmodülatör özelliklere sahiptir. IFN-β potansiyel etkileri; T hücre aktivasyon ve proliferasyonda azalma, proenflamatör sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyeri seviyesinde matriks metalloproteinlerin üretimini inhibisyonu, adezyon molekül ekspresyonunda azalma, T regülatör hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikroglialarda antijen sunumunda azalma, nörotrofik faktör ekspresyonu olarak sayılabilir.

### MS'te kullanımı

IFN-β'ların RRMS'teki etkinlikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü pivot çalışmada IFN-β 1b'nin RRMS hastalarında atak sıklığını %34, 21 yılda mortalite riskini %47 oranında azalttığı gösterilmiştir. INCOMIN çalışmasında IFN-β 1b (250 mcg, SC gün aşırı) ile IFN-β 1a (30 mcg, IM haftada bir) karşılaştırılmış, ataksiz hasta oranı ve yeni T2 lezyonu göstermeyen hasta oranı IFN-β 1b kullanan grupta daha yüksek, özür lülük ilerlemesi IFN-β 1b kullanan grupta daha düşük olarak saptanmıştır.

IFN-β 1b'nin (250 mcg, SC gün aşırı) plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör, randomize, çok merkezli BENEFIT çalışması sonuçlarına göre erken dönemde başlanan IFN-β 1b klinik kesin MS (KKMS) gelişme riskini 3 yılda %41, 5 yılda %37 oranında azaltır. Erken dönemde başlanan IFN-β 1b 3 yılda özür lülük ilerleme riskini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre 8 yıllık izlem sonunda %91 oranında hastanın ambulatoriyal kaldığı gözlenmiştir.

IFN-β 1a'nın (30 mcg, IM haftada bir) plasebo ile karşılaştırıldığı pivotal çalışma sonuçlarına göre özür lülük ilerlemesinin azaldığı, yıllık atak oranının %32 oranında düştüğü gözlenmiştir. Yine IFN-β 1a'nın (30 mcg, IM haftada bir) klinik izole sendrom çalışması sonuçlarına göre (CHAMPS) 3 yılda KKMS gelişme risk azalması %51, CHAMPIONS çalışması sonuçlarına göre 5 yılda KKMS gelişme risk azalması %43, 10 yılda KKMS gelişme risk azalması %40'tır. Yine CHAMPIONS çalışması sonuçlarına göre 10 yılın sonunda %91 hastada Genişletilmiş Özür lülük Durum Ölçeği (EDSS) skoru 4.0'ın altında olarak bulunmuştur.

PRISMS çalışması faz 3 çalışması olup, kısa ve uzun dönemde IFN beta 1a SC 'nin atak, MR ve özürüllük progresyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmadır. İlk plasebo kontrollü pivotal çalışmada 2 yılın sonunda yıllık atak oranını %33 oranında azalttıkları; MRG aktivitesi ve özürüllük üzerine de anlamlı etkilerinin olduğu saptanmıştır. On beş yıllık uzun dönem izlem çalışmasında IFN beta 1a SC tedavisi altında klinik ve radyolojik etkinin artarak devam ettiği ve maksimum doz alan hastaların %79,2'sinin sekonder progresif forma geçmediği ve tedavinin doğal seyri etkilediği saptanmıştır. REFLEX çalışmasında; IFN beta 1a SC'nin MS'i düşündüren ilk demiyelinizan klinik olayda başladığında McDonald MS ve klinik kesin MS'e dönüşüm riskini anlamlı azalttığı gösterilmiştir.

Yüksek doz IFN- $\beta$  1a (44 mcg, SC gün aşırı) kullanan RRMS hastalarının GA ile karşılaştırıldığı REGARD çalışması verilerine göre iki ilaç arasında ilk relapsa kadar geçen süre ve güvenilirlik profili bakımından fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde IFN- $\beta$  1b (250 mcg, SC gün aşırı) ile GA kullanan hastaların karşılaştırıldığı BECOME çalışmasında yıllık relaps oranı, özürüllük ve kognitif fonksiyonlarda değişim bakımından her iki tedavi grubu arasında fark bulunamamıştır.

RRMS hastaları üzerinde yapılmış en büyük çalışma olan BEYOND çalışmasında GA, IFN- $\beta$ -1b'nin 250  $\mu$ g ve 500  $\mu$ g dozları karşılaştırılmış olup atak oranında azalma bakımından tedavi grupları arasında fark gözlenmemiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yüksek doz ve yüksek frekans IFN- $\beta$ 'nin düşük doz ve düşük frekans IFN- $\beta$ 'ya (IFN- $\beta$  1a IM) kıyasla atak sıklığı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesi ve özürüllük üzerine daha olumlu etkisi gösterilmiştir.

RRMS hastalarında 2 haftada bir 125  $\mu$ g subkutan pegylated IFN- $\beta$  1a uygulaması sonuçları değerlendirildiğinde relaps oranının belirgin derecede azaldığı gözlenmiştir. Diğer IFN- $\beta$  1a preparatlarına kıyasla daha seyrek uygulama olanağı nedeni ile RRMS hastalarında seçenekler arasında yer almaktadır.

### **Türkiyede Ruhsat Endikasyonu**

Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nin 18/05/2018 tarihli son değişikliğinde (Ek: RG-10/05/2018-30417/19-a md. Yürürlük: 18/05/2018) de belirtildiği üzere RRMS tanısı almış, disabilite skoru (EDSS) 0-5,5 arasında olan hastalarda üçüncü basamak sağlık kurumlarında nöroloji uzman hekimi tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna istinaden nöroloji uzman hekimlerince reçete edilebilir.

### **Doz ve Uygulama Şekli**

IFN- $\beta$  1b (Betaferon) ve IFN- $\beta$  1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN- $\beta$  ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından

farklılıklar gösterirler. (Tablo 1). On iki yaş üzerinde gerekirse düşük doz tercih edilerek uygulanabilmektedir.

*IFN-β tedavisi öncesi yapılması gereken tetkikler:* Tam kan sayımı, KCFT, TFT, karaciğer viral seroloji gerekirse psikiyatrik bakı, beta human koryonik gonadotropin (HCG) testleri, enjeksiyon eğitimi, yan etkiler konusunda bilgilendirme, kontrasepsiyon önerme.

*IFN-β tedavisi sırasında yapılması gereken tetkikler:* Tedavinin 1., 3., 6. ayında ve ardından 3-6 ay aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri, yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikörlerinin değerlendirilmesi; yan etki, tedavi uyumu ve tedavi yanıtı takibi.

### **Kontrendikasyonlar**

İntihar riski taşıyan ağır depresyon bulunması, karaciğer yetmezliği olması, gebelik ve emzirme dönemi.

### **Yan Etkiler**

IFN-β ile bildirilen sık yan etkiler ( $\geq 1/100$ ) nötropeni, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, karaciğer enzim yüksekliği, depresyon, insomnia, baş ağrısı, kaşıntı, raş, aloesi, miyalji, artralji, enjeksiyon yeri enflamasyonu, influenza benzeri semptomlar, yorgunluk, spastisitede artış.

IFN-β ile bildirilen sık olmayan belirtiler ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ ) tiroid fonksiyon bozukluğu, enjeksiyon yerinde nedbe, apse, nekroz; hepatit, terlemede artış.

İnfluenza benzeri reaksiyon haftalar aylar içinde azalır. %10 hastada ısrarlı olabilir. Doz azaltımı ve ilaç kesilmesine neden olan lökopeni nadirdir (grade 3 ve grade 4 lenfopeni sırasıyla %4,3 ve %1) ve enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmemiştir.

IFN-β tedavisi altında fırsatçı enfeksiyon ve malignite ile ilişki bildirilmemiştir.

### **Yan Etkilerin Yönetimi**

**Grip benzeri bir tablo gelişmesi:** IFN-β'lar, grip benzeri bir tabloya neden olabilir. Genellikle hafif düzeyde, geçici ve tedavi edilebilir olan bu durum bazen hastanın olağan yaşamını engelleyecek kadar şiddetli olabilir. Yeni ilaç başlanırken (özellikle yüksek doz IFN-β preparatında) dozun kademeli olarak yükseltilmesi bu konuda yarar sağlayabilir. (1/4 doz ile başlanıp 2 haftada bir 1/4 arttırarak tam doza çıkılabilir). Başlangıçta oluşmamış olan grip benzeri tablo, nadiren tedavinin ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir, birkaç ay sürüp kendiliğinden düzelebilir. Grip benzeri yan etkilerin azaltılması için, hastanın aktif olmadığı zaman diliminde (SC form için akşam, im form için hafta sonları) enjeksiyonların yapılması önerilebilir. İlk birkaç hafta profilaktik olarak IFN-β beraberinde analjezik ve non-steroid antiinflamatuvar (ibuprofen, asetaminofen,

parasetamol) bir ilaç başlanması yan etkilerin azaltılmasında yararlı olur. Enjeksiyondan 1 saat önce ve gerekirse 4 saat sonra uygulanım önerilir. Yan etkilerin zamanla azalmasıyla ilaçların doz azaltımı ve kesilmesi uygun olur.

**Karaciğer fonksiyonlarının izlemi:** Hafif düzeyde karaciğer enzimlerinin yükselmesi IFN- $\beta$ 'ler ile sıkça görülmektedir, çoğu kez asemptomatik ve geçicidir. Enzim düzeyleri 2,5-5 katına çıktığında geçici ilaca ara vermek veya dozu düşürmek, 2 haftada bir karaciğer fonksiyonlarını takip etmek gerekir. Eş zamanlı kullandığı diğer ilaçlar gözden geçirilir, gerekirse kesilir. Normalin 5 katının üzerine çıktığında ilaç kesilir, enzim düzeylerinin normale dönmesi beklenir.

**Hematolojik fonksiyonların bozulması:** Lökopeni nötropeni ve lenfopeni varlığında 1-2 hafta gibi kısa aralıklarla izlenmeli, kullandığı diğer ilaçlar gözden geçirilmeli gerekirse doz düşürülüp, geçici ara verilmelidir. Nadiren ısrarlı ağır lökopeni ( $<2,5 \times 10^3/mm^3$ ), nötropeni ( $<500/mm^3$ ) lenfopeni ( $<500-200/mm^3$ ) geliştiğinde ilaç kesilmeli ve kan tablosu izlenmelidir.

**Enjeksiyon yeri reaksiyonları:** Yüksek doz ve sık kullanımda daha fazla, im uygulamada daha az olmakla birlikte, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar çok ağır ve engellenemez olduğunda (nekroz ya da ağır lipoatrofi gibi) tedavinin değiştirilmesi gerekir. Deri reaksiyonlarından ve enjeksiyon ile ilişkili yan etkilerden sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama, topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması, enjeksiyon yeri rotasyonu önerilir.

**Spastisite:** IFN- $\beta$ 'ler spastisiteyi artırabildiğinden, spastisitenin çok belirgin olması/artması durumunda tedavinin sürdürülmesi sorun olur. Ancak tedaviyi kesmeden önce spastisiteyi arttırdığı bilinen diğer ilaçların da gözden geçirilmesi ve bu arada varsa üriner enfeksiyonun tedavi edilmesi gerekir.

**Psikiyatrik sorunlar:** Ağır depresyonda ve intihar riski bulunan hastalarda IFN- $\beta$  kullanımı gözden geçirilmelidir. Ancak ağır bir psikiyatrik tablo geliştiğinde, diğer nörolojik klinik bulgular eşlik etmesin, bunun bir MS atağı olma olasılığı akla gelmelidir.

**Ağrı;** İnatçı baş ağrıları, kas ve eklem ağrıları IFN- $\beta$  tedavisi altında iken görülebilir ve yaşam kalitesini bozabilir. Diğer nedenler gözden geçirilmeli, kas ve eklem ağrılarının spastisite veya eşlik eden osteoporozla bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Gerekirse IFN- $\beta$  tedavisine ara vererek ilişkisi değerlendirilmelidir.

Gebelik, emzirme ya da gebeliğe karar verilmesi.

**MS'li kadınlarda gebelik isteğinde:** Hasta klinik ve radyolojik olarak inaktif dönemde ise hamilelik planlanabilir. Gebelik öncesinde immünomodülatör ilaçların kesilmesi ve

arınma geçmişte önerilirken; veriler ışığında günümüzde gebelik gerçekleşene kadar IFN- $\beta$  tedavisinin devamı ve gebelik gerçekleşince kesilmesi konusunda eğilim bulunmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Hekim risk ve yararları göze alarak aile ile birlikte karar vermelidir. IFN- $\beta$  altında iken süren gebeliklerden doğmuş sağlıklı bebekler de bildirilmiştir. Emzirme döneminde IFN- $\beta$  kullanılması önerilmemektedir.

## Glatiramer Asetat (Copaxone)

### Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

GA (Copaxone), copolimer-1 olarak bilinen 1980'lerde başlayan pilot çalışmalardan sonra çok merkezli faz 3 çalışmaları sonucu MS'te etkinliği kabul edilen 1. basamak tedavi seçeneklerinden birisidir. Dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan GA, "myelin basic protein" (MBP) yapısındadır. Hem doğal hem de kazanılmış immünite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Periferik kanda antienflamatuvar T-helper-2 (Th2) hücrelerini indükleyen peptid, aynı zamanda antijen sunan hücreler (monosit ve dendritik hücreler), CD4+ Th hücreler, CD8+ T sitotoksik hücreler, pro-enflamatuvar (Th1/Th17) hücreler ve Foxp3+ regülatuvar T hücrelerin anti-enflamasyon yönünde modülasyonunu sağlar. Son çalışmalar regülatuvar B-hücre özelliklerini de desteklediğini göstermiştir. Santral sinir sisteminde (SSS) ise GA'ya reaktif Th2 ve Foxp3+ regülatör T hücreleri SSS'ye göç ederek MBP ve diğer otoantijenlerle çapraz reaksiyon sonucu antienflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu indüklerler. GA, ayrıca nörotropik faktörlerin (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, NT-3, NT-4) sekresyonunu indükleyerek nöroprotektif ve nörorejeneratif özellik gösterir.

**MS'te kullanımı:** Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü pivotal çalışmada GA'nın RRMS hastalarında klinik olarak atak sıklığını %29-32 oranında azalttığı, yine radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. 1996 yılında günlük 20 mgr sc dozda RRMS'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayını almıştır. Ayrıca PRECISE çalışmasında klinik izole sendromda ilk klinik ataktan sonra MS'e dönüşüm riskini anlamlı azaltıkları bildirilmiştir. IFN- $\beta$  1a ve 1b sc ile başa baş yapılan çalışmalarda benzer etkide olduğu görülmüştür. 2015 yılından itibaren 40 mgr haftada 3 kez sc dozda uygulanımı da onaylanmıştır. Haftada 3 kez sc 40 mgr GA'nın etkinlik ve yan etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığı GALA çalışmasında 40 mgr dozunun yıllık atak oranı, yeni ve genişleyen T2 lezyon ve kontrast tutan T1 lezyonlarını azaltmada plaseboya göre belirgin üstün bulunmuştur. Yapılan çalışmalar haftada 3 kez 40 mgr sc uygulama günlük 20 mg sc uygulamasına kıyasla daha az yan etki göstermiştir. Gebelik kategorisi B'dir.

GA için ruhsat endikasyonu IFN beta preparatları ile aynı koşuldadır.

### Doz ve Uygulama Şekli

Hergün 20 mg/sc veya haftada 3 kez 40 mg/sc şeklinde uygulanmaktadır. On iki - on sekiz

**Tablo 2. Glatiramer asetat: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon**

Ürün	Uygulama	Yaygın yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
Glatiramer asetat (Copaxone)	20 mg/SC/her gün veya 40 mg/SC/haftada üç kez	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem) Kronik kullanımda lipoatrofi Enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon Alerjik deri reaksiyonu Terlemede artış Çok nadir KCFT bozukluğu Lenfopeni görülmez	Tam kan sayımı, KCFT, Psikiyatrik bakı Beta-HCG Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler konusunda bilgilendirme, kontrasepsiyon önerme	Tam kan sayımı, KCFT 3-6 ay aralıklarla Yan etki Tedavi uyumu Tedavi yanıtı takibi

yaş arasında 20 mg/sc her gün uygulama erişkinlere benzer güvenlik verilerine sahiptir.

*GA tedavisi öncesi yapılması gereken tetkikler:* Tam kan sayımı, KCFT, beta HCG testleri, yan etkiler konusunda bilgilendirme, kontrasepsiyon önerme.

*GA tedavisi sırasında yapılması gereken tetkikler:* Kan tablosunda ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin etkileme görülmez. Nadir hepatotoksisite riski mevcut. Üç-altı ayda bir tam kan sayımı, KCFT. Yan etki, tedavi uyumu ve tedavi yanıtı takibi.

## Yan Etkiler

Enjeksiyon yeri reaksiyonu (eritem), kronik kullanımda lokalize lipoatrofi, ani enjeksiyon sonrası reaksiyon (saniyeler dakikalar süren dispne, flushing, palpitasyon, göğüs ağrısı, anksiyete), deride döküntü yaygın yakınmalardır ( $\geq 1/100$ ). GA ile grip benzeri yan etkiler görülmez. Lenfopeni oluşturmaz. Fırsatçı enfeksiyon ve malignite ile ilişkisi bildirilmemiştir.

## Yan Etkilerin Yönetimi

Enjeksiyon ile ilişkili yan etkilerden sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama, topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması, enjeksiyon yeri rotasyonu vb. önerilir. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar tedavinin süresinden bağımsız, tekrarlamaya riski düşük, kendiliğinden geçen durumlardır. Bu konuda hasta bilgilendirilmelidir. Alerjik döküntüler kısa süreli antialerjik tedavi önerilir.

*Gebelik, emzirme ya da gebeliğe karar verilmesi;* MS'li kadınlarda gebelik isteğinde; hasta klinik ve radyolojik olarak inaktif dönemde ise hamilelik planlanabilir. Gebelik kategorisi

B'dir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Gebelik öncesinde immünomodülatör ilaçların kesilmesi ve arınma geçmişte önerilirken; veriler ışığında günümüzde gebelik gerçekleşene kadar GA tedavisinin devamı ve gebelik gerçekleşince kesilmesi konusunda eğilim bulunmaktadır. Ancak çok aktif MS'te gebelik boyunca kullanımı bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Hekim risk ve yararları göze alarak aile ile birlikte karar vermelidir. GA tedavi altında iken süren gebeliklerden doğmuş sağlıklı bebekler de bildirilmiştir. Emzirme döneminde GA kullanılması önerilmemektedir.

## Tedavi Uyumu

Hekim kararı olmaksızın bazı hastalar, iyileştiklerini düşündükleri, enjeksiyon yapmak istemedikleri, yan etkilerden rahatsız oldukları, tedaviden umduklarını bulamadıkları, tıbbi tedavi yerine alternatif tedavilere yöneldikleri ya da sadece sıkıldıkları için hekimlerine haber vermeden tedavilerine ara vermekte ya da sonlandırmaktadır. Tedavi boyunca tedaviye uyum sorgulanmalı, hastanın tedavisini aksatması veya kesmesi durumunda ilacı kesme nedenini öğrenilmeli ve tedavinin sürdürülmesi sağlanmalıdır.

## RRMS'te Tedavi Optimizasyonu

### 1. Basamakta Bireysel Tedavi

2018 yılında ECTRIMS ve EAN tarafından birlikte hazırlanıp yayınlanan "Multipl Skleroz Hastalarında Tedavi Klavuzu'ndaki" ilgili öneriler de göz önüne alınarak, 1. basamak immünomodülatör ilaçların kullanımı ile ilgili pratik öneriler aşağıda özetlenmiştir.

- Öncelikle, MS tedavileri hastaların detaylı ve çok yönlü değerlendirmelerinin yapılabileceği, yan etkilerin tanı ve tedavilerinin yeterli şekilde uygulanabileceği, bir diğer deyişle, klinik takiplerinin uygun şekilde, düzenli ve devamlı olarak yapılabileceği merkezlerde başlanmalıdır.
- RRMS tanısı konulan hastalara en kısa zamanda İMT başlanmalıdır.
- Hastanın bireysel özelliklerine (yaşam biçimi, tedavi uyumu, enjeksiyon yapma yetisi, vb.), eşlik eden hastalıklarına, hastalığının şiddet ve seyrine göre karar verilmeli; başlanacak ilacın güvenlik profiline ve ilacın ulaşılabilirliğine göre ilaç seçimi yapılmalı ve düşük/orta etkili ilaçlar ile tedaviye başlanmalıdır.
- İlaç seçiminde hastanın (ve yakınının) da fikri dikkate alınmalıdır.
- Hastaya (ve yakınına) eğitim/sosyokültürel düzey de dikkate alınarak ilacın etkisi, olası yan etkiler, kullanım şekli ve ilaçtan beklentiler gerçekçi ve açık bir dille anlatılmalı, hastanın sorularına açık ve net yanıtlar verilmelidir.
- IFN- $\beta$ 'ların ve GA'nın uzun süreli kullanımları etkili ve güvenilir bulunmuştur. Tedaviye erken başlamanın progresyon gelişimi ve yaşam süresinin artması açısından önemli olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.



- Enjekte edilebilir 1. basamak immünomodülatör ilaçlara ait bilinen yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin zaman içinde azaldığı bildirilmiştir.
- Gebelik ve emzirme dönemlerinde immünomodülatör ilaç kullanımı önerilmez.
- Progresif seyirli (primer/sekonder) MS hastalarında enjekte edilebilen 1. basamak tedavilerin etkili olduğuna dair kanıt mevcut değildir. Bu durumdaki ya da yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda etkinliği gösterilmiş başka tedavi seçeneklerinin düşünülmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

## 1. Basamakta Tedavi Optimizasyonu

### a. Tedavi Yanıtını Değerlendirme

İMT hedef, hastalık aktivitesinin hiç olmamasıdır (NEDA; no evidence of disease activity). Bu 4 alanda stabilizasyonu içerir: klinik ataklar, MRG aktivitesi, özürüllük artışı, beyin atrofi. İdeal olan bu hedeflerin hepsinin sağlanması olsa da çoğu durumda pek mümkün olamamaktadır.

- İlacın etkinliğine karar vermek için hasta en az 6-12 ay izlenmelidir. GA'nın etkinliğinin IFN- $\beta$ 'ye göre daha geç başladığı unutulmamalıdır.
- Hastalık aktivitesini değerlendirirken tedaviye başlanmadan önceki atak sıklığı temel alınır. Tedavi başladıktan sonra yıllık atak sıklığının en az 1/3 oranında azalması beklenir. Yılda bir ılımlı tek atak tedavi başarısızlığı sayılmazsada, yılda 2 ya da daha fazla ciddi atak tedavi yetersizliğini düşündürür. Değerlendirmede ataklar yalnızca sayı olarak değerlendirilmemeli, şiddeti, bıraktığı özürüllük ve tutulum bölgesi de göz önüne alınmalıdır.
- Özürüllük artışının belirgin hale gelmesi kadar, özürüllük gelişiminin tedavi başlanmadan önceki hızda devam etmesi de tedavi etkisi açısından olumsuz bir kriterdir. Sekonder progresif faza dönüşüm konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle nörolojik muayenedeki değişiklikler, özürüllük ve progresyon hızı olabildiğince kantitatif olarak izlenmeli ve düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.
- Belirgin bilişsel kötüleşmenin olması da yanıt yetersizliği olarak değerlendirilmelidir.
- Klinik atak olmasa bile yılda bir kez MRG kontrolleri ile hastalığın MRG aktivitesi izlenmelidir. Görüntülerin tedavi öncesi ile kıyaslanması önemlidir. T2 lezyon sayısında belirgin artış, T1 kesitlerde kara deliklerin belirginleşmesi, SSS atrofisinin belirgin olması MRG izlem kriterlerindedir. Aktif [glutamik asit dekarboksila (GAD)-kontrast tutan] lezyon sayısında azalma olmaması veya artışı tedavi etkinliği aleyhinedir.

- Atrofiyi değerlendirirken, ölçümlerdeki çok küçük farkları tekrar edilebilir şekilde göstermedeki güçlük, standardizasyonun olmaması ve yalancı (+) ve yalancı (-) sonuçlar olabileceği hatırlanmalı; atrofi tek başına hastalık regresyonu ya da progresyonunu belirlemede kullanılmamalıdır.
- Ne yazık ki, tedavi başarısına karar vermede yetkin bir (immünolojik vb.) test yoktur. IFN-β'lere karşı gelişen nötralizan antikorların (%2-45) ilacın biyolojik etkinliğini azalttığı biliniyor olsa da, nötralizan antikor varlığında tedavinin değiştirilmesi ya da kesilmesi konusu tartışmalıdır. Pratikte nötralizan antikor düzeyleri bakılmamaktadır.

Ancak, IFN-β tedavisine yanıtı değerlendirmede yılda bir kez tekrarlanan Rio skorlaması (atak+MRG+EDSS) veya modifiye Rio skorlaması (atak+MRG) kullanılabilir. Son zamanlarda MRG bulgularında yeni/genişleyen bir T2 lezyonun, GAD tutan lezyondan daha belirleyici olduğu bildirilmiştir.

Modifiye Rio (mRio) skorlaması ile hastalar özürüllük progresyonu açısından düşük-orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Düşük risk grubunda (mRio skoru=0) tedaviye devam edilmesi, yüksek risk grubunda (mRio skoru=2-3) ise tedavi değişimi planlanır. Orta risk grubunda (mRio skoru=1) ise 6 ay sonra modifiye Rio skorlaması tekrarlanır, bu sürede atak yok, <2 yeni T2 lezyon varsa tedaviye olumlu yanıt olduğu kabul edilip devam edilir; ancak, ≥1 atak ya da ≥2 yeni T2 lezyon varsa tedavinin değiştirilmesi planlanır.

### **b. 1. Basamakta Tedavi Değişimi için Öneriler**

Kanada MS çalışma grubunun 2004'te yayınladığı ve 2013'te güncelleme yaptığı tedavi optimizasyonu önerilerinde tedavi değişimini değerlendirirken kullanılmak üzere önerilen bir algoritma yayınlanmıştır (Tablo 3). Buna göre, atak, özürüllük ve MRG olmak üzere 3 ayrı parametreden en az birinde "yüksek" kaygı verici durum varsa veya en az ikisinde "orta" derecede kaygı verici durum varsa veya her üçünde "düşük" derecede kaygı verici durum varsa tedavi değiştirilir.

Hastalık aktivitesi ve progresyon açısından düşük riskli hastalarda, tedaviye yeterli yanıt olduğunda ancak yan etkiler nedeniyle hastanın ilacı tolere edememesi halinde, 1. basamaktaki iki ajan arasında geçiş (lateral switch) yapılabilir:

- IFN-β'dan GA'ya,
- GA'dan IFN-β'ya,
- IFN-β ya da GA'dan 1. basamak oral ajanlara geçiş yapılabilir.

Yine düşük riskli hastalarda yeterli etkinlik sağlanamadığı düşünüldüğünde düşük doz IFN-β'dan yüksek doz IFN-β'ya geçiş düşünülebilir.

IFN- $\beta$  kullanırken nötralizan antikor gelişen hastalarda GA ya da 1. basamak oral tedavilere geçiş yapılabilir.

Hastalık aktivitesi yüksek hastalarda ise ikinci ya da üçüncü basamak tedavilere geçiş (eskalasyon) planlanmalıdır. Bu geçiş geçici ya da kalıcı olarak planlanabilir.

**Tablo 3. Multipl sklerozda tedavi değişimi, güncellenmiş öneriler\***

Tedaviye yanıtızlık konusunda kaygı derecesi			
Değerlendirme	Düşük	Orta	Yüksek
<b>Atak</b>			
Atak sayısı	Tedavinin ikinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında >1 atak
Atak şiddeti	Hafif <ul style="list-style-type: none"> <li>• KS gerektirmeyen</li> <li>• 1 fonksiyonel sistem etkilenmesi,</li> <li>• Motor ve serebellar tutulum yok/ılımlı,</li> <li>• Yaşam kalitesine hafif derecede etkili</li> </ul>	Orta <ul style="list-style-type: none"> <li>• KS gerektiren</li> <li>• &gt;1 fonksiyonel sistem etkilenmesi,</li> <li>• orta derecede motor ve serebellar tutulum,</li> <li>• Yaşam kalitesine orta derecede etkili</li> </ul>	Ağır <ul style="list-style-type: none"> <li>• KS/yatış gerektiren</li> <li>• &gt;1 fonksiyonel sistem etkilenmesi,</li> <li>• Ciddi derecede motor ve serebellar tutulum,</li> <li>• Yaşam kalitesine yüksek derecede etkili</li> </ul>
Ataktan düzleme (süre)	• Hızlı iyileşme, • Fonksiyonel kusur yok	• Üç ayda tam olmayan iyileşme • İlimli fonksiyonel kusur	• 6 ayda tam olmayan iyileşme, • Belirgin fonksiyonel kusur
<b>EDSS</b>			
≤3,5	≤1 puan	6 ayda 2 puan	6 ayda >2 puan 12 ayda 2 puan
4,0-5,0	<1 puan	6 ayda 1 puan	6 ayda >1 puan 12 ayda 1 puan
≥5,5		6 ayda 0,5 puan	6 ayda >0,5 puan
Progresyon	• Motor yok • Duyusal hafif	• Hafif motor, serebellar veya bilişsel • EDSS bileşenlerinde çoklu etkilenme	• Belirgin motor, serebellar veya bilişsel • EDSS bileşenlerinde çoklu etkilenme
25-adım yürüme testi	6 ayda ≤ %20 artış	6 ayda %20-100 artış	6 ayda ≥%100 artış
<b>MRG</b>			
Yeni Gd+lezyon veya yeni T2 lezyon/yıl	1 lezyon	2 lezyon	≥3 lezyon

\*: Kanada Multipl Skleroz Çalışma Grubu Önerileri (2013 revizyonu). EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği

Progresyon için yüksek riskli olan hastalarda değişim kararı daha erken ilk aşamada verilebilir (Tablo 3).

### c. Progresyon Açısından Riskli Hastaların Belirlenmesi

Biriken ve artan özürüllük, yani progresyon, hastalığın ilerleyişinin kontrol altına alınamadığını ifade eder. Erken dönemdeki progresyon sıklıkla henüz tam düzelmemiş atakların bir göstergesi olabileceğinden, ancak atağın ardından yeterli süre geçtikten sonra hastalığın ilerleyişi olarak değerlendirilmelidir. Özürüllüğün değerlendirilmesinde sıklıkla EDSS skoru kullanılır. Yürüyüş için tek taraflı destek gereksinimi EDSS skoru 6,0'ı ifade eder.

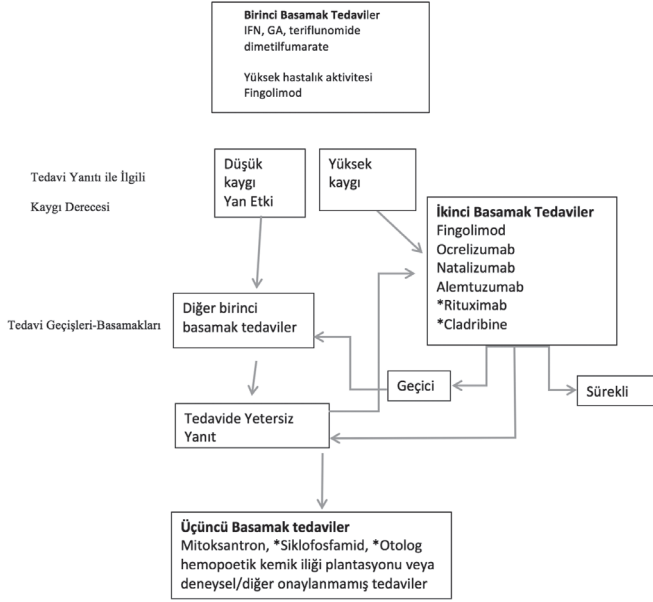
Diğer alternatif test ise Multipl Skleroz Bileşik İşlevsellik Puanıdır (MSFC; Multipl Sclerosis Functional Composite Index). Üst ekstremitte (9-delikli tahta testi), alt ekstremitte (25-adım yürüyüş testi) ve bilişsel (PASAT) fonksiyonların ayrı ayrı değerlendirildiği bu test zaman alıcı olması sebebiyle fazla tercih edilmemektedir. Yirmi beş-adım yürüyüş testinde ölçümler arasında %20 kadar değişkenlik olabileceği bildirildiğinden %20'nin üstündeki değişimler anlamlı kabul edilir.

Stabil hastalık seyri gösteren hastalarda yılda bir kez progresyon açısından değerlendirme yapmak yeterli olabilir. Ama daha aktif seyirli hastalarda her 3-6 ayda bir değerlendirme yapılmalıdır. İzlem sırasında dalgalanmalar da olabileceğinden özürüllük artışı 3-6 ay sonraki değerlendirme ile konfirme edilmelidir. Ancak, progresyon konfirme edilememiş de olsa, MRG değişikliği kalıcı ise yine tedavi değişimi gündeme gelebilir.

**Tablo 4. Tanı sırasında progresyon açısından yüksek riskli olabilecek hastaların özellikleri**

Atak şiddeti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> orta ya da ciddi atak</li> <li>• Steroid/hastanede yatış gerektirmesi</li> <li>• Günlük yaşam aktivitelerinde ciddi etkilenme</li> <li>• <math>&gt; 1</math> fonksiyonel sistemin etkilenmesi</li> <li>• Ciddi motor/serebellar/beyin sapı tutulmuşu</li> </ul>
Atak iyileşmesi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tam değil</li> </ul>
MRG
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> Gd+/yeni T2 lezyon veya <math>\geq 2</math> T1 hipointens lezyon</li> <li>• <math>\geq 2</math> spinal kord lezyonu</li> <li>• Beyin atrofisi</li> </ul>
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Afrikalı-Amerikan etnik köken
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Hastalık seyri şiddetli ve agresif olan, atakları tam ve hızlı düzelmeyen, MRG'de lezyon yükü fazla olan hastalar progresyon için yüksek risk altındadır. Benzer şekilde erkek cinsiyet, ileri yaş ve bazı ırksal özelliklerin de progresyon açısından riskli olduğu bildirilmiştir (Tablo 4, Şekil 1).



Şekil 1. Relapsing remitting multiple sklerozda tedaviye yetersiz yanıtta izlenebilecek yollar

\*Henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamıştır.

IFN-β: İnterferon, GA: Glatiramer asetat

## Kaynaklar

1. Corbooy JR, Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology* 2018;90:1106-12.
2. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012200.
3. Vermersch P, Berger T, Gold R, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult Scler* 2016;22:18-33.
4. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263:1053-65.
5. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:449-57.
6. Sorensen PS. Safety concern and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand* 2016;1-19.

7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
8. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:789-800.
9. Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605-12.
10. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705-13.
11. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:370-6.
12. Calabresi PA, Kieser BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13:657-65.
13. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:483-98.
14. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2015;13:47-57.
15. Frohman TC, Beh SC, Kildebeck EJ, et al. Neurotherapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016;34:483-523.
16. Subei AM, Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29:759-71.
17. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-23.
18. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a 15 year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:588-96.
19. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology* 2012;78:1315-22.
20. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010;16:342-50.
21. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1202-7.
22. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005278.
23. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:25-30.
24. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon- beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:17-24.

# MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER

Dr. Hülya Aydın Güngör, Dr. Levent Sinan Bir, Dr. Murat Kürtüncü, Dr. Serhan Sevim

## Teriflunomid

### Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

Teriflunomid özellikle romatoid artritte kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Leflunomid biyolojik etkisini %95 oranında teriflunomide dönüşerek ortaya çıkarmaktadır. Teriflunomid mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe ederek, *de novo* pirimidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede hızlı proliferasyon alan T ve B lenfositlerinin depleksiyonunu sağlar. İlaç T-hücre alt tiplerinde proinflamatuvar hücrelerden düzenleyici hücrelere doğru kayışa neden olmaktadır. Bunun en belirgin olanı multipl skleroz (MS) hastalarında tipik olarak artmış olan CD4+ T hücre klonlarının azaltılması şeklindedir. İlginç şekilde, teriflunomid antijen sunucu hücrelerle lenfositler arasındaki antijen sunumunu da bozmaktadır. Ek olarak, SRC ailesine ait tirozin kinazları da inhibe ederek Jurkat hücrelerinde CD3 ile indüklenen kalsiyum yanıtını da azaltmaktadır. Bunlar dışında JAK-3 fosforilasyonunu da engelleyerek interlökinlere bağımlı sinyalizasyonu da bozmaktadır. İlacın ayrıca proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, humoral immüniteyi baskılayıcı etkisi de vardır (Tablo 1). Teriflunomid kan beyin bariyerini de geçebilmektedir. Bu da ilacın merkezi sinir sisteminde henüz aydınlatılmayı bekleyen etkilerinin olabileceğini akla getirmektedir.

Teriflunomidin yarılanma süresi 19 gündür ve kararlı plazma konsantrasyonuna üç ayda ulaşır. Uzun yarılanma süresi nedeni ile ilacın ani olarak kesilmesi gereken durumlarda hızlandırılmış eliminasyon işleminin uygulanması gerekmektedir.

**Tablo 1. Teriflunomidin etki mekanizmaları**

Dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe edip pirimidin sentezini engeller
T-hücrelerinin antijen sunan hücrelerle olan ilişkisini bozar
Proinflamatuvar faktörleri azaltır
Tirozin kinazı inhibe eder
T-hücrelerini baskılar

## Multipl Sklerozda Kullanımı

Teriflunomidle yapılmış dört önemli faz III çalışması vardır. Bunlar TEMSO, TOWER, TOPIC ve TENERE isimleri ile anılmaktadır. TOPIC çalışmasına klinik izole sendromlar alınmıştır. TENERE çalışmasında ise ilaç interferon (IFN)- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s.c ile karşılaştırılmıştır. TEMSO ve TOWER çalışmalarında ilacın 7 ve 14 mg'lik iki farklı dozu plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da 14 mg'lik dozun plaseboya göre yıllık relaps hızını (relatif risk azalması sırasıyla %31,5, 36,3), özürülük gelişen hasta yüzdesinde (plaseboya göre relatif risk azalması sırasıyla %29,8, %31,5) azalma sağladığı görülmüştür. TEMSO ve TOPIC çalışmalarında 14 mg'lik dozun beyin atrofisi dahil olmak üzere bakılan tüm radyolojik parametrelerde plaseboya göre düzelme olduğu izlenmiştir. TENERE çalışmasında da 14 mg'lik dozun yüksek doz IFN'ye benzer bir etkinlik profiline sahip olduğu dikkati çekmektedir.

## Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu

Teriflunomidin MS'de kullanımı FDA tarafından Eylül 2012'de gerçekleşmiştir. ABD'de aynı yıl Aubagio® ticari adıyla günde bir kez oral olarak alınan 7 ve 14 mg'lik film kaplı tablet halinde piyasaya sürülmüştür. İlaç 2014 yılında Türkiye'de 1. basamak tedavide kullanılmak üzere ruhsatını almıştır. Teriflunomid 18.5.2018'de yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre sadece üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında nöroloji uzmanları tarafından çıkarılan raporlar ile geri ödeme kapsamına alınmıştır. Buna göre hastaların Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) 0-5,5 arasında, sadece ataklı yineleyici (RRMS) formunda olması gerekmektedir. Türkiye'de henüz ilacın klinik izole sendromlarda kullanımına onay verilmemiştir.

## Doz ve Uygulama Şekli

Ülkemizde ilacın sadece 14 mg'lik film kaplı tablet formu mevcuttur. Her kutuda 28 tablet bulunmaktadır. Tedavi günde bir kez aç veya tok olarak alınmaktadır.

### Teriflunomid Kullanımında Hasta İzlemi

Hastalara tedavi öncesinde ve takip eden ilk 3 ayda, ayda bir kez aspartat aminotransferaz alanin aminotransferaz ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Son olarak, diğer tüm immünoşüpresan tedavilerde olduğu gibi hastalara hepatit virüs ve tüberküloz taraması rutin olmamakla birlikte riskli vakalarda yapılabilir.



## Kontrendikasyonlar

Teriflunomidin kullanımını engelleyecek tıbbi durumlar nadirdir. Bunların içinde en önemlisi ise gebeliktir. İlaç kullanımı sırasında kadın hastalara kontrasepsiyon önerilmelidir. Baba olmayı planlayan erkek hastalardaki durum ise farklıdır. Bu durum ilacın eser miktarda da olsa semen içerisine geçmesinden kaynaklanmaktadır. Teriflunomidin Avrupa ve Türkiye ruhsatında baba olmayı planlayan erkeklere eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilirse de, ABD'deki ruhsatında önerilmektedir.

## Yan Etkileri

Dünyada 2018 yılı itibarı ile 90.000 kişi ilaca maruz kalmıştır. Faz 3 çalışmalarında teriflunomid alan grupta plaseboya göre bulantı, diyare, saçlarda seyrelme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma daha sık olarak izlenmiştir (Tablo 2). İlaç alan hastalarda ciddi enfeksiyon oranı plasebo ile benzerdir (%2,7'ye karşın %2,5).

Tablo 2. Teriflunomidin yan etkileri
-Baş ağrısı
-Bulantı
-Diyare
-Artralji
-Saç dökülmesi
-Hipertansiyon
-Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit
-Lenfopeni, nütropeni
-Enfeksiyonlara yatkınlık ve tüberküloz reaktivasyonu
-Periferik nöropati

Üç aylık tedavi sonunda lenfosit ve nötrofil sayılarında %15'e varan azalma izlenmekle birlikte bu değerler çoğu zaman normal sınırlar içinde seyretmektedir. Ayrıca, tedavi ile ilişkilendirilebilecek malignensi riskinde artış da saptanmamıştır.

## Yan Etkilerin Yönetimi

Baş ağrısı ve gastrointestinal yan etkiler sıklıkla geçicidir ve ilaç kesilmesini gerektirmemektedir.

Saç dökülmesi ve seyrelmesi ise oldukça sıktır (%7-13). Bu durum her ne kadar geçici olsa da bir grup hastada ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir.

Saç dökülmesinin azaltılmasına yönelik topikal tedavilerin teriflunomide bağlı durumlar üzerindeki etkisi henüz belirsizdir.

-Bir yıl veya daha fazla süre boyunca teriflunomid kullanmış hastalarda tedavinin kesilmesi durumunda ilacın plazmadan tam olarak temizlenmesi sekiz ayı alabilmektedir. Bu nedenle gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir (Tablo 3). Bu uygulama sonunda plazmadan ilacın %99,9'u temizlenebilir. Gerekli durumlarda ilacın plazma düzeyinin ölçümünün de gerçekleştirilebileceği akılda tutulmalıdır. Ülkemizde bu test henüz sadece özel laboratuvarlarda plazmada leflunomid metaboliti düzeyi adı altında yapılmaktadır.

**Tablo 3. Teriflunomid için aşağıdaki hızlandırılmış eliminasyon prosedürü sayesinde ilaç seviyesi 0,02 µg/mL seviyesinin altına indirilebilmektedir.**

- |   |
|---|
| - Kolestiramin 8 gr günde 3 kez oral 11 gün (intolerans durumunda 4 gr da kullanılabilir) |
| - Aktif kömür 50 gr günde iki kez oral 11 gün   |

## Fingolimod

### Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

Kimyasal yapısı 2-amino-2-2-4-octil fenil-etil propan-1,3-diol-hidrokloriddir. Isaria sinclairii adlı mantarın metabolitinden türeyen ve yapıcı endojen sifingozine benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür. Hücre zarının yapısında bulunan sifingolipidler pek çok hücre içi sinyal yolunda yer alırlar. Sifingozin kinaz enzimi sifingozinin fosforilizasyonunu sağlar ve molekülün hücre zarından ayrılarak sifingozin-1-fosfat (S1P) oluşturmaya aracılık eder. Fingolimod yapıcı sifingozine benzemesi nedeniyle endojen sifingozin kinaz 2 enzimiyle hızla fosforilizasyona uğrayarak fingolimod-fosfata dönüşür ve S1P2 dışında kalan tüm S1P reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Fingolimodun başlıca etkileri S1P reseptörleri üzerindedir. S1P reseptörleri merkezi sinir sisteminde (MSS) ve periferde endotel hücreleri, lenfositler, düz kas hücreleri, kalp miyositleri ve sinir hücreleri dahil pek çok hücre tipinde eksprese edilir. Lökosit dolaşımı, nöral hücre proliferasyonu, nöral hücre işlevleri, hücre göçü, endotel hücre işlevleri, vasküler homeostaz dahil çok çeşitli biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde anahtar role sahip beş S1P reseptör alt tipi mevcuttur: S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ve S1P5. Bu reseptörlerden S1P1, S1P2 ve S1P3 yaygın olarak bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem ve MSS'de dağılmıştır. S1P1 T ve B lenfositleri üzerinde yüksek oranda eksprese edilmiştir. S1P1 alt grubunun temel işlevleri lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan çıkışının kontrolü, nöral hücre göçü, kardiyovasküler ve sinir sisteminin embriyonik gelişimi, kan damarlarının oluşumu ve endotelial bariyerin korunmasıdır. Erişkinlerde S1P4 genel olarak lenfoid ve hematopoietik dokularda

yer alırken, S1P5 başlıca MSS'nin beyaz cevherinde yerleşmiştir. S1P3 reseptörleri de endotelial bariyerin korunması ve nöral hücre göçünde rol oynarlarken, daha çok lenfositlerde eksprese edilen S1P4'ün işlevleri iyi bilinmemektedir. S1P5 reseptörleri beyin beyaz cevherinde oligodendrositler üzerinde bulunur ve çeşitli glial fonksiyonlara aracılık eder. Doğal öldürücü hücre göçünde de rol oynar.

Fingolimod lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmalarını önleyerek oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engellemektedir. Antijenik uyarılmayı takiben naif T-hücreleri lenf düğümlerinde merkezi bellek T (MBT) hücreleri ve efektör bellek T (EBT) hücreleri olmak üzere farklı bellek hücrelerine farklılaşırlar. MS hastalarında MSS'deki T-hücrelerinin büyük kısmı lenf düğümlerinden buraya göç etmiş MBT hücrelerinden oluşmaktadır. S1P1 yolu bellek T hücreleri yanı sıra Th17 hücreleri ve B hücreleri başta olmak üzere CCR7 reseptörü içeren lenfositlerin kan ve lenfatik sistemlerin arasında dolaşımını kontrol etmektedir. Fingolimodun aktif şekli olan fingolimod-fosfat S1P1'in güçlü bir antagonisti şeklinde davranarak T-hücre yüzeyinde S1P1'e bağlanıp reseptörün internalizasyonuna yol açar; bu durum hücreyi S1P'nin lenf nodundan ayrılma sinyaline karşı cevapsız hale getirir ve lenf düğümünde kalmasını sağlar. Böylece, fingolimod tedavisi CCR7 negatif EBT hücrelerinin dolaşımda kalmasını sağlarken, CCR7 pozitif lenfositlere etkiyle otoreaktif MBT hücrelerinin dolaşıma geçmelerini engeller ve MSS'ye göçünü azaltır. Lenfosit işlevleri ise korunur.

Lipofilik özellik gösteren fingolimod kan-beyin bariyerini kolayca geçerek MSS'ye girer ve miyelin içinde birikme gösterebilir. İn vitro deneyler ilacın MSS'de astrositler, nöronlar ve oligodendrositler üzerine de etkili olduğunu göstermiştir. Deneysel MS modellerinde fingolimodun beyin ve medulla spinaliste demiyelinizasyonu azalttığı görülmüştür.

### **Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu**

Fingolimod 2010 yılında RRMS için FDA onayı almış bir oral tedavi alternatifidir. Ülkemizde 1. basamak tedavileri olarak adlandırılan IFN- $\beta$ , glatiramer asetat, teriflunomid ya da dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullandığı halde yeterli yanıt alınamamış olgularda ikinci basamak ilacı ya da başlangıçtan beri gürültülü başlayan, yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda özel izinle ilk seçenek olarak kullanılabilir.

### **Klinik Çalışmalar ve Multipl Sklerozda Fingolimod Kullanımı**

Faz III çalışmalarında; plaseboya göre yıllık relaps oranında azalma, özürlülük progresyonunda azalma, yeni gelişen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon sayısında ve beyin atrofisinde azalma gösterilmiştir. Ataksiz olgu sayısında plaseboya göre artış gözlenmiştir.

FREEDOMS I 1272 hastanın alındığı 24 ay boyunca çift-kör, paralel grup, karşılaştırmalı dizayna sahip çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada fingolimod 0,5 mg/gün, fingolimod 1,25 mg/gün ve plasebo kıyaslanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktaları olan yıllık atak hızının 0,16-0,18 vs. 0,40 (fingolimod vs. plasebo;  $p<0,001$ ), ataksiz hasta oranının ise %70-75 vs. %46 (fingolimod vs. plasebo;  $p<0,001$ ) olduğu bulunmuştur. Hem üç, hem de altı aylık doğrulanmış özürüllük progresyonunun fingolimod alanlarda plaseboya göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Fingolimod gruplarındaki hastalarda 6., 12. ve 24. ay sonunda MRG'de yeni T2-ağırlıklı lezyon oluşumunun plasebo grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Gd tutan T1 lezyon oranının da, 24. ayda fingolimod 0,5 mg/gün alan grupta plaseboya göre %82 oranında daha az olduğu gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). Fingolimod gruplarında MRG'de görülen lezyonların medyan hacmi plaseboya kıyasla daha düşük bulunmuştur.

FREEDOMS II çalışması 1083 hastanın 24 ay boyunca çift-kör, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma dizaynı ile tedavi aldığı bir çalışmadır. Çalışmada fingolimod 0,5 mg/gün, 1,25 mg/gün olmak üzere iki farklı dozu plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda yıllık atak hızının, ataksiz hasta oranının plaseboya göre anlamlı farklılık saptanmıştır. FREEDOMS II çalışmasının ana sonuçlarında özürüllük progresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

FREEDOMS ve FREEDOMS II çalışmalarında fingolimod 0,5 mg/gün alan hastalarda beyin hacmindeki değişikliğin plaseboya göre 6., 12. ve 24. aylarda anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.

TRANSFORMS çalışmasında 1292 hasta 12 ay boyunca çift-kör, paralel grup, plasebo kontrollü çok merkezli dizayn ile tedavi edilmiştir. Çalışmada fingolimod 0,5 mg/gün ve 1,25 mg/gün'lük dozlar IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g/hafta intramüsküler ile kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda yıllık atak hızının 0,16-0,20 vs. 0,33 (fingolimod vs. IFN- $\beta$ -1a;  $p<0,001$ ), ataksiz hasta oranının ise %80-83 vs. %69 (fingolimod vs. IFN- $\beta$ -1a;  $p<0,0001$ ) olduğu saptanmıştır. Her iki fingolimod grubunda MS functional composite skoru IFN- $\beta$ -1a'ya kıyasla anlamlı şekilde daha fazla pozitif değişim göstermiştir. Ancak 12. ayda çalışma sonunda, IFN- $\beta$ -1a ve fingolimod gruplarında özürüllük ilerlemesi görülmeyen hasta oranları benzer oranda yüksek olduğundan özürüllük progresyonunun önlenmesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenememiştir. Birinci yıl sonunda MRG'de yeni T2-ağırlıklı lezyon oluşumunun ve gadolinyum (Gd) tutan T1 lezyon oranının fingolimod 0,5 mg/gün grubunda IFN- $\beta$ -1a'ya göre anlamlı şekilde daha az olduğu ortaya konulmuştur. Birinci yılın sonunda beyin hacmindeki ortalama azalmanın fingolimod 0,5 mg/gün alan hastalarda IFN- $\beta$ -1a'ya göre %31 oranında daha az olduğu ortaya konulmuştur ( $p<0,001$ ).

Tüm bu çalışmalarda Gd tutan lezyon sayısı ile beyin atrofisi arasındaki bağıntılar incelendiğinde; fingolimodun beyin atrofisi üzerindeki etkisinin anti-enflamatuvar etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir.

Gerçek yaşam verilerinde 1. basamak diğer tedavilerden geçildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir: Beş yıl süreli "Post-Authorization Non-interventional German Safety Study of Gilenya in RRMS" (PANGAEA) çalışmasının interim analiz sonuçları da IFN- $\beta$  veya glatiramer asetat alan hastaların fingolimod tedavisine geçirilmesi ile yıllık atak sıklığında dördüncü yılda yaklaşık %80 oranda azalma olduğunu göstermiştir; dördüncü yıl sonunda EDSS'si stabil olan hastaların oranının %90'dan fazla olduğu görülmüştür. MSBase Registry çalışmasında ise IFN- $\beta$ /glatiramer asetat tedavisinden fingolimod tedavisine geçiş yapılan hastalarda 12 aylık dönemde ilk atağa kadar geçen sürede anlamlı uzama, tedaviyi bırakma oranında önemli ölçüde azalma, özürüllük progresyonunun, başka bir enjeksiyon tedavisine geçen hastalara göre birinci yıl sonunda %47 oranında daha düşük olduğu ve özürüllük gerilemesinin fingolimoda geçiş ile iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Türkiye gerçek yaşam çalışması sonuçlarına göre 1361 hastada yıllık atak oranının fingolimod tedavisine geçtikten sonraki ikinci yılda %88 oranında azaldığı ve %85,9 hastada MRG lezyon aktivitesinin olmadığı sonucu elde edilmiştir.

### Doz ve Uygulama Şekli

Fingolimod 0,5 mg/gün dozda oral olarak kullanılır. Daha yüksek dozun etkinliği anlamlı bulunmamıştır, riskleri ise daha yüksektir.

### Yan Etkiler ve Yan Etkilerin Yönetimi

Başlangıçta kardiyak değerlendirme şarttır. İlk dozdan sonra bir saat içinde kalp hızı azalmaya başlar. Bu azalma, 4,5. saatte maksimuma ulaşır. Bradikardinin çok nadiren 40/dk altına düştüğü gözlenir. Bu durumda da tedavi sonlandırılmalıdır. Bu yan etki, fingolimodun kalp kasındaki SIP1R'e bağlanması sonucu gelişir. QT uzaması açısından risk taşıyan hastalarda ve QT aralığını uzatan ilaçlarla kullanılmamalıdır. Geçici atrioventriküler (AV) bloklar da görülebilir. İlacın ağır lenfopeni gibi farklı bir nedenle ve geçici olarak kesildiği durumlarda da yeniden başlanırken de yine kardiyak monitörizasyon gerekir. İlacın kullanımına ilk 15 gün içerisinde bir gün bile ara verilmişse; 3. ve 4. haftalarda ara verilmişse 7 günün üzerindeki kesintilerde, birinci aydan sonra ara verilmişse ve 14 günlük kesintilerin ardından da aynı prosedür gerekir. Monitörizasyon süresi olarak en az altı saat önerilmekle birlikte kalp hızı en düşük değere bu altı saatin sonunda ulaşan olgularda gözlem süresi uzatılır. Bradikardi ya da AV blok gelişen olgularda ise tüm güne uzatılmalıdır ve problem ortadan kalkana kadar monitörizasyona devam edilmelidir. Risperidon alan bir olguda 21. saatte asistol ve uzamış bradikardi bildirilmiştir. Bu nedenle riskli olgularda uzun süreli monitörizasyon akılcıdır. Klinik çalışmalarda 24 saatten sonra

semptomatik bradikardi bildirilmemişse de 24 saatten sonra bradikardi geliştiren bir olgu raporu vardır.

EMA 30.000 fingolimod kullanıcısında 15 ani ölüm olgusu geliştiğini ancak bunun fingolimod ile bağlantısının netleştirilemediğini rapor etmiştir.

- Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma açısından KCFT tedavinin 1, 3, ve 6. ayında ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. Artışların çoğu 3-4 ay içinde gözlenir. İlaç kesilince iki ay içinde normale döner. KCFT beş kat üzerinde olduğu doğrulanırsa, fingolimod kesilmelidir ve ancak transaminaz değerleri normale döndüğünde tekrar başlanabilir.

- İlimli böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması gerekmez, ağır böbrek yetmezliklerinde metabolitlerinin 13 kat artabildiği saptanmış olmakla birlikte toksisite bildirilmemiştir.

- Lenfosit sayısı 200/mm<sup>3</sup> altına indiğinde tedavi kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısı artmaya başlar, birkaç hafta içinde normal düzeylere ulaşılır.

- Tedavi sırasında lipid profilinde bozulma da izlenebilir.

- Tedavi ile enfeksiyonlara yatkınlık da izlenebilmektedir. Enfeksiyonların sıklaşması, daha ağır seyretmesi ve fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski söz konusudur. Olgular, başlangıçta varisella zoster virüsü (VZV) antikorları [immünoglobulin (Ig) G] açısından test edilmelidir. Antikor negatif hastalara VZV aşısı yapılmalı ve fingolimod başlanması bir ay ertelenmelidir. Fingolimod kullanırken canlı attenüe aşılardan kaçınılmalıdır. Tedavi ile ayrıca dissemine kriptomkozis ve kriptomkokal menenjit olgularının da bildirildiği akılda tutulmalıdır.

- Fingolimod kullanımından sonra toplam 15 adet progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olgusu bildirilmiştir. Öncesinde immünosüpresif tedavi ya da natalizumab alan olgularda bu risk artmaktadır. Ancak tek başına da görülebilir. Lenfosit sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altına düşünce ilaç kesilmelidir. Yeni ortaya çıkan semptom ve bulgular titizlikle takip edilmeli, altı aylık MRG takipleri yapılmalıdır.

- Maküla ödemi gelişme oranı %0,4'dür. Maküler ödem, genellikle tedavinin ilk 3-4 ayında gelişmektedir. Tedaviye başlandıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme ve mümkünse altıncı ayda optik koherens tomografi ile değerlendirilmelidir. Maküla ödemi sıklıkla ilımlı ve asemptomatiktir, ancak görme keskinliğini bozabilir.

- Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda bazal hücreli karsinom olguları bildirilmiştir.

- Hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, sırt ağrısı, öksürük diğer olası yan etkilerdir.

## Tedaviye Başlamadan Önce Yapılması Gerekenler

Aşağıdaki testlerin yapılması önerilmektedir:

- Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri,
- Suçiçeği öyküsü veya varisella zoster antikor testi,
- Varisella zostere karşı bağışıklık olmadığında, suçiçeği aşısı ve tedavinin bir ay ertelenmesi,
- İlk doz öncesi ve ilk doz sonrası altıncı saatte elektrokardiyogram; bozukluk varsa, tedaviye başlamadan önce kardiyoloji servisine sevk,
- Diyabet ve üveit öyküsü bulunanlarda oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi,
- Akciğer fonksiyon testleri ve/veya astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sigara öyküsü veya diğer pulmoner sistem hastalığı olanlar için göğüs hastalıkları servisine sevk,
- Üreme çağındaki kadınlar için gebelik testi,
- Beyin MRG'si (kontrastlı ve kontrastsız).

### Tedavi Sırasında Yapılması Gerekenler

- Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (başlangıçta sık, uzun süreli takipte en az üç ayda bir)
- Oftalmolojik inceleme ve/veya optik koherens tomografisi (3-4 ay aralıklarla)
- Beyin MRG'si (6 ay-1 yıl aralıklarla)
- Solunum semptomları için akciğer fonksiyon testleri ve/veya göğüs hastalıkları servisine sevk
- Enfeksiyon belirti/semptomlarının yakın izlemi ve erken tedavileri
- Kan basıncı takibi

## Kontrendikasyonlar

- Son altı ayda geçirilmiş akut miyokard infarktüsü, unstabil anjina, stroke, geçici iskemik atak, dekompanze ya da 3. ve 4. derece kalp yetmezliği, Mobitz tip II 2. ve 3. derece AV bloklar, hasta sinüs sendromu, bazal QT interval  $\geq 500$  ms. ve sınıf Ia ya da sınıf III antiaritmik ilaç kullanımı durumunda ilaç kullanılmamalıdır. Amiodarone, disopyramide, dofetilide, dronedarone, ibutilide, prokainamid, quinidine ve sotalol ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Baricitinib, daklizumab, ifosfamide, inotuzumab ve lomustine, panobinostat ile de ciddi ağır reaksiyonlar gelişebilir, başka bir alternatif düşünülmelidir.

- Miyokard enfarktüsü öyküsü, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest öyküsü, serebrovasküler hastalık öyküsü, semptomatik bradikardi öyküsü, tekrarlayıcı senkop öyküsü, tedavi altında olmayan ağır Uyku Apne sendromu, daha hafif düzeyde AV blok, sinoatriyal blok, erkeklerde 450 ms. kadınlarda 470 ms. üzerindeki QT intervalı ya da QT uzamasına ya da bradikardiye risk yaratacak ilaç kullanımları veya sağlık durumlarında çok dikkatli olunmalıdır.

-Attenüe canlı aşular kullanılmamalıdır.

-Gebelik kategorisi C'dir. Bebek emzirilmemelidir.

### **İlaç Etkileşimleri**

Aşağıda sıralanan ilaçlarla olumsuz etkileşimlere girebilir, yakın takip gerekir; önemli bir zorunluluk yoksa birlikte kullanılmamalıdır:

Abatacept, acebutolol, adalimumab, alefacept, alemtuzumab, altretamine, anakinra, antithymocyte globulin, antithymocyte globülin, atenolol, azacitidine, azathioprine, basiliximab, belatacept, belimumab, bendamustine, betaxolol, bisoprolol, budesonide, busulfan, capecitabine, carboplatin, carmustine, carteolol ophthalmic, carvedilol, certolizumab pegol, chlorambucil, cisplatin, cladribine, cortisone, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, daunorubicin liposomal, decitabine, denosumab, dexamethasone, diltiazem, docetaxel, doxorubicin, doxorubicin liposomal, epirubicin, eribulin, esmolol, etanercept, etoposide, everolimus, floxuridine, fludarabine, fludrocortisone, fluorouracil, gemcitabine, gemtuzumab, glatiramer, golimumab, goserelin, histrelin, hydrocortisone, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, imatinib, infliximab, irinotecan, irinotecan liposomal, ixabepilone, ketoconazole, labetalol, leflunomide, lenalidomide, lenvatinib, leuprolide, levobunolol, lomustine, mechlorethamine, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, metipranolol ophthalmic, metoprolol, mitomycin, mitoxantrone, muromonab CD3, mycophenolate, nadolol, nafarelin, natalizumab, nebolvol, nelarabine, ocrelizumab, ofatumumab, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, penbutolol, pentostatin, pindolol, pralatrexate, prednisolone, prednisone, procarbazine, propranolol, rilonacept, rituximab, sipuleucel-t, sirolimus, sorafenib, streptozocin, sunitinib, tacrolimus, temozolomide, temsirolimus, teniposide, thalidomide, thioguanine, thiotepa, timolol, timolol ophthalmic, tocilizumab, topotecan, trastuzumab, triamcinolone, triptorelin, ustekinumab, vinblastine, vincristine, vincristine liposomal, vinorelbine.

### **Dimetilfumarat**

#### **Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması**

Dimetil fumarat (DMF), fumarik asit esterlerinin oral formülasyonudur.1950'lerden beri bilinen ilaç, psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Relapsing-remitting MS tedavisinde 1. basamak ajan olarak kullanılmaktadır. Nisan 2017'den beri ruhsatlı reçete edilmektedir.



Tedavinin anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri vardır. DMF in vivo ortamda esterazlarla monometil fumarata (MMF) hidrolize olmaktadır. MMF sitrik asit siklusuna girerek karbondioksit ve suya ayrışıp, esas olarak solunum yolu ile atılmaktadır. DMF'nin yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 12 dakika olmasına karşın, MMF'nin yarılanma ömrü 36 saattir. Tedavi hücrel redoks sistemini bozarak indirgenmiş glutatyonun miktarını arttırmaktadır. Bu durum nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltmaktadır. NF-kB enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle etmektedir.

DMF'nin plazma sitokin düzeyini artırarak apoptozu indükleyici etkisi de vardır. Psoriasis çalışmalarında DMF'nin özellikle T hücre alt popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

MMF; interleukin (IL)-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerinin düzeyini de arttırmaktadır. Bu sayede TH1 immünesinden TH2'ye kaymaya neden olmaktadır.

Sitokin üretiminde etkin olan E2 konjugasyon enzimlerini baskılayıp, enflamatuvar sitokin üretimini azaltır (IL-1, IL-10, IL-17). SSS'ne enflamatuvar hücre girişini azaltır.

DMF bir transkripsiyon faktörü olan nuclear related factor 2 (Nrf2) ekspresyonunu da arttırmaktadır. Nrf2'nin insandaki işlevi henüz çok açık olmasa da, Nrf2 knock-out/silinmiş farelerde miyelin kaybına bağlı PML ve astrogliazisiz izlenmesi, ilacın miyelin oluşumunu arttırabileceğini düşündürmektedir.

Periferik kanda anti-enflamatuvar hücre artışı gözlenmektedir.

### **Klinik Çalışmalar ve Multipl Sklerozda DMF Kullanımı**

DMF'nin MS'te plasebo kontrollü faz III klinik çalışmaları; DEFINE (DMF, 2x240 mg, 3x240 mg ve plasebo) ve CONFIRM'dir (DMF, 2x240 mg, 3x240 mg, glatiramer asetat, 20 mg/gün ve plasebo). Her iki çalışmanın günlük 2x240 mg dozunun plasebo ile karşılaştırılmasındaki sonuçlarına göre; yıllık relaps sıklığında azalma; DEFINE çalışmasına göre %53, CONFIRM çalışmasında %44 oranında azalma olduğu gözlenmiştir.

Disabilite progresyonunda azalma; EDSS skorunda DEFINE çalışmasında %38, CONFIRM çalışmasında %21'lik azalma gözlenmiştir. Manyetik rezonans (MR) bulgularında düzelme; DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında sırasıyla, yeni T2 lezyon sayısında %71-85 oranında azalma, T1 hipointens lezyon sayısında %57-72 oranında azalma ve Gd+ tutan lezyon sayısında %74-90 oranında azalma saptanmıştır.

"No evidence of disease activity" (NEDA); relaps sayısı, disablete progresyonu ve MR aktivitesini kapsayan ve ilacın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. NEDA aynı zamanda beyin atrofi ve kognitif etkilenmenin de göstergesidir. DMF'nin faz III çalışmaları sonuçlarına göre klinik NEDA; hastalık aktivitesinin relatif azalması

%38,9, nöroradyolojik NEDA; yeni T2 lezyon, Gd tutan lezyon sayısında azalma %40 olarak saptanmıştır.

DMF tedavisi ile tüm beyin atrofisinin azalması DEFINE çalışmasında saptanmasına rağmen, CONFIRM çalışmasında bu sonuç doğrulanmamıştır.

### Doz ve Uygulama Şekli

DMF günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lik kapsüller halinde piyasaya sürülmüştür. Başlangıç dozu 2x120 mg bir hafta kullanım sonrasında, 2x240 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir. İlacın yiyeceklerle etkileşimi yoktur.

#### Tedavi öncesinde aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Yan etkiler konusunda özellikle PML riski açısından bilgilendirilmelidir
- Kontrasepsiyon önerilmelidir
- Gebelik testi
- Hemogram
- Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirübin) bakılmalıdır
- Beyin MRG

Tedaviye başlandıktan sonra; takip eden ilk üç ayda, ayda bir kez AST/ALT ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte ise 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca üç ayda bir lenfosit sayısı takibi yapılmalıdır. Altı ay boyunca lenfosit sayısı 500/mm<sup>3</sup> altında ise tedavi geçici olarak kesilmelidir. Ciddi enfeksiyon gözlenen olgularda tedavi kesilmelidir.

### Yan Etkileri

- Ateş basması: Yemek sırasında alınması ve asetil salisilik asit kullanımı ile yan etkiye azalma gözlenmektedir,
- Karın ağrısı: İlk üç ayda sıktır. En belirgin ilk ayda, giderek azalır. İlaçların yemeklerle birlikte alınması yan etkiyi azaltmaktadır,
- Diyare
- Bulantı
- Lenfopeni: İlk yılda ortalama lenfosit sayısında %30'a yakın azalma gözlenmektedir. Lenfosit sayısı altı ay süresince 500/mm<sup>3</sup> altında ise geçici ilaç kesilmesi düşünülebilir.
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: Birkaç gün-birkaç ay arasında transaminaz yüksekliği (genellikle üç katını geçmez) görülebilir.

- Anafaksi ve anjiyoödem,
- PML: Natalizumab ve fingolimoddan daha az oranda görülmektedir. Literatür ve Avrupa farmakovijilans bilgilerine göre DMF tedavisi sırasında beş PML olgusu bildirilmiştir. Bunun dışında psoriasis tedavisi alan 14 olgu bildirilmiştir,
- İleri yaş (55 yaş üstü), altı aydan uzun süren lenfosit sayısında belirgin azalma (500/mm<sup>3</sup> altında) riski artırmaktadır.

### **Gebelik ve Laktasyon**

İlacın gebelikte kullanılması kontrendikedir (Kategori C). DMF ya da MMF'nin süte geçmesi ile ilgili bilgi yoktur.

### **İlaç Değişimi**

Diğer ilaçlara geçişte bir görüş birliği olmamakla birlikte temel olarak lenfosit sayısı önem arz etmektedir. DMF'den IFN ve glatiramer asetata geçişte lenfosit sayısı yeterli ise hemen başlanabilir.

Natalizumabdan DMF'ye geçişte 12-16 haftalık bir arınma dönemi ve lenfosit sayısı takibi yapılarak geçilmelidir.

### **İlaç Kesilmesini Gerektiren Durumlar**

- Ciddi enfeksiyon
- Altı aydan uzun süren lenfosit sayısı azlığı (500/mm<sup>3</sup> altında)
- Altı aydan uzun süren karaciğer fonksiyon bozukluğu

### **Kladribin**

#### **Genel bilgiler ve etki mekanizması**

Kladribinin adeozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. Parenteral formları uzun yıllardan beri tüylü hücreli lösemi ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Oral formu MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Öncü ilaç formu oral yolla alındığında kana karıştıktan sonra hücre içine girip fosforile olarak aktif formu olan klorodeoksi-adenozin-trifosfata (Cd-ATP) dönüşür. Lenfositler dışındaki hücrelerin çoğunda 5-nükleotidaz enzimiyle parçalanır. Adaptif bağışıklık sistemindeki lenfositler üzerindeki etkisi diğer hücrelerden çok daha fazladır, 'innate' (doğuştan var olan) lenfositler üzerindeki etkileri azdır. En etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleridir. Özellikle adaptif lenfositlerde (bellek hücrelerinde) deoksisisitidin kinaz aktivitesi yüksek, 5-nükleotidaz enzimi aktivitesi çok düşüktür. Bundan dolayı

adaptif lenfositler içine giren kladribinin çoğunluğu yıkılmadan toksik dozlarda kalır. Sonuçta lenfosit ölümü gerçekleşir. Bu nedenlerle kladribinin etkisi selektif kabul edilir. Bugün için MS'de alemtuzumabla birlikte immün yenileyici (immune reconstruction-reset) tedavilerden biri olarak anılmaktadır.

Kladribinin oral formu aç bir insanda kandaki maksimum konsantrasyonuna 30-60 dakikada ulaşır. Tokluk durumunda bu süre 90-120 dakika kadardır ve maksimum kan düzeyi %30 oranında düşer ama maruz kalınan toplam dozda bir değişiklik olmaz, bu nedenle aç veya tok alınabilir. Yüzde %20 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Hızla emilir ve henüz ilk saat sonunda lenfositlerdeki miktarı plazmadakinin 30-40 katına çıkar. Normal kişilerde beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişi yüksektir ve BOS konsantrasyonu plazma konsantrasyonun %25'ine kadar ulaşır. Kan-beyin bariyeri hasarı nedeniyle MS hastalarında bu geçişin daha da yüksek olması beklenebilir. Çoğunluğu değişmeden böbrek yoluyla, kalanı büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Ancak karaciğerdeki metabolizasyonda sitokrom P450 sisteminin etkisi çok azdır.

İlaç etkileşimleri de oldukça azdır, verildiği ilk birkaç gün içinde alınacak eltrombopag, dilazep, nifedipin, nimodipin, silostazol, sulindak ve rezepin emilimini azaltabilir.

### **Klinik Çalışmalar ve Multipl Sklerozda Kladribin Kullanımı**

Ek tedavi olarak kullanıldığı çalışmada (ONWARD- 'Oral Cladribine Added ON To IFN- $\beta$ -1a in Patients With Active Relapsing Disease') kladribin grubuna IFN- $\beta$  tedavisine ek olarak oral yoldan 3,5 mg/kg dozda verilirken diğer gruba ise sadece IFN- $\beta$  verildi. İki yıl sonunda yıllık atak hızı (ARR) kombine tedavide 0,12; sadece IFN- $\beta$  verilen grupta 0,32 olarak saptandı. Hem kontrastlanan T1 hem de yeni T2 lezyon sayıları kombine tedavide daha azdı. Ancak EDSS ile ölçülen progresyonda gruplar arası fark saptanmadı. Subkütan formunun plaseboyla karşılaştırıldığı iki ayrı faz II çalışmasında daha ARR, lezyon yükü ve progresyon bakımından plasebodan üstün bulundu (Romine, Pros Assoc Am Physicians, 1999; 52 hasta, 18 ay izlem;- Stelmasiak, Mult Scler, 2009; 84 hasta crossover çalışma, ARR'de yarı yarıya azalma, uzamış etki).

ORACLE (Oral Cladribine for Early)-MS çalışmasında son 75 gün içinde demiyelinizan atak geçiren, MRG tetkikinde en az 2 sessiz T2 lezyonu bulunan ve EDSS skoru 5,0 ve daha az olan hastalar alındı. Toplam 616 hasta oral kladribin 3,5 mg/kg veya oral kladribin 5,25 mg/kg veya plasebo grubuna alınacak şekilde randomize edildi. Her iki kladribin grubunun da MS'e dönüşme oranları 96 hafta sonunda plasebo grubuna göre belirgin şekilde daha azdı. Kontrast tutan T1 ve yeni T2 lezyonları da ilaç gruplarında belirgin şekilde daha azdı. Bu çalışma 96 hafta sonunda açık etiketli hale getirilerek kesin MS'e dönüşen tüm hastalara IFN- $\beta$  verildi (109 hasta). Her iki kladribin grubunda da ARR plasebo grubundan daha azdı. Bu veriler kladribinin indüksiyon tedavisinde etkin bir ilaç olması yanında uzamış olumlu etkilerinin göstergesi olarak sunuldu. ONWARD

çalışmasında hastaların yaklaşık dörtte birinin ataklı sekonder progresif MS (SPMS) olguları olması nedeniyle kladribinin halen IFN kullanmakta olan bu türde hastalarda da kullanılabilceği öne sürüldü.

CLARITY ('Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally') çalışmasına son bir yıl içinde en az bir atağı olan ve EDSS skoru 5,5 altında olan 1326 hasta alındı. Hastalar 5,25 mg/kg veya 3,5 mg/kg kladribin veya plasebo grubuna randomize edildi. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında her iki kladribin grubunda da ataksız hasta oranı daha fazla, ilk atağa kadar geçen süre daha uzun, yeni T2 ve kontrast tutan T1 lezyon daha az, üç aylık yerleşik EDSS skoru artışı daha az, Euro quality of life-5 dimensions (EQL-5D) testiyle ölçülen yaşam kalitesi hasta kladribin gruplarında daha yüksek olarak bulundu, ancak MSQ-54'le yapılan ölçümde yaşam kalitesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca yeni hastalık aktivitesi oluşmayan hasta oranları (atak veya MR lezyonu veya progresyon) kladribin gruplarında %46 ve %44 iken plasebo grubunda %16 idi. Uzatma çalışmasında bu olumlu etkilerin dört yıla kadar sürdüğü izlendi.

Ağustos 2017'de Avrupa İlaç Ajansı'ndan (EMA) 28 ülkede yüksek hastalık aktivitesine sahip atak ve düzelmelerle giden MS tedavisinde onay aldıktan sonra İngiltere, Norveç, İzlanda, Kanada, Avustralya, İsrail, Arjantin ve Birleşik Arap Emirlikleri'nden de onay aldı. Ülkemizin de içinde bulunduğu birçok ülke de onay beklemektedir.

## Doz ve Uygulama Şekli

Satış formu 10 mg tabletler şeklindedir. İlk uygulamada oral yoldan beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olacak şekilde verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürünü uygulama şeklinde toplam dört kez uygulama yapılır (0., 1., 12. ve 13. aylarda, Tablo 4).

**Tablo 4. Kladribin uygulama protokolü**

Başlangıçta	1. ayda	12. ayda	13. ayda
3,5 mg/kg	3,5 mg/kg	3,5 mg/kg	3,5 mg/kg

## Yan Etkileri

Kladribinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopeni olarak saptandı. İlaç alan gruplarda üç kanser olgusu izlendi; melanom, pankreas kanseri ve over kanseri. Yüksek doz grubunda olan bir hastada da ilaç alımının sonlanmasından dokuz ay sonra koryokarsinoma gelişti. Kladribin 2011 yılındaki başvurusunun kabul edilmemesinin belki de en önemli nedeni diğer ilaçların faz III çalışmalarının aksine plasebo grubunda hiç kanser olgusuna rastlanmamasıydı.

Kladribin gruplarında plaseboya göre daha fazla ciddi enfeksiyon görüldü (%2,6'ya karşılık %1,6). Kladribin grubunun %2,3'ünde herpes enfeksiyonu izlenirken plasebo

grubunda herpes enfeksiyonu izlenmedi. Kladrinin grubundaki hastaların %21,6'sında ve placebo grubundaki hastaların %1,8'inde lenfopeni oluştu.

Hem hayvan çalışmaları hem de kladrininin etki mekanizması düşünüldüğünde teratojenik olması çok muhtemeldir. Kladrininin parenteral formları kullanılırken oluşan gebelikler de dikkate alındığında fertilité üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Prospektüs bilgisinde her doz öncesi gebelik testi yapılması ve son kladrinin dozundan itibaren altı ay boyunca doğum kontrolü yapılması önerilmektedir. Erkek hastaların da son kladrinin dozundan itibaren 6 ay süre ile doğum kontrolü sağlanması gerekir. İlaç kullanımı sırasında ve son ilaç dozundan itibaren 1 hafta süreyle emzirme önerilmez. Daha sonra emzirebilir.

### Kaynaklar

1. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:883-97.
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
3. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
5. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:668-76.
6. Havrdovaa E, Giovannoni G, Gold R, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017;24:726-33.
7. Kappos L, Gold R, Miller DH, 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;372:1463-72.
8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
9. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:198-207.
10. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:381-96.
11. Mills EA, Ogradnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging understanding of the mechanism of the action for dimethyl fumarate in the treatment multiple sclerosis. *Front Neurol* 2018;9:5.
12. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
13. Serra A, Fox RJ. Dimethyl fumarate for relapsing MS. *Neurol Clin Pract* 2013;6:249-53.
14. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 2018.
15. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018.
16. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs* 2018;32:269-87.

# MULTİPL SKLEROZDA MONOKLONAL ANTİKORLAR

Dr. Tuncay Gündüz, Dr. Burcu Yüksel, Dr. Yusuf Tamam, Dr. Ceyla İrkeç, Dr. Rana Karabudak

## Giriş

Nöroimmünoterapide hedef moleküllerin monoklonal antikorlarla selektif modülasyonu yeni bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Monoklonal antikorlar immünolojik hedefe yönelik spesifik moleküller olup, hedefe direkt olarak bağlanabildiği gibi başka mekanizmaları da kullanabilir.

İlk monoklonal antikor 1986 yılında CD3'e karşı geliştirilen molekül olup böbrek transplantasyonunda rejeksiyonu önlemek için kullanılmıştır. İlk anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab (kimerik) B hücreli lenfomalarda uygulanmıştır. Takip eden süreçte anti- $\alpha$ 4 integrin (natalizumab), anti-CD52 (alemtuzumab), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD20 (okrelizumab) (hümanize edilmiş) ve anti-CD20 (ofatumumab) gibi tamamen insan kaynaklı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Bu moleküllerin çeşitli otoimmün hastalıkların kontrolünde etkili oldukları ve iyi tolere edildikleri gösterilmiştir (Şekil 1).

Multipl sklerozda (MS) nöroenflamasyon ve nörodejenerasyonu azaltan moleküllerin yanı sıra remiyelinizasyonu artıran anti-leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain-containing nogo receptor-interacting protein 1, anti-semaforin 4D ve human immünoglobulin M (IgM) 22 monoklonal antikor çalışmaları halen devam etmektedir. Bu moleküllerin endojen progenitör hücrelerin mobilizasyonu ve oligodendrosit regülasyonu üzerinden miyelinogenezisi sağladığı düşünülmektedir.

MS tedavisinde ilk kullanılan monoklonal antikor natalizumab olup, hastalık aktivitesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları üzerinde etkili olmasına rağmen, yan etkileri içinde progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gözleendiğinden yakın takibi gerekmektedir. Hücre ve kompleman aracılı sitotoksisite yoluyla etkisini gösteren alemtuzumab atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Atak sıklığını azaltan diğer bir molekül olan daklizumab interleukin (IL)-2 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir.

Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab B hücreleri üzerindeki CD20'ye karşı geliştirilmiş olup kullandıkları epitoplara farklılık göstermektedir. Ofatumumab tamamen insan kaynaklı olup diğerleri hümanize edilmiş tiptedir. Okrelizumabın ataklı MS'teki etkisinin yanı sıra primer progresif MS tipinde progresyon üzerine etkili olduğu gözlenmiştir.

Bu bölümde MS alanında tedavi seçeneklerimiz arasında olan monoklonal antikor tedavilerinin endikasyon alanları, etkinlik, yan etki ve risk yönetimi açısından temel özellikleri değerlendirilecektir.

## Natalizumab

### Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

Merkezi sinir sisteminde (MSS) enflamasyonun başlıca aktörleri olan lökositlerin beyin dokusuna geçmeleri, öncelikle kan beyin bariyeri vasküler endoteline yapışma (adezyon) ve ardından endotel arasından içeri geçebilmelerine (transmigrasyon) bağlıdır. Adezyon temelde, nötrofil haricinde tüm lökositlerin yüzeyinde bulunan  $\alpha 4\beta 1$  ve  $\alpha 4\beta 7$  integrinlerin, MSS kan damarları endotel yüzeyinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1'e (VCAM-1) sıkıca bağlanması ile gerçekleşir. VCAM-1 gibi adezyon molekülleri normalde beyin dokusunda bulunmaz. Bununla beraber pro-enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile endotel yüzeyinde ekspresyonları artar ve daha fazla lökositin beyin dokusuna geçmesini sağlar.

Monoklonal antikor natalizumab, yukarıda bahsedilen integrinlerin  $\alpha 4$  alt ünitesine bağlanarak bu adezyon sürecini engeller ve lökositlerin MSS dokusuna geçmesini azaltır (Şekil 2). Buna ek olarak,  $\alpha 4\beta 1$  integrinin fibronektin ve osteopontin ile etkileşime girerek lökositlerin MSS içinde hayatta kalımını ve aktivasyonunu artırdığına yönelik kanıtlar da mevcuttur.

### Multipl Sklerozda Kullanımı

Natalizumabın (Tysabri) iki faz 3 çalışmada (AFFIRM ve SENTINEL) relapsing remitting MS (RRMS) hastalarında etkinliği gösterilmiş, fakat 2005 yılında iki MS hastası ve bir Crohn hastasında PML gelişmesi üzerine piyasadan çekilmiştir. Bir yıl sonra MS hastalarında yüksek etkinliği nedeni ile risk yönetimi geliştirilerek yeniden kullanıma girmiştir.

Natalizumabın faz 2 ve faz 3 çalışmaları incelendiğinde; natalizumabın plaseboya göre, 2 yıl içinde en az bir relaps geçirme riskini %56 ve ortalama yıllık atak oranlarını %41, bir yıl içinde yeni bir T2 lezyon çıkarma riskini %50, iki yıl içindeki lezyon yükünü %28 ve 2 yıl içindeki disabilite progresyonunu %64 azalttığı görülmektedir. Başka bir hastalık modifiye edici ajan (DMD) altında aktif hastalığı olanlarda natalizumabın tedaviye eklenmesinin, plasebo ilave edilmesine göre yıllık atak oranını %60, 2 yıllık disabilite progresyonunu %40 azalttığı görülmektedir. Yine aktif hastalarda (INF) ve glatiramer asetat arasında ilaç geçişi ile natalizumaba geçiş karşılaştırıldığında, natalizumaba geçenlerde atağa ve disabilite progresyonuna geçen sürelerin yaklaşık %60 daha uzun olduğu, yıllık atak oranlarının natalizumab grubunda 0,2 ve 1. basamak grubunda ise 0,58 olduğu görülmektedir.



Tüm dünyada Eylül 2016 itibarı ile 161,300 hastanın natalizumab kullandığı ve bunlardan 698'inde PML geliştiği bildirilmiştir.

Halihazırda natalizumab, Avrupa'da bir modifiye edici tedaviye (DMT) rağmen yüksek hastalık aktivitesi gösteren ya da hızlı ilerleyen (1 yıl içinde 2 atak ya da yakın geçmişteki MRG'ye göre kontrast tutan lezyon ya da ciddi T2 lezyon sayısında artış) hastalarda; Amerika'da ise başka bir ilaca yanıt vermeyen ve ilacın tolere edilemediği hastalarda önerilmektedir.

Natalizumab başlanmadan önce serum anti-John Cunningham polyomavirüs (JCV) antikör indeksi bakılmakta ve yan etkiler bölümünde anlatılan PML ortaya çıkma riski belirlendikten sonra hasta ile tartışılarak tedavi başlanmasına ve süresine karar verilmektedir.

### **Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu**

Yetişkinlerde yüksek derecede aktif RRMS'te hastalık modifiye edici tek tedavi olarak, aşağıdaki hasta grupları için endikedir:

- En az bir hastalık DMT ile tam ve yeterli bir tedaviye rağmen yüksek derecede aktif hastalığı olan hastalar,
- Bir önceki mevcut MRG ile kıyaslandığında, T2 lezyon yükünde anlamlı bir artış veya beyin MRG'sinde bir veya daha fazla gadolinium tutan lezyonları olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla özürülük yaratan ataklar ile tanımlanan; hızlı ilerleyen şiddetli RRMS'li hastalar.

### **Doz ve Uygulama Şekli**

- Ortalama yarı ömrü 11 gün olan natalizumab (Tysabri) dört haftada bir kez 300 mg/gün intravenöz yolla uygulanmaktadır,
- İlacın, alerjik reaksiyonların tanı ve tedavisinin yapılabileceği merkezlerde uygulanması önerilmektedir,
- 100 mL izotonik NaCl içinde seyreltikten sonra yaklaşık bir saatte infüze edilir,
- Hasta bu süre zarfında ve infüzyon bittikten bir saat sonraya kadar hipersensitivite reaksiyonları için takip edilmelidir,
- Hipersensitivite reaksiyonu profilaksisi için şu anda bir ilaç verilmemektedir.

### **Özel Durumlarda Kullanım**

- Natalizumabın 65 yaş üstü ve 18 yaş altı hastalarda etkinlik ve güvenilirliği belli değildir,

- Şu anki bilgilere göre hepatik ve renal yetersizlikte doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur,
- Öncesinde immünoşüpresif kullananlarda uzamış etki devam edebileceğinden, kesilen ilaca bağlı sistemik immünoşüpresyon düzeldikten sonra kullanılmalıdır.

### **Kontrendikasyonlar**

- Etken madde veya içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda:
- PML varlığında,
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların da dahil olduğu (immünoşüpresif tedavi görmekte olan veya daha önceden gördükleri tedaviler dolayısıyla immün sistemi baskılanmış hastaları da kapsamaktadır) fırsatçı enfeksiyon riski artmış olan hastalarda,
- Diğer hastalığı DMT'ler ile kombinasyon durumunda olan hastalarda,
- Bilinen aktif malignitelerde (kutanöz bazal hücre karsinomu olan hastalar hariç),
- On yaş altındaki hastalarda.

### **Yan Etkiler (Şekil 3)**

- İnfüzyon reaksiyonu (%4-14): İlk birkaç saat içinde gelişen baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, flushing, terleme, kaşıntı,
- Hipersensitivite reaksiyonu (%4): Ürtiker gibi lokalize etkilerden kardiyopulmoner disfonksiyon ve ölüme kadar ilerleyebilen jeneralize etkilere kadar değişebilir. Genellikle ilk birkaç infüzyon sırasında ve özellikle ilk 2 saat içinde görülür,
- Baş ağrısı,
- Yorgunluk,
- Artralji,
- Nazofarenjit,
- Depresyon,
- Ekstremitte ağrısı,
- Abdominal rahatsızlık,
- Döküntü,
- Hepatotoksisite,
- Karaciğer enzimlerinde yükselme,

- Lenfositoz,
- Eozinofili,
- Enfeksiyonlar: En önemlisi PML'dir. Nadir olarak pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, gastroenterit, kriptosporodial diyare, osteomyelit, sinüzit, apendisit ve nadiren kriptokokal menenjit,
- Kalıcı nötralizan antikorlar (%6): MS hastalık aktivitesinin devam etmesi ve infüzyonla ilişkili durumlarla bağlantılı bulunmuştur. Tedavi başladıktan 6 ay sonra hastalık aktivitesi ve infüzyon reaksiyonları devam ediyorsa nötralizan antikorlara bakılmalı, eğer pozitif ise 3 ay sonra test tekrarlanmalı ve yine pozitif çıkarsa ilaç kesilmelidir.

Aşağıdaki Tablo 1'de natalizumab uygulaması sırasında görülebilecek alerjik reaksiyonlar ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

<b>Tablo 1. Natalizumab uygulaması sırasında görülebilecek alerjik reaksiyonlar ve tedavi yaklaşımları</b>	
<b>İnfüzyon reaksiyonları</b>	<b>Önerilen yaklaşım</b>
<b>Hafif (grade 1-2)</b>	
Sıklıkla non-spesifik semptomlar (baş ağrısı, dizziness, bulantı, yorgunluk, flushing, terleme, kaşıntı)	Grade 1 reaksiyonlar infüzyonun yavaşlatılmasını ya da kesilmesini gerektirmez Grade 2 reaksiyonlar uygun semptomatik tedavi (oral/ intravenöz antihistaminikler, non-steroid antiinflamatuvarlar, intravenöz sıvı) uygulanana kadar infüzyonun yavaşlatılmasını ya da kesilmesini gerektirebilir
<b>Orta (grade 3)</b>	
Uzamış ve tedaviye hemen cevap vermeyen benzer semptomlar	İnfüzyon hemen kesilmeli, uygun tedaviye cevap beklenmeli (oral/intravenöz antihistaminikler, non-steroid antiinflamatuvarlar, intravenöz sıvı), hospitalizasyon gerekebilir (böbrek yetmezliği, pulmoner infiltratlar)
Vazovagal reaksiyonlar (bulantı, güçsüzlük, terleme, düşük nabız, kan basıncında orta derecede düşüklük)	Hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli, infüzyon kesilmeli, intravenöz sıvı replasmanı yapılmalı, semptomlar 10-15 dakika içinde azalırsa infüzyona yavaş bir hızda başlanmalı, hastanın vital bulguları sıkı takip edilmelidir
<b>Ciddi (grade 4-5)</b>	
Hayatı tehdit eden semptomlar	Hemen infüzyon kesilmeli, hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli, acil protokoller uygulanmalıdır
<b>Hipersensitivite reaksiyonları</b>	<b>Önerilen yaklaşım</b>
<b>Hafif (grade 1)</b>	

Geçici flushing, raş, kaşıntı, ürtiker veya eritem (anjioödem yok), ateş <38° C	Hemen infüzyon kesilmeli, hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli, oral ya da intravenöz antihistaminik verilmeli, semptomlar azalırsa infüzyona yavaş bir hızda tekrar başlanmalıdır
	Semptomlar kötüleşirse antihistaminik ve/veya intravenöz kortikosteroid verilmeli, infüzyon kesilmeli, hasta gözleme alınmalı, vital bulgular monitörlene edilmelidir
<b>Orta (grade 2-3)</b>	
Raş, flushing, bronkospazm ve/veya ürtiker, diğer respiratuar semptomlar, ateş >38° C, alerji ilişkili ödem veya anjioödem	Hemen infüzyon kesilmeli, hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli; adrenalin, oksijen, intravenöz sıvı, monitörizasyon, gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmalıdır
>%15'ten fazla kan basıncı düşmesi, tipik vazovagal semptomlar yok	Hemen infüzyon kesilmeli, hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli, intravenöz antihistaminik ve/veya intravenöz kortikosteroid verilmeli, gerekirse adrenalin uygulanmalıdır
<b>Ciddi (grade 4-5)</b>	
Anafilaksi veya hayatı tehdit eden semptomlar	Hemen infüzyon kesilmeli, hasta supine ya da Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli, intravenöz antihistaminik ve/veya intravenöz kortikosteroid verilmeli, gerekirse adrenalin uygulanmalı, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmalıdır
Namey ve ark. 2010'dan alıntıdır	

### Natalizumab ve Progresif Multifokal Lökensefalopati

PML, JCV reaktivasyonu ile oluşan enfektif ve demiyelinizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır. JCV'nin primer enfeksiyonu hayatın erken döneminde ortaya çıkar ve çoğunlukla asemptomatiktir. Virüs sonuçta yaşam boyu böbrekler, kemik iliği ve lenfatik doku gibi çeşitli dokularda latent kalır. Birçok çalışmada genel popülasyonda yaşla artan (%60-70) seropozitiflik görülmektedir. Hastada JCV antikoru negatif ise PML riski azdır (0,09/1000).

#### PML gelişimi için risk faktörleri:

- Anti-JCV antikor pozitifliği,
- Natalizumab tedavisi öncesi immünoşüpresan kullanımı,
- Natalizumab tedavisinin süresi (özellikle >2 yıl).

European Medicines Agency (EMA) 2017 yılında JCV antikor seropozitivitesi olan ve natalizumab tedavisi uygulanan hastalarda PML risk analizini yenilemiştir (Tablo 2). Riskin

indeks değeri  $\leq 0,9$  olan hastalarda çok düşük olduğu (0,1-0,6/1000) ve indeks değeri  $> 1,5$  olan ve 2 yılı aşan kullanımlarda riskin giderek arttığı (0,9-10/1000) vurgulanmıştır. Öncesinde immünoşüpresif tedavi almış olan hastalarda ise 24 doz sonrası riskin 0,4-10/1000 oranında olduğu gösterilmiştir. EMA önerilerine göre; 24. dozdan sonra hastalar yeniden bilgilendirilmeli ve tedaviye devam etmek için yazılı onamları alınmalıdır. Dahası hastaların natalizumab kesildikten 6 ay sonrasına kadar PML geliştirme riski devam etmektedir. Tedavinin 24. dozunda tüm hastalar takip eden nörolog tarafından tedavinin devamı, 1. basamak ya da ikinci basamağa geçiş veya bütün tedavilerin sonlandırılması açısından yeniden değerlendirilmelidir. Birçok çalışmada natalizumab kesildikten sonra rebound etkisine bağlı hastalık aktivitesinin arttığı da gösterilmiştir.

### PML Tanısı Nasıl Konur?

**Tablo 2. Natalizumab tedavisi alan multipl skleroz hastasında tedavi süresi, immünoşüpresyon süresi ve anti-John Cunningham polyomavirüs antikor indeksine göre progresif multifokal lökoensefalopati risk analizi**

Natalizumab kullanma süresi (ay)	Öncesinde immünoşüpresyon kullanımı olmayan anti-JCV (+) hastalar (1000 hastada)			Öncesinde immünoşüpresyon kullanımı var
	İndeks $\leq 0,9$	$0,9 < \text{İndeks} \leq 1,5$	İndeks $> 1,5$	
1-12	0,01 (0-0,03)	0,1 (0-0,2)	0,2 (0-0,5)	0,3 (0-1,9)
13-24	0,05 (0-0,1)	0,3 (0-0,6)	0,9 (0,3-1,6)	0,4 (0-2,3)
25-36	0,2 (0-0,4)	0,8 (0,1-1,5)	2,6 (1,4-3,9)	3,6 (1,4-7,4)
37-48	0,4 (0-1,0)	2,0 (0,2-3,8)	6,8 (4,4-9,1)	8,3 (4,3-14,5)
49-60	0,5 (0-1,2)	2,4 (0,2-4,5)	7,9 (4,9-10,9)	8,4 (3,7-16,6)
61-72	0,6 (0-1,5)	3,0 (0,2-5,8)	10 (5,6-14,4)	5,5 (1,1-16,0)

European Medicines Agency 2017'den alıntılanmıştır

**Tablo 3. PML ve MS'in klinik ayırıcı tanısı**

MS atağı	PML
Akut başlar; birkaç saat/gün içinde	Subakut başlar; birkaç hafta içinde
Klinik; diplopi, optik nörit, myelopati, paraparezi, duyu kusuru vb. MS için alışılmış bulgular Genellikle stabilleşir, spontan gerileyebilir (tedavi uygulanmadan bile)	Klinik; afazi, hemiparezi, nöbet, retrokiazmal görsel defisitler, nöropsikolojik, davranışsal, bilişsel gibi MS için sıra dışı bulgular Progresiftir

Natalizumab kullanan hastalarda, nörolojik belirti ve bulgular kötüleştiğinde ya da yenileri oluştuğunda akla mutlaka PML de gelmelidir.

Klinik ve MRG bulguları PML düşündürüyorsa beyin omurilik sıvısı (BOS) incelenir. Kesin tanı, BOS ve/veya beyin biyopsisinde JCV DNA'nın (PCR ile) saptanması ile konur. Negatif sonuçlar tanıyı reddettirmedüğinden karar verilemediğinde incelemeler tekrarlanır. PML'den şüphelenildiğinde, natalizumab hemen kesilmeli, PML tanısı konduğunda ise plazmada bulunan natalizumabın temizlenmesini sağlamak için plazmaferez uygulanmalıdır. PML erken tanınıp tedavi edilmezse ölümle sonlanabilir. İyileşmenin sekelle sonlanma olasılığı da yüksektir.

### **PML'nin MRG bulguları**

MRG'de multifokal, subkortikal, özellikle U liflerini tutan, genellikle kontrast tutmayan, kitle etkisi olmayan, önceki görüntülemelerde saptanmayan, klasik MS plaklarına benzemeyen, değişken boyut ve şekilde lezyonlar görülür. Talamus ve bazal ganglionlar tutulabilir. Natalizumab ile ilişkili PML lezyonları noktasal veya halka tarzında kontrastlanma gösterebilir. Tipik aktif PML lezyonunda, difüzyon ağırlıklı sekanda santralinde hipointens ve periferik rim hiperintens, çevresinde ve ADC'de hiperintens sinyal, T2-FLAIR'da hiperintens, T1'de hipointens sinyal izlenir.

### **İmmün Rekonstitüsyon Enflamatuvar Sendromu**

İlk olarak antiretroviral tedavi başlanan AIDS hastalarında, immün sistemin hızlıca yeniden güçlenmesi sonucu geliştiği görülmüştür. Sonraları natalizumaba bağlı PML gelişen olgularda ilacın kesilmesinden bir süre sonra MSS'de yoğun bir enflamatuvar süreç ortaya çıkan hastalar saptanmış ve bu hasta grubu PML-immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu (IRIS) olarak adlandırılmıştır. Mekanizması çok iyi anlaşılamamış olmakla beraber, olasılıkla MSS'ye artık fazla miktarda ve serbestçe girebilen lenfositlerin aracılık ettiği bir sendrom olabileceği düşünülmektedir. PML-IRIS tanı karışıklıklarına neden olabilir. MS'lilerde de PML için plazmaferez uygulandıktan birkaç gün/hafta sonra gelişebilir. Tedavide yüksek doz kortikosteroid (1 gr IVMP) önerilmektedir.

### **Natalizumab Kullanımında Risk Yönetim Planı**

Natalizumab başlanmadan önce;

- KCFT, hemogram, AC grafisi, hepatit serolojisi, HIV serolojisi, TİT, idrar kültürü, serum anti-JCV antikor/indeks tarama yapılmalı ve hasta riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Natalizumab tedavisi altında;

- İlk 3 ay; ayda bir hemogram ve KCFT, sonra 6 ayda bir bakılmalıdır,

- 6. ve 12. ayda ve sonrasında gerekirse yıllık nötralizan antikor tayini yapılmalıdır,

- Tedavi öncesi anti-JCV antikoru negatif olan olgularda 6 ayda bir anti-JCV antikor tayini yapılmalıdır. Anti-JCV antikoru pozitif ancak düşük indekse sahip hastalarda 24. aydan sonra 6 ayda bir yeniden indeks tayini yapılmalıdır,
- JCV serokonversiyonu saptandığında ya da indekste artış görüldüğünde natalizumabın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak natalizumabın relapsları önleyen çok etkili bir tedavi olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda tedavi 24 aya tamamlanabilir ve sonrasında devamı ya da ilaç değişimi değerlendirilebilir,
- PML için yüksek risk taşıyan, indeksi >1,5 olan hastalarda 12. ayda görüntüleme yapılmalı, 18 ay sonrasında 3-4 ayda bir yapılmalıdır. İndeksi ≤1,5 olan hastalarda da yine 12. ayda görüntüleme önerilmekte, 18. aydan sonra ise en az 6 ay arayla önerilmektedir. Eğer hastada tedavi öncesi immünosüpresan kullanımı, anti-JCV antikor pozitifliği, 2 yılı aşan kullanım varsa ve hasta natalizumab tedavisine devam etmek istiyorsa görüntüleme 3-4 ayda bir yapılmalıdır (Tablo 4).

Natalizumab kesilmesi ardından;

- Fingolimod, dimetil fumarat, teriflunomide geçiş planlanıyorsa 2-3 ay beklenmelidir. INF- $\beta$  veya glatiramer asetat başlanacaksa arınma dönemine ihtiyaç yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda bu tedaviye geçişin MS aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. İsveç çalışmasında, rituksimabın da bu geçişte etkili olabileceği belirtilmekte, hatta başka bir çalışmada alemtuzumabın da etkili olduğu gösterilmekle beraber daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Tedavi kesilmesi ardından 12-16 hafta sonra hastalık aktivitesinin eski haline ya da daha yüksek hastalık aktivitesine dönebildiği bilinmektedir. Bu nedenle yüksek doz intravenöz kortikosteroid ile köprü tedavisi yeterli kanıt olmamakla beraber önerilmektedir.

### **Diğer Anti-CD20 Ajanlar (Ritüksimab, Okrelizumab, Ofatumumab)**

#### **Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması**

MS uzun zamandır başlıca T hücre hastalığı olarak kabul edilirken, hayvan deneyleri ve MS'li hastaların BOS'sinde bulunan oligoklonal bantların, BOS, beyin parenkimi ve periferik kanda dolaşan B hücre serilerinin özelliklerini inceleyen çalışmalar, MS patogenezinde B hücrelerinin büyük rolü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca B hücrelerinin antijen sunucu özellikleri MS patogenezindeki rollerini pekiştirmektedir.

B-hücre alt tiplerinin birçoğu fonksiyonu net olmayan CD20 yüzey belirtecini taşıır (Şekil 3). Monoklonal antikorlar rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab da CD20 proteinine bağlanarak hücre yıkımına neden olur (Şekil 1, 2). Yapıları ve bağlanma yerlerinin farklı olması nedeni ile bu üç molekülün hücre öldürme mekanizmaları ve hücre yüzeyine bağlanma oranları farklıdır.

İlk anti-CD20 antikoru rituksimab bir kimerik fare-insan monoklonal antikordur. İlk olarak 1997 yılında B-hücreli lenfoma tedavisinde, 2006 yılında ise romatoid artrit hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır. Sonraki dönemde ise endikasyon dışı olarak IgG4 ilişkili hastalık, pemfigus, ANCA vaskülit, NMO, myasthenia gravis ve MS'te kullanılmıştır. Rituksimab antijenine bağlandıktan sonra CD20 taşıyan B-hücre alt tiplerini başlıca kompleman bağımlı sitotoksiste (KBS) ve daha az olarak da antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ABSS) ile öldürmektedir.

Hümanize edilmiş anti-CD20 antikoru okrelizumab ise daha çok ABSS yolundan etki göstermekte, bununla beraber KBS yolu, apoptoz ve antikor bağımlı fagositoz yollarını da aktive etmektedir.

Tamamen insan anti-CD20 antikoru olan ofatumumab ise rituksimab ile benzer şekilde daha çok KBS yolunu tercih etmektedir. Diğer iki molekülden farklı olarak subkütan yolla verilebilmektedir.

Bu üç molekülün geniş bir B hücre serisini öldürmesi sonucu yukarıda bahsedilen mekanizmalar yolu ile MS'te süre giden enflamasyonu baskılayarak hastalık aktivitesini azalttığı düşünülmektedir.

## **Ritüksimab**

### **Multipl Sklerozda Kullanımı**

MS hastalarında rituksimabın etkinliğini değerlendiren 2008 tarihinde yapılmış yalnızca bir çalışmanın verilerine göre; rituksimabın plaseboya göre yıllık relaps riskini plaseboya oranla %50, MRG T1 kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı gösterilmiştir. Bununla beraber RRMS'ye resmi onay almamasına rağmen diğer DMD'lere cevapsız olgularda yaygın şekilde kullanılmıştır. İlacın primer progresif MS'te etkinliği ise gösterilememiştir.

### **Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu**

MS tedavisinde resmi endikasyonu yoktur ancak endikasyon dışı başvuru ile MS tedavisi için kullanılmıştır.

- Hodgkin-dışı lenfoma,
- Nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanılı hastaların tedavisinde,
- Daha önce tedavi edilmemiş evre 3-4 foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde,
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 kür olarak),



- CD20 pozitif, diffüz büyük B hücreli lenfomada CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir.

### **Doz ve Uygulama Şekli**

Rituksimabın MS hastalarında hangi dozlarda ve sıklıkta uygulanacağına ilişkin konsensus bulunmamaktadır. Bununla beraber en sık uygulama prosedürü; 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz ve idame olarak 6 ayda bir 1000 mg şeklindedir. Bundan başka periferik kanda CD19 sayısı %1-2'nin üzerine çıktığında idame dozu uygulayan merkezler de vardır.

Rituksimab ilaç temini için, güvenlik izlem formuna iç hastalıkları uzmanının onayının alınması gerekmektedir. Aşağıda örnek bir uygulama prosedürü verilmiştir.

### **Rituksimab öncesi (30 dakika öncesi)**

- Parasetamol 500 mg tablet p.o.,
- Feniramin ya da difenhidramin 1 amp 100 cc izotonik NaCl içinde 15 dakika infüzyon,
- Deksetazon 8 mg ampul 1 adet 100 cc izotonik NaCl içinde 15 dakika infüzyon.

### **Rituksimab infüzyonu (premedikasyon bitiminden 30 dakika sonra)**

- Toplam 1000 mg rituksimab 500 cc izotonik NaCl içinde, 25 mL/saat başlangıç dozu, yan etki olmaz ise 30 dakikada bir 25 mL/saat doz artışı ile 200 mL/saat maksimum,
- Alerjik yan etki geliştiğinde; infüzyon durdurulur, 1 ampul feniramin ya da difenhidramin 100 cc izotonik NaCl içinde 1 ampul dekort intravenöz puşe uygulanır, 30 dakika sonra infüzyon bir önceki dozdan tekrar başlanır,
- İlk uygulamada 15 gün ara ile 1000 mg/gün sonrasında 6 ayda bir kez 1000 mg/gün uygulanacaktır.

Rituksimab dahiliye onayı alınması öncesi istenecek tetkikler: Hemogram, geniş biyokimya, PA akciğer grafisi, HbsAg, Anti-HCV, anti-HIV, anti-HBc IgG, anti-HBs.

### **Kontrendikasyonlar**

- Etken madde veya içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar (rekombinant insan hiyaluronidaz, L-histidin, L-histidin hidroklorür monohidrat,  $\alpha$ -trehaloz dihidrat, L-metiyonin polisorbitat 80, enjeksiyonluk su),
- Aktif, ciddi enfeksiyonlar,
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalar.

## Yan Etkiler

- İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar,
- Enfeksiyonlar; sinüzit, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları,
- Plaseboya oranla ciddi enfeksiyon riski daha yüksek (%1; %4,5),
- Tedavi başlamadan önce anti-HBV, anti-HCV bakılmalıdır. Tedaviden sonra hepatit B reaktivasyonu ile ilgili bir bulgu saptanırsa tedavi hemen kesilmelidir,
- PML şimdiye kadar bildirilmemiştir (ancak romatoid artrit kullanımında bildirilmiş olgular olmakla beraber bu hastaların öncesinde ya da birlikte immünoosüpresan tedavi aldığı bildirilmiştir).

## Okrelizumab

### Multipl Sklerozda Kullanımı

Okrelizumabın interferon beta-1a ile kıyaslamalı etkinliğini değerlendiren iki paralel faz 3 çalışmada; okrelizumab kolunda yıllık relaps oranının 0,16 ve diğer kolda 0,29 olduğu, okrelizumabın yeni MR lezyonu olasılığını %99, disabilite progresyonunu %40 azalttığı ve beyin atrofi riskinde de azalma sağladığı gösterilmiştir. Akabinde primer progresif MS grubunda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmada, 3 aylık disabilite progresyonunda %24'lük bir risk azalması sağladığı ve pek çok parametrede plaseboya üstünlük sağladığı gösterilmiştir.

### Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu

-EDSS skoru 7 ve altında olan primer progresif MS hastalarında,

-EDSS skoru 7 ve altında olan ve ataklarla seyreden RRMS ve/veya sekonder progresif MS hastalarında; en az bir yıl süre ile INF- $\beta$  veya teriflunomid veya dimetil fumarat veya glatiramer asetat tedavisine yanıtız olduğunun gösterilmiş olması halinde kullanılabilir.

Aşağıda örnek bir uygulama prosedürü verilmiştir.

### Doz ve Uygulama Şekli

Okrelizumab uygulama prosedürü rituksimab ile genel olarak aynıdır. İlk uygulama 1. ve 15. günlerde 300 mg/gün, sonrasında ise tek günde 600 mg/gün olarak yapılmaktadır.

Uygulama sırasında olabilecek alerjik reaksiyonları engellemek için, infüzyon sırasında ilaç içindeki büyük partikülleri süzmeye yarayan filtre kullanımı önerilmektedir.

Okrelizumab uygulanmadan önce yine iç hastalıkları uzmanı tarafından güvenlik izlem formuna onay alınması gerekmektedir.

**Okrelizumab öncesi (30-60 dakika öncesi)**

- Metilprednizolon 100 mg intravenöz,
- Difenhidramin 50 mg tb oral,
- Parasetamol 500 mg tablet oral.

**Okrelizumab infüzyonu (premedikasyon bitiminden 30 dakika sonra)**

- Toplam 300 mg okrelizumab 250 cc izotonik NaCl içinde 30 mL/saat başlangıç dozu, yan etki olmaz ise 30 dakikada bir 30 mL/saat doz artışı ile 180 mL/saat maksimum,
- Alerjik yan etki geliştiğinde;
  - Hafif-orta ise: İnfüzyon hızı yarıya indir ve 30 dakika verdikten sonra tekrar artır,
  - Şiddetli ise: İnfüzyonu durdur, 1 ampul intravenöz Avil uygula, tüm semptomlar geçene kadar bekle ve 15 mL/dakikadan infüzyona başla,
  - Hayatı tehdit edici ise: İnfüzyonu durdur ve bir daha ilaç uygulama,
- İlk uygulamada 15 gün ara ile 300 mg/gün, sonrasında 6 ayda bir kez 600 mg/gün uygulanacaktır.

Okrelizumab dahiliye onayı alınması öncesi istenecek tetkikler: Hemogram, geniş biyokimya, PA akciğer grafisi, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-HBc IgG, anti-HBs, serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri.

**Kontrendikasyonlar**

- Etken madde veya içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (sodyum asetat trihidrat, glasiyal asetik asit,  $\alpha$ -trehaloz dihidrat, polisorbata 20, enjeksiyonluk su),
- Aktif enfeksiyonu olan hastalarda,
- İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış durumda olan hastalarda,
- Bilinen aktif malignitesi olan hastalarda,
- Okrelizumab ile hayatı tehdit edici infüzyon reaksiyonu hikayesi olan hastalarda.

**Yan Etkileri**

- İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar,
- Enfeksiyonlar (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları),

- Plaseboya oranla ciddi enfeksiyon riski biraz daha yüksek (%5; %6,2),
- Neoplazm riski plaseboya göre daha yüksek (%2,3; %0,8), en sık meme kanseri saptanmış,
- Tedavi öncesi bütün gerekli aşılama yapılmalıdır (en az 6 hafta önce). Tedavi esnasında canlı aşılarından kaçınılmalıdır,
- PML şimdiye kadar bildirilmemiştir.

## **Ofatumumab**

### **Multipl Sklerozda Kullanımı**

Ofatumumabın MS'te subkütan uygulama ile etkinliğini değerlendiren faz 1 ve faz 2 çalışmaları yapılmış, diğer anti-CD20 ajanlar gibi etkinliği gösterilmiştir ve faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir. Halen MS'te kullanım onayı almamıştır.

### **Doz ve Uygulama Şekli**

Ofatumumab için etkin doz ve uygulama sıklığı belirlenmesi için çalışmalar yapılmış ve şu anda devam eden bir çalışmada ayda bir kez subkütan uygulanmaktadır.

### **Yan etkiler**

- İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar, döküntü, eritem, boğaz iritasyonu, yorgunluk, flushing,
- Genellikle iyi tolere edilebilir. Ciddi bir yan etki saptanmamakla beraber faz 3 çalışma sonuçları henüz yayımlanmamıştır.

## **Alemtuzumab**

### **Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması**

Alemtuzumab lenfositlerin yüzeyinde fazla miktarda, doğal immün sistem hücrelerinin yüzeyinde ise daha az bulunan ve fonksiyonu bilinmeyen CD52 yüzey belirteciye bağlanarak bu hücrelerin yıkımına neden olur. Böylece T ve B hücrelerinin nispeten selektif yıkımını sağlar (Şekil 2). İlk olarak 2004 kronik lösemi hastalarında lisans alarak kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber ilaç daha önce MS ve romatoid artrit hastalarında da denenmiştir. İlaç hastaya uygulandıktan dakikalar sonra lenfositleri öldürmeye başlar. Aynı zamanda 2-6 saat içinde serumda başlıca TNF-alfa, interferon gamma ve IL-6 seviyeleri yükselerek zirveye ulaşır. Öldürme etkisinin başlıca antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksinite ile olduğu düşünülmektedir. Geniş kapsamlı lenfosit yıkımından sonraki dönemde immün hücrelerin belirli bir paternde repopüle olduğu ve 3-12 ay içinde yeni bir immün sistem davranışı ortaya çıktığı görülür.

## Multipl Sklerozda Kullanımı

Alemtuzumab MS'te ilk olarak 1991 yılında denenmeye başlanmış ancak 2014 yılında FDA onayını alarak kullanıma girmiştir. Bir çalışmada interferon beta 1a s.c kullanan hasta grubunda yüksek aktivite nedeni ile alemtuzumaba geçilmiş ve önceye göre ARR'de %57'lik bir azalma sağlanmıştır. Başka bir çalışmada T2 lezyon yükünde interferon beta 1a s.c kullanan gruba göre yaklaşık %20'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yine disabilit

### Doz ve Uygulama Şekli

Alemtuzumab uygulaması öncesi hemogram, geniş biyokimya, tam idrar tahlili, TSH, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HBc IgG, Anti-HBs, VZV-IgG, serum gebelik testi, PPD veya quantiferon testi yapılır. Günümüzdeki mevcut uygulamada hastanın alemtuzumab alabilmesi için TİTCK'den onay alınması gerekmektedir. Ayrıca iç hastalıkları, dermatoloji, enfeksiyon/göğüs hastalıkları onayı almak zorunluluğu vardır.

**Tablo 4. Hastada ilaç uygulama öncesi yapılması gereken tarama ve değerlendirmeler**

Zamanlama	Etkinlik	Ayrıntı
Hastaların ilk kez tarama işlemine tabi tutulması	Kontrendikasyonlar	- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık - HIV enfeksiyonu
	Önerilen tarama	- Aktif ve aktif olmayan (latent) tüberküloza karşı değerlendirme (yerel kılavuzlar uyarınca) - Yüksek HBV ve/veya HCV riski altında olan hastaların tarama işlemine tabi tutulması ihtimalini değerlendiriniz. HBV ve/veya HCV taşıyıcısı olduğu belirlenen hastalar için alemtuzumab reçete ederken dikkat gösteriniz
	Başlangıç testleri	- Diferansiyel ile tam kan sayımı - Serum kreatinin - TSH gibi tiroid fonksiyon testleri - Mikroskopla idrar tahlili
	Fayda ve risklerin anlaşılması	Hasta ciddi otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar ve maligniteler ve riskin azaltılmasına dair önlemler (örneğin; semptomların izlenmesi, hasta uyarı kartı taşınması ve son tedavinin ardından 48 ay boyunca periyodik izleme işlemine uyum gösterilmesi) hakkında bilgilendirildi ve bu noktaları anlaması sağlandı

Tedaviden 6 hafta önce (gerekirse)	Aşılamalar	- Hastaların lokal aşılama şartlarını yerine getirmesi önerilir - Antikor negatif hastalara alemtuzumab tedavi kürüne başlamadan önce VZV aşılması gerçekleştirilir
Tedaviden hemen önce	Tedavi öncesi <i>IAR'ler için tedavi öncesi</i> <i>Herpes virüsüne yönelik oral profilaksi</i>	- Alemtuzumab uygulamasından hemen önce, herhangi bir tedavi kürünün ilk 3 gününde kortikosteroid ile ön tedavi uygulayınız - Alemtuzumab uygulamasından önce antihistaminik ve/veya ateş düşürücülerle ön tedavi düşünülebilir - Tedavinin ilk gününden başlayacak ve tedaviden sonra en az 1 ay boyunca devam ettirilecek şekilde günde iki defa 200 mg asiklovir (veya muadili) uygulaması gerçekleştirilir
	Genel sağlık	- Aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon tamamen kontrol altına alınana kadar alemtuzumab tedavisini erteleyiniz
	Hamilelik ve doğum kontrolü	- Çocuk doğurma potansiyeli olan bayanların alemtuzumab tedavi kürü uygulaması sırasında ve tedavi küründen sonraki 4 ay boyunca gebelik önleyici önlemler almasını sağlayınız - Hasta hamile ise, potansiyel yararın fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olması durumunda uygulama yapınız
Tedavi sırasında ve tedaviden sonra 48 ay boyunca	İzleme faaliyetleri	- Diferansiyel ile tam kan sayımı ve serum kreatinin: Son tedavi uygulamasından sonra 48 aya kadar aylık olarak - İdrar tahlili: Son tedavi uygulamasından sonra 48 aya kadar aylık olarak - Tiroid fonksiyon testleri: Son tedavi uygulamasından sonra 48 aya kadar her 3 ayda bir

progresyonunu interferon beta 1a s.c kullanan gruba göre %56 azaltmıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda ARR'yi interferon beta 1a s.c kullanan gruba göre %50-66 oranında; T2 lezyon birikimini yaklaşık %20 oranında, beyin volümünde azalmayı %42 oranında azaltmış ve 5 yıllık uzatma çalışmasında hastaların %94'ü 5 yıl içinde yeniden tedaviye ihtiyaç duymamıştır.

### Türkiye'de Ruhsat Endikasyonu

RRMS tanılı hastalarda ilk basamak koruyucu tedavilerle (interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid) başarı sağlanamayan durumlarda endikedir.

İlaç ilk uygulamada 5 gün arka arkaya ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya 12 mg/gün intravenöz infüzyon ile verilir. Hastada infüzyon döneminde sık alerjik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde premedikasyon uygulanmaktadır.

### **Alemtuzumab Öncesi**

- Proton pompa inhibitörü 1x1 aç karına (5 gün),
- Metilprednizolon 1000 mg 250 mL izotonik içinde 1,5 saat içinde intravenöz infüzyon (ilk 3 gün),
- Metilprednizolon 80 mg 10 cc SF içinde puşe (4. ve 5. günlerde),
- Parasetamol 500 mg tb 1x2 tok,
- Setirizin tb 2x1 tb tok (7 gün),
- Asiklovir 200 mg tb 2x1 tok (2 ay boyunca).

### **Alemtuzumab İnfüzyonu (premedikasyon bitiminden en az 60 dakika sonra)**

- Toplamda 1 flakon (12 mg) lemtrada 100 mL izotonik içinde seyreltilir ve torba yavaşça aşağı yukarı çevrilir. Toplam 5 saatte intravenöz infüzyon yapılır,
- İlk 1 saat içinde 15 dakikada bir, sonra 30 dakikada bir vital bulgular ve yan etkiler takip edilip kaydedilir,
- Bu protokol ilk uygulamada arka arkaya 5 gün boyunca ve bir yıl sonra arka arkaya 3 gün boyunca uygulanır,
- İnfüzyon sırasında alerjik reaksiyon gelişirse infüzyon durdurulup 40 mg metilprednizolon uygulanması, 30-45 dakika ara verilmesi ve sonra tekrar infüzyona başlanması önerilebilir.

### **Alemtuzumab Uygulaması Sonrası 2 Yıl Boyunca**

- Ayda bir kez hemogram ve tam idrar tahlili yapılmalıdır,
- Üç ayda bir TSH bakılmalıdır.

### **Kontrendikasyonlar**

- Etken maddeye veya içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- HIV enfeksiyonu,
- Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda iyileşme sağlanana kadar.

## Yan Etkiler

- İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (%90) (baş ağrısı, raş, ürtiker, ateş, kaşıntı, insomnia, yorgunluk, miyalji),
- Enfeksiyonlar (%66-77) (herpes zoster enfeksiyonları, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, influenza, bronşit),
- Otoimmün hastalıklar [otoimmün tiroid hastalıkları (%30), immün trombositopenik purpura (%2,3), otoimmün glomerulonefropati (%0,3)],
- Nadir yan etkiler; iki hastada ilk infüzyon siklusundan birkaç gün sonra listeria menenjiti, bir hastada ise 8 ay sonra ölüme yol açan dissemine nekrotizan lökoensefalopati saptanmış,
- PML şimdiki kadar bildirilmemiştir. Ancak hematolojik hastalıklardaki kullanımında bildirilmiş olgular olduğundan PML açısından tetikte olunmalıdır.

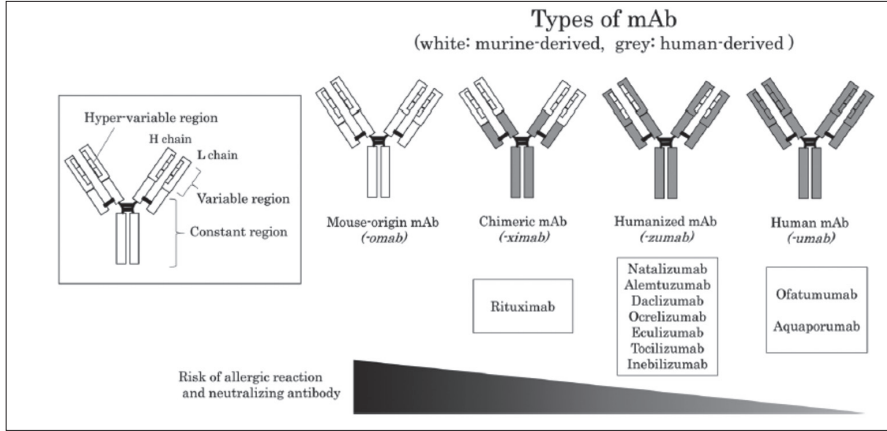
## Tedavi Öncesi Yapılması Gereken Tetkikler

- Tam kan tahlili, serum kreatinin, tam idrar tahlili, tiroid fonksiyon testleri, HBV-HCV seroloji, latent ve aktif TBC tarama yapılmalı,
- Tedavi öncesi bütün gerekli aşılama yapılmalıdır. VZV antikor titresi bakılmalı, eğer negatifse ilk infüzyondan 6 hafta önce aşılama yapılmalıdır. Tedavi esnasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır,
- Yıllık HPV bakılmalıdır.

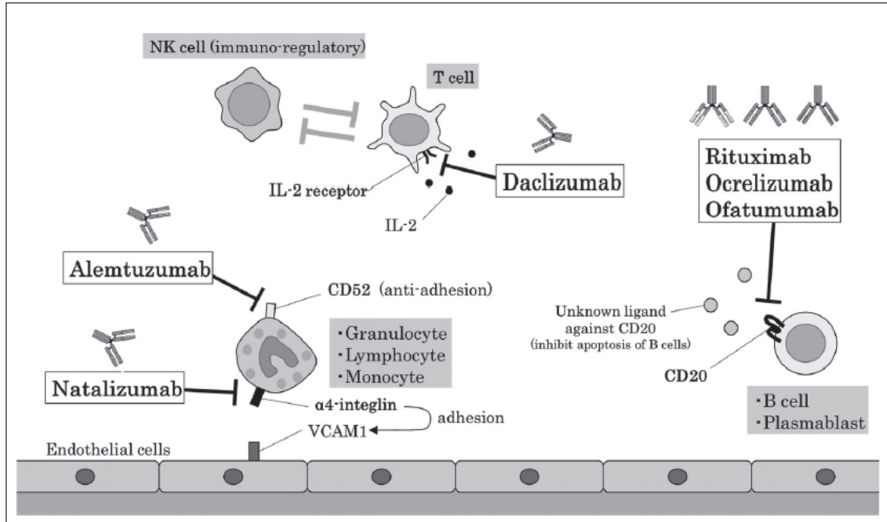
## Tedavi Altında;

- Her infüzyonda ilk 3 gün kortikosteroid, antihistaminik ve/veya antipiretik,
- Alemtuzumab tedavisinden 1 ay sonra herpes profilaksisi,
- Üç ayda bir tiroid fonksiyon testleri, 48 aya kadar,
- Ayda bir tam kan sayımı, kreatinin ve tam idrar tahlili, 48 aya kadar,
- Hastalar malignite riski için uyarılmalı (uzun dönem sonuçlarla ilgili kesin bilgi olmamakla beraber alemtuzumab tedavisi altında 29 hastada malignite geliştiği görülmüştür. Tiroid karsinomu, bazal hücreli karsinom, meme kanseri ve malign melanom bu maligniteler arasında saptanmıştır),
- Hastalar enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar açısından uyarılmalı,
- Yıllık dermatolojik bakı yapılmalı.

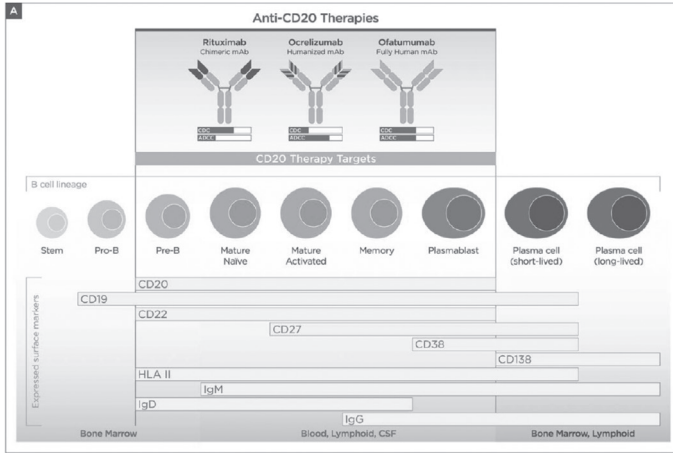




**Şekil 1.** Monoklonal antikorların biyokimyasal yapıları. Moleküldeki insan komponent arttıkça allerjik reaksiyonlar ve nötralizan antikor gelişme riski azalır. H chain, ağır zincir; L chain, hafif zincir (Akaishi ve ark. 2017'den alıntılanmıştır)



**Şekil 2.** Multipl skleroz kullanılan monoklonal antikorların etki mekanizmaları (Akaishi ve ark. 2017'den alıntılanmıştır)



**Şekil 3.** B hücrelerinin yüzeysel belirteçleri ve CD20 tedavilerinin hedef hücreleri (Greenfield ve ark 2018'den alıntılanmıştır)

## Sonuç ve Yorum

Son dönemde MS'te varolan atak önleyici klasik tedavilere ek olarak hedef moleküle yönelik "molecularly targeted" monoklonal antikor tedavileri gündemimize girmiştir. Bu yönde birçok yeni molekülün de klinik araştırmaları sürmektedir. MS'te tedavi hedeflerimiz atakları önlemenin ötesinde geri-dönüşsüz hasarı önleyebilmeye yönelmiştir. Monoklonal antikorlar bize; öncelikle varolan tedavilere yanıtız hastalar olmak üzere hem MS hem de NMO'da bu yönde umut veriyor.

Başta MS ve NMO olmak üzere nöroimmünolojik hastalıklarda maliyetler artmaktaysa da monoklonal antikor tedavileri yüksek etkinlik özelliği ile uzun vadede MS de özürüllük profilini aşağı çekme hedeflerimizi gerçekleştirebilir. Güvenlik konusu yönünden de uygun ve yakın takiplerle ilaçları emniyetli alanda tutmak konusunda tecrübelerimiz artmaktadır. Yakın gelecekte hibrid ve yeni kuşak monoklonal antikorlar ile özgün hedefe yönelik daha az yan etki, daha iyi ilaç toleransı mümkün görünüyor.

Tedavi seçeneklerimiz gelişirken ve hedefimize yaklaşırken tedavi seçimlerimizin tek tek hasta özelinde; fayda zarar değerlendirilmesi ve önce güvenlik ilkesi ile yürütülmesi büyük önem taşımaktadır. Yurtiçi ve yurtdışında bu tedavilerin tecrübeli merkezlerde yürütülmesi ve yakın takibinin de altının çizildiğini belirtelim.

## Kaynaklar

1. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. Int Immunol 2017;29:327-35.

2. Alcalá C, Gascon F, Perez-Miralles F, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol* 2018;265:1690-7.
3. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs* 2017;31:33-50.
4. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-403.
5. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017;18.
6. Coles AJ. Alemtuzumab Treatment of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2013;33:66-73.
7. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:1693-4.
8. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy* 2017;9:157-71.
9. European Medicines Agency. EMA Confirms Recommendations to Minimise Risk of Brain Infection PML with Tysabri. 2016; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/02/news\\_detail\\_002476.jsp&tmid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&tmid=WC0b01ac058004d5c1).
10. European Medicines Agency. European Medicines Agency Recommends Additional Measures to Better Manage Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with Tysabri. 2010; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/01/news\\_detail\\_000987.jsp&tmid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000987.jsp&tmid=WC0b01ac058004d5c1)
11. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol* 2018;83:13-26.
12. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:777-88.
13. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676-88.
14. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Mult Scler Int* 2015;2015:809252.
15. Heliopoulos I, Patousi A. Therapeutic monoclonal antibodies and multiple sclerosis: The Essentials. *Med Chem* 2018;14:144-54.
16. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012;142:25-30.
17. McGinley MP, Moss BP, Cohen JA. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:89-100.
18. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:117-25.
19. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
20. Namey M, Halper J, O'Leary S, Beavin J, Bishop C. Best practices in multiple sclerosis: infusion reactions versus hypersensitivity associated with biologic therapies. *J Infus Nurs* 2010;33:98-111.
21. Pappalardo F, Rajput AM, Motta S. Computational modeling of brain pathologies: the case of multiple sclerosis. *Brief Bioinform* 2018;19:318-24.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for

- relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
23. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16:16414-39.
  24. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother* 2018;52:473-83.
  25. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2013;261:29-36.
  26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03249714>
  27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218>

# MULTİPL SKLEROZDA İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİLER ve IVIG

Dr. Figen Tokuçoğlu, Dr. Meral Mirza, Dr. Sedat Şen, Dr. Uğur Uygunoğlu

## Giriş

Multipl skleroz (MS) tedavisinde son geliŐmelerle özellikle ataklarla giden MS'lilerde interferon (IFN) beta, glatiramer asetat, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimetilfumarat gibi ilaçlar yaygın Şekilde kullanılmaktadır. Ne var ki hastaların tümünde bu tedavilerle beklenen yanıt alınamamakta veya hastaların bir kısmı progresif forma dnmektedir. Bazı hastalar ise hastalık başlangıcından itibaren çok agresif veya progresif seyretmektedirler. Bu durumda hastalığın ilerlemiŐ dönemlerinde veya ilk basamak tedavilere yanıtız olan hastalarda başvurulabilecek farklı tedavi Őeçeneklerine ihtiyacımız olmaktadır. Bu bölümde bu Őeçenekler konusunda pratik bilgiler aktarılacaktır. Ancak etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir çok hastalık modifiye edici ilacın kullanılmaya başlanması ve bazı ilaçların öncesinde kullanılan immünosüpresif ilaçların progresif multifokal ensefalopati riskini artırması nedeniyle özellikle son yıllarda immünosüpresif kullanımı belirgin ölçüde azalmıştır.

## Siklofosamid

### Tanımı ve Etki Mekanizması

- DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi alkilleyici bir immnospresiftir,
- İmmün yanıtı Th1 yönünden Th2 yönüne çevirir (immünomodülatör etki),
- FDA tarafından lenfomalar, lösemiler, multipl myelom, meme kanseri, over adenokarsinomu, retinoblastom, nöroblastom, mikozis fungoides, çocuklarda minimal deđiŐimli nefritik sendromda tedavisi onaylanmıştır.

**Nörolojide kullanımı:** MS, nöromyelitis optika, primer santral sinir sistemi vasküliti, polimiyozit veya enflamatuvar nöropatiler, paraneoplastik sendromlar.

**Diğer kullanılan hastalıklar:** İmmün aracılıklı hastalıklar (Wegener's granulomatosis, poliarteritis nodosa, renal hastalıklar (lupus nefriti, idiyopatik nefrotik sendrom, ciddi sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit), kolloajen vasküler hastalıklarla ilişkili interstiyel akciğer hastalığı.

**Jenerik isimler:** Endoxan, Cytoxan, Neosar, Procytox ve Revimmune, Siklofosamid (CTX) MS'te 1966'dan beri kullanılmaktadır.

Genel bir immünosüpresiftir - hem hücrel hem humoral immün sistemi etkiler.

### **MS'teki Etki Mekanizması**

- IL-12 ve IFN- $\gamma$  tip cevapları baskılar,
- IL-4, IL-10, TGF $\beta$  gibi enflamatuvar mediatörleri potansiyelize eder,
- Kan beyin bariyerini geçmez.

### **MS'te Kullanımı**

MS'te etkinliği konusunda yeterli kanıt düzeyinde kontrollü geniş çalışmalar yoktur.

#### ***Hangi MS hastalarında etkili olabilir?***

- Hızla kötüleşen, tedaviye dirençli ataklarla seyreden ve aktif enflamasyonun gözlendiği olgularda kurtarma tedavisi olarak başlanıp, 12-24 ay kullanımı sonrasında immünomodülatör tedavi ile devam edilebilir,
- Sekonder progresif faza geçişin erken döneminde.

#### ***Hangi MS hastalarında etkisiz olması beklenir?***

- Primer progresif MS,
- Geç dönem sekonder progresif MS.

#### ***Tedavi cevabını olumlu yönde etkileyebilecek faktörler:***

- Genç yaş,
- Hızlı progresif seyir,
- 1. basamak tedavilere (IMT) rağmen, son bir yılda atakların devam etmesi,
- Manyetik rezonans görüntülemeye Gd tutan lezyonların varlığı.

### **Uygulama Şekli**

Merkezlere göre değişen farklı tedavi protokol seçenekleri mevcuttur.

Uzun dönem kullanımının mesane kanseri riskini artırması nedeniyle MS'te oral siklofosamid tedavisi kullanılmaz.

IV pulse CTX, IFN- $\beta$  veya glatiramer asetat ile kombine olarak verilebilir.

### **Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler**

- Hemogram,

- PA AC grafisi,
- Üriner sistem ultrasonografisi ve postmiksiyonel volüm ölçümü,
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri,
- Doğurganlık dönemindeki kadınlar için gebelik testi,
- Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığına tespit edilmesi,
- Siklofosamid tedavisi öncesi lökosit sayısı  $>4000/\text{mm}^3$ , nötrofil  $>2000/\text{mm}^3$ , trombosit  $>150,000/\text{mm}^3$  olmalıdır.

### Uygulanan protokoller

**(a) IV indüksiyon tedavisi:** 600 mg/m<sup>2</sup> CTX 1., 2., 4., 6., 8. günlerde ve 8 gün pulse metilprednizolon

**(b) İndüksiyon tedavisi** olarak 5 gün IVMP (1 gr/gün) ve steroid tedavisinin son günü tek doz şeklinde siklofosamid 800 mg/m<sup>2</sup> verilir. Sonrası aylık 1 gr.

IVMP ve lökosit sayısını 1500-2000 düzeyinde tutacak şekilde CTX dozu uygulanır. Lökosit sayımı tedavi periodlarını takiben 14.-15. gün bakılmalıdır. Tek uygulamada maksimum doz 1600 mg/m<sup>2</sup> geçmemelidir.

Tedavi uygulamaları ilk yıl 4 haftada bir, 2. yıl 6 haftada bir ve 3. yıl 2 ayda bir gerçekleştirilir.

**(c) Sabit dozda CTX:** İlk 12-24 ay, 4-8 haftada 1, 800-1000 mg/m<sup>2</sup> ± IVMP

İlacın sabah saatlerinde verilmesi tercih edilmeli ve mesanenin sık aralıklarla boşaltılması önerilmelidir. Postmiksiyonel rezidü  $>100$  cc olan hastalar, mesane toksisitesini azaltmak için ilacı aldığı gün ve ertesi gün intermitan veya kalıcı kateterize edilmelidir.

### Tedavi Sonrası Takip

- Ayda 1 hemogram,
- Lökosit ve trombosit sayısı ilk 1-2 haftada en alt düzeye iner,
- 20 günden sonra kan sayımının normale dönmesi beklenir.
- Ayda 1 idrar tahlili-idrar kültürü,
- Tedavi öncesi ve sonrasında postmiksiyonel rezidü bakılması,
- EKG,
- PA AC grafisi,
- Tedavi öncesi ve tamamlandıktan sonra sperm analizi.

### Yan Etkiler

- Bulantı/kusma (%40),

- Alopesi (%13),
- İnfertilite,
- Amenore,
- Enfeksiyonlar,
- Hemorajik sistit - CTX metaboliti akroleinin mukoz membranı irritasyonuna bağlı oluşur. Doz ile ilişkilidir. MS'te %4,5 oranında gözlenirken, yüksek doz siklofosfamidin kullanıldığı kemik transplantasyonu hastalarda bu oran %40'a kadar çıkar. Sıvı alımının artırılması ve mesna kullanımı ile risk azaltılabilir.
- Mesane kanseri; kateter kullanan ve kümülatif dozu yüksek olan (80-100 g) hastalarda risk daha fazladır,
- Malignite riski, lösemi,
- Kardiyotoksosite,
- Pulmoner toksisite,
- Veno-okluzif karaciğer hastalığı,
- Teratojenite,
- Hiponatremi,
- Fatigue (%10).

\*Yaş ve kümülatif dozun fazlalığı yan etkilerin artmasında en önemli faktördür.

### **Tedavi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar**

- Tedavi öncesinde 100 cc medifleks izotonik içine 1 amp ulcuran, 1 amp dekort koyularak, 15 dakika içinde gönderilir.
- Zofran amp bolus tarzında yapılır.
- Siklofosfamid 0,8 mg/m<sup>2</sup> 500 cc izotonik veya %5 dekstroz içinde ışıktan koruyarak 1 saat içinde IV infüzyonla verilir.
- Mesna (Uromitexan) 400 mg (1 amp) 100 cc medifleks izotonik içinde 15-20 dakikada gidecek şekilde uygulanır.
- Tedavi uygulama gününde ve takip eden 24 saatte günde 3 litre su içilmesi önerilir.
- Sitolojide anormallik saptanması durumunda, 3 yıl süreyle yıllık sistoskopi yapılmalıdır.
- Yaşam boyu maksimum doz 80-100 gramı aşmamalıdır.
- Kontraseptif önlemlerin alınması önerilir.



## Kontrendikasyonlar

1. Hipersensitivite,
2. Üriner obstrüksiyon.

**Çalışma grubu önerisi:** Siklofosamid tedavisi mutlaka onkoloji ile iş birliği yapılarak uygulanmalıdır.

## Metotrexate

### Tanımı ve Etki Mekanizması

- Hematolojik ve romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan folat analogu-dihidrofolat redüktaz inhibitörü non-spesifik immünosüpresif ilaçtır.
- Pürin ve timidilat biyosentezini inhibe ederek DNA sentezini etkiler, proliferasyonu engeller.
- Uyarılmış T lenfositleri baskılar, adenzin reseptörleri üzerinden antienflamatuvar etki gösterir.
- İntrasellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılar.
- Supresör T hücre fonksiyonlarını artırır.
- Doz aralığının uzun olmasının sebebi metabolitlerinin de etkili olmasıdır.

### MS'te Metotraxate Kullanımı

- MS'te kullanımına ait yeterli sayıda randomize çift kör çalışma mevcut değildir. Mevcut yayınlar sınırlı sayıda araştırmanın tekrar tekrar değerlendirilmesi şeklindedir ve bu nedenle etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.
- RRMS ve progresif formlarda plasebo ve IFN-β1a ile karşılaştırmalı ve kombinasyon halinde incelenmiştir. Kesin bir üstünlük gösterilememiştir.
- Atak sayısı ve EDSS üzerinde minimal olumlu etkisini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Özürlülük üzerine belirgin etkisi olmasa da özellikle üst ekstremitate fonksiyonlarında kısmi düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir.
- Komorbid psoriasisli olgularda ek tedavi olarak saçilebilir.
- Etkinliğine dair yeterli kanıt olmamasına rağmen, MTX'in progresif seyirli MS'lilerde hastalık sürecini olumlu yönde etkileyebilme olasılığı vardır.

### Uygulama Şekli

- 7,5 ile 15 mg/hafta po dozunda önerilmektedir.

- İntratekal 12,5 mg uygulama bildirilmiştir.
- Oral 1 mg/gün folik asit etkinliği değıştirmeden toksisiteyi azaltır.

### **Yan etkiler**

Düşük doz kullanım genellikle iyi tolere edilir. Söz edilen sınırlı sayıda çalışmada gözlenen istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmiştir:

- Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik,
- Saç seyrelmesi,
- Üst solunum yolu enfeksiyonu,
- Üriner enfeksiyon,
- Renal disfonksiyon,
- Bulantı, hazımsızlık,
- Stomatit ,
- Baş ağrısı,
- Myalji,
- Over kanseri (bir olguda),
- Hepatik ve pulmoner fibrozis,
- Kemik iliği supresyonu.

### **Metotreksat kullanımında unutulmaması gereken noktalar**

Metotreksatin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı esnasında, fatal gastrointestinal sistem toksisitesi gelişebileceği; diyare, ülseratif stomatit gibi tablolar gözleendiğinde, metotreksata ara verilmesi gerektiği, gözden kaçarsa hemorajik enterit ya da intestinal perforasyon gibi fatal tablolarla karşılaşılabilineceği unutulmamalıdır.

### **Azatioprin**

#### **Tanımı ve Etki Mekanizması**

- 1950'li yılların ortalarında keşfedilen pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immünoşüpresif bir ilaçtır.
- Pürin sentezini inhibe ederek hücre siklusunu durdurur. Hızlıca sitotoksik ve immünoşüpresan özelliği olan 6-mercaptopurine ve thioinosinik asite metabolize olur.

- Hem B, hem de T lenfositlerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını hedefleyerek etkisini gösterir.

### **MS'te Azotioprin Kullanımı**

MS tedavisinde 1971 yılından beri kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar, AZA'nın RRMS'de relapsları azaltmada ve hastalık progresyonunu önlemede beta IFN'ler kadar etkili olduğunu göstermektedir ancak tüm çalışmalar değerlendirildiğinde AZA'nın atak sıklığını kısmen azalttığı gösterilmekle birlikte özürülülük üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Oral yolla alınması, ucuz olması avantajlarıdır. Yan etkileri iyi izlenmelidir. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, önceki yıllarda daha sık kullanılan kombine tedavilerin (AZA + INF $\beta$  + düşük doz steroid) uzun vadede hastalık progresyonunu önlemede etkin olmadığı gösterilmiş, bunun yerine güncel tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir.

### **Uygulama Şekli**

- Önerilen doz: 2,5-3 mg/kg. Önce 50 mg'a veya 1 mg/kg/gün başlanır ve her dört haftada bir 50 mg artırılarak 6-8 haftada istenilen doza (150 mg/gün) ulaşılır.
- Tedavi başladıktan sonra ilk 3-6 ay, ayda bir kez tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.
- Lökosit sayısı 2000'in altına düşerse kesilmelidir.
- Etkinliğin görülmesi genellikle 6. aydan sonradır.

### **Yan Etkiler**

İdiyosenkratik reaksiyonlar (ateş, bulantı, kusma, halsizlik) hastaların %10'unda görülür. Genellikle ilk haftalarda gelişir.

#### ***Daha nadir, ama ciddi olan yan etkiler ise:***

- Kemik iliği süpresyonu,
- Hepatotoksisite,
- Pankreatit,
- Malignite oluşumu: On yıl gibi uzun süreli kullanımlarda veya kümülatif olarak 600 gr'dan daha yüksek doz alımında bu risk daha da artmaktadır. Non-Hodgkin lenfoma ve diğer maligniteler gelişebilmektedir.
- AZA, otozomal resessif geçiş gösteren ve yaklaşık olarak her 300 kişiden birinde görülen thiopurine S-methyltransferase eksikliğinde kullanılmamalıdır. Zira hematopoetik dokuda

fazlaca thioquanine toplanması sonucu ciddi ve çoğu kez fatal sonlanan myelosüpresyon gelişebilir.

### **İlaç Kesme Kriterleri**

İkinci derece toksisite kriterlerine göre karar verilir. Lenfosit sayısının 800/μL veya beyaz küre sayısının 3000/μL'den az olması durumunda 25-50 mg doz azaltılması yapılır ve yakın takip önerilir. Doz titrasyonu sırasında yan etkiler görülüyorsa daha yüksek dozlara çıkılmaz, düşük dozla devam edilir.

1. Doz azaltılmasına rağmen birbirini izleyen iki kontrolde, hala ikinci derece yan etkiler devam ediyorsa,
2. Üçüncü derece yan etkiler (anaflaksi) gelişmişse,
3. Gebelikte,
4. Tedaviye rağmen relapsların artması ve EDSS skorlarının ilerlemesi, sekonder progresif forma dönüş durumunda **ilaç kullanımı sonlandırılır**.

### **Takipte İstenilen Tetkikler**

Tedavinin ilk 2 ayında ve ikinci derece yan etkiler görüldüğünde 15 günde bir aşağıdaki testler yapılmalıdır. Daha sonra her üç ayda bir bu testler tekrarlanır.

- Tam kan sayımı (WBC, lenfosit, nötrofil, trombosit, RBC, MCV),
- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT).

AZA, mitoksantron ve siklofosfamide göre daha güvenlidir. Oral yolla alınması, ucuz olması, IFN tedavilerinde sıkça karşılaşılan grip benzeri tablolara yol açmaması en büyük avantajıdır. Lenfopeni, gastrointestinal yan etkiler ve geç dönemde gelişebilen maligniteler bakımından hastalar yakından izlenmelidir. Bununla birlikte ciddi progresyonu olan, tedaviye rağmen sık atak geçiren hastalarda daha güçlü immünosüpresiflerin kullanılması uygun olacaktır.

### **Mitoksantron**

#### **Tanımı ve Etki Mekanizması**

- Anti-neoplastik ilaç olarak 1970'lerde geliştirilmiştir.
- DNA onarım enzimi olan topoizomeraz-2'yi inhibe ederek anti-neoplastik etki oluşturur.
- B ve T lenfositler ile makrofajların proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpressif etkilidir.
- IFN-gama, TNF-alfa ve IL-2 sekresyonunu azaltarak immünomodülatör etkisini oluşturur.

- Anti-neoplastik, immünsüpresif ve immünomodülatör etkisi olan bir ilaçtır.

### MS'te Mitoksantron Kullanımı

Mitoksantronun MS'te kullanıldığı plasebo kontrollü, randomize ilk MS çalışması 1997 yılında yayınlanmıştır. Plaseboya karşı yalnızca mitoksantron kullanan relapsing-remitting MS (RRMS) hastalarında atak sayı ve şiddetinde %66 oranında azalma görülmüştür. Aynı yıl yayınlanan 32 aktif RRMS ve 10 sekonder progresif MS (SPMS) hastasında aylık mitoksantron ve prednizolon alan hasta grubu ile yalnızca aylık prednizolon alan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi alan grupta aktif yeni lezyon oluşma ihtimali %90 oranında azalmıştır. Yalnızca steroid alan gruba göre atak sıklığı %76 oranında azalmıştır.

Çok aktif RRMS ve SPMS hastalarında indüksiyon ve/veya ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Karaciğer toksisitesi, kardiyak yan etkiler ve lösemi gelişme durumu mitoksantron kullanımını en fazla kısıtlayan nedenlerdendir. Son yıllarda MS tedavi seçeneklerinin artması da mitoksantron kullanım oranında belirgin azalmaya sebep olmuştur. Primer progresif olgularda kullanımına yönelik bir veri yoktur.

#### Uygulama Şekli

- Toplam doz 120-140 mg/m<sup>2</sup>'yi aşmayacak şekilde, her uygulamada 12 mg/m<sup>2</sup> dozunda tedavi yürütülür.
- Bir dozda maksimum 20 mg verilmelidir.
- Doz sıklığı farklı protokollere göre değişebilmektedir.
- Ticari şekli 20 mg/1 flakon şeklindedir.
- Etkinliğin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

#### Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

- WBC >4000, nötrofil >2000/mm<sup>3</sup>, trombosit >150000/mm<sup>3</sup> olmalıdır,
- Elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile beraber kardiyolojik muayene,
- Akciğer grafisi,
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri,
- Gebelik testi,
- Diğer enfeksiyonların ekarte edilmesi.
- Tedavi esnasında en sık yan etki bulantıdır. Bunun için ilaçtan 30 dakika önce ondansetron (zofran) 8 mg 100 cc izotonik veya %5 dekstroz içinde 15 dakikada IV [veya

1 saat önce 8 mg (0,15 mg/kg) oral] verilebilir. Eğer bulantı yan etkisi devam ederse 8 saat sonra aynı doz ve gereğinde takip eden günlerde 3x8 mg oral verilebilir.

- İlaç ışıktan korunacak şekilde 30 dakikada 100 cc izotonik ile sulandırılarak 12 mg/m<sup>2</sup> dozunda olacak şekilde verilir.

- İlk 3 ay ayda bir, sonrasında 18 ay boyunca 3 ayda bir periyodik olarak kullanılır. Monoterapi şeklinde kullanılabileceği gibi, steroid veya immünomodülatör (INF, GA) tedavilerle kombine olarak da kullanılabilir.

\* Mitoksantron tedavisi verilmişinden 24 saat içinde idrara mavi-yeşil renk verebileceği ve skleraların mavimsi bir renk alabileceği konusunda hastaya bilgi verilmelidir.

\* Tedavi bitiminden itibaren en az 6 ay süreyle hamile kalınması sakıncalıdır.

### Yan Etkiler

- **Kardiyak toksisite:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve miyokard fonksiyon bozukluğu yapar. Toksikite kümülatif doza bağlıdır. Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında kardiyak fonksiyonlar incelenmelidir. Her tedavi uygulaması öncesinde inceleme tekrarlanmalı ve öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altına iner ise tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra EKG ve EKO uygun aralıklarla (minimum yılda bir) tekrarlanmalıdır.

- **Akut lösemi:** Topoizomeraz 2 enzim inhibisyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Tedavi ile ilişkili akut lösemi riskinin kümülatif doz 60 mg/m<sup>2</sup> üstünde arttığı bildirilmektedir. Tedavi bitiminden sonra ilerleyen yıllarda da lösemi gelişebileceğinden hastalar bu açıdan izlenmelidir.

- Bulantı, kusma,

- Alopesi,

- Menstrüel düzensizlikler, amenore, fertilité üzerine olumsuz etkiler,

- Karaciğer toksisitesi,

- Enfeksiyonlar (üst solunum yolu ve üriner enfeksiyonlar),

- Alerjik reaksiyonlar,

- **Kan üzerine etkileri:** Tedavi sırasında kan değerleri takip edilmelidir Lökosit sayısındaki düşme tedavi sonrası 10. günde en belirgin olup, çoğunlukla 21. günde normale dönmektedir. Trombosit sayısı 150.000/mm<sup>3</sup>ün üzerinde tutulmalıdır.

## Mikofenolat Mofetil

### Tanımı ve Etki Mekanizması:

- Mikofenolat mofetil (MMF), *in vivo* ortamda mikofenolik asite dönüşen öncül bir moleküldür.
- İnozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitörüdür.
- Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit hücrelerinde pürin sentezini durdurur. Buna bağlı olarak hücre proliferasyonu durur. T lenfositlerinin aktive olmasını da engeller.

### MS'te Mikofenolat Mofetil Kullanımı

İlk kullanımı organ transplantasyonunda doku reddini önlemek amacıyla olmuştur. Romatizmal hastalıklarda kullanımı daha sonraki yıllarda olmuştur. MMF MS hastalarında kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü randomize bir çalışma bulunmamaktadır. IFN-β-1a (im) ile kombine kullanımın olduğu az sayıda hasta ile yapılan iki çalışmada tedavinin güvenli olduğu ancak etkinlik açısından yeterli hasta sayısının olmadığı sonucuna varılmıştır.

2014 yılında yayınlanan çok merkezli 344 hastayı içeren retrospektif çalışmada; yıllık atak sayısında anlamlı azalma, EDSS değerinde de stabilizasyonu sağladığı bildirilmiştir. Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada da 1. basamak tedavi seçeneği olarak MMF verilen 40 hasta değerlendirilmiştir. Hem yıllık atak sayılarında hem de özürülük üzerine anlamlı derecede etki oluşturduğu görülmüştür. MS'te MMF kullanımı ile ilgili randomize, plasebo kontrollü, daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

### Uygulama Şekli

MS hastaları için belirlenen standart bir kullanım dozu ve süresi yoktur. Tedavi öncesinde ve kullanım süresi boyunca rutin laboratuvar parametreleri takibi dışında değerlendirilmesi gereken özel bir parametre bulunmamaktadır. Klinik değerlendirme sonuçlarına göre 2 gr/gün dozunda MMF oral yoldan, günde iki eşit doza bölünerek kullanılır. Genellikle iyi tolere edilen bir moleküldür. Konjenital ve gelişimsel etkileri nedeniyle hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır.

### Yan Etkiler

- Yan etki profili açısından oldukça güvenli bir ilaçtır.
- En sık gözlene yan etki gastrointestinal bulgulardır. Sıklıkla diyare görülür. Gastrointestinal ülserler ve bulantı nadir görülmektedir.
- Lökosit düşüklüğü ve artmış enfeksiyon riski oldukça nadir de olsa karşılaşılabılır. Tedavi kullanımı sırasında gelişen enfeksiyonlar genellikle düşük şiddette olmaktadır.

- Lipid panel düzensizliği ve hiperglisemi görülebilir.

### **Intravenöz Immunglobulin**

**Tanımı ve etki mekanizması:** İntravenöz immünoglobulinler (IVIG), immünolojik kökenli nörolojik hastalıklarda yaygın ve etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak MS tedavisindeki kullanımını çok net değildir.

IVIG'in olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

Kompleman inhibisyonu	T hücrelerinin modülasyonu
B hücrelerinin inhibisyonu	Sitokinlerin modülasyonu
Migrasyonun inhibe edilmesi	Makrofajlar üzerine etkisi
Otoantikorların nötralizasyonu ve üretiminin engellenmesi	

### **MS'te İntravenöz İmmünoglobulin Kullanımı**

- IVIG tedavisinin relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) tedavisinde atak sıklığı ve özürülük üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmekle beraber son dönemdeki çalışmalarda anlamlı bir etki gösterilememiştir. Çalışmaların meta analizinde yıllık atak hızında IVIG tedavisi plasebodan farklı bulunmamıştır.

- IVIG bir alternatif olmakla beraber, ilk seçilecek ajan olarak değerlendirilmemelidir. Diğer ajanları tolere edemeyen veya enjeksiyon almaktan kaçınan, komplikasyonların gözlemlendiği hastalarda bir tedavi seçeneği olarak akla gelebilir.

- Sekonder progresif MS'de IVIG tedavisinin faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir.

- Sık atağı olan RRMS hastalarında IVIG, bazı merkezlerce hamilelik boyunca ve postpartum dönemde atakların azaltılmasında bir alternatif olarak uygulanmakla beraber bu konuda da net kanıtlar yoktur.

- MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

- MS çalışma grubu MS'te IVIG tedavisinin atakları azaltmada etkinliğini gösteren yeterli kanıt olmadığı ve ilk basamak tedaviler arasında bulunmadığı görülmüştür.

### **Uygulama Şekli**

0,4 gr/kg/gün, 5 gün süreyle (toplamda 2 g/kg, 2-5 gün içinde) ve gerek olursa aylık idame tedavisi şeklinde verilebilir.



## Yan Etkiler

IVIG tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir.

- Glikozüri, nötropeni, sedimentasyon hızında artma, üşüme, baş ağrısı, ateş, hipotansiyon, yüzde kızarma, deri reaksiyonları ve yürüme bozukluğu gibi hafif yan etkiler gözlenebilmektedir.
- Ayrıca arteryel veya venöz trombo-embolik olaylar bildirilmiştir.
- Özellikle kalp veya böbrek yetmezliği olan veya yatağa bağımlı olan hastalarda komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.
- IVIG tedavisi sırasında çok nadir olmakla beraber IgA eksikliğine bağlı anafaktik reaksiyonlar gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD008933.
2. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:503-11.
3. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:961702.
4. Chan ES, Cronstein BN. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon  $\beta$ -1 $\alpha$ : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2011;16:457-62.
5. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon beta-1alpha:A randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2011;16:457-62.
6. Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg JM, Mills P, Webb A, Whartenby KA. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 2002;58:314-7.
7. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Van Dyke C. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. *Neurology* 1996;47:1153-7.
8. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:507-10.
9. Sadiq SA, Simon EV, Puccio LM. Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2010;257:1806-11.
10. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE* 2014;9:113371.
11. Casetta I, Luliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Data base Syst Rev* 2007;CD003982.
12. Ticha V, Kalincik T, Havrdova E. Interferon- $\beta$  or azathioprine as add on therapies in patients with active multiple sclerosis. *Neurol Res* 2012;34:923-30.
13. Kalincik T, Horakova D, Dolezal O, et al. Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6 year follow up of the ASA cohort. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114: 940-6.
14. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-9.

15. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:112-8.
16. Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for Multiple Sclerosis Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002127.
17. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. 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;61:1332-8.
18. Michel L, Vukusic S, De Seze J, et al. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:279-83.
19. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang J. Mycophenolate mofetil for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010242.
20. Pandit L, Mustafa S, Malli C, D' Cunha A. Mycophenolate mofetil in the treatment of multiple sclerosis: a preliminary report. *Neurol India* 2014;62:646-8.

# PLAZMAFEREZ

Dr. Mesrure Köseoğlu, Dr. Ayşe Altıntaş

## Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

Terapötik aferez hastaların kan bileşenlerini ayrıştırıp, patojen faktörleri taşıyan kısmı uzaklaştıran bir tedavi yöntemidir. Kandaki patojenlerin morbiditeye yol açtığı durumların tedavisinde kullanılır. Amaç patolojik bileşenlerin uzaklaştırılarak, organ veya doku hasarının azaltılması ve patolojik sürecin tersine dönmesinin sağlanmasıdır.

## Terminoloji

Aferesis; kan bileşenlerini uzaklaştırmak anlamında kullanılan genel tanımdır. Plazmaferes; plazmayı uzaklaştırmak ve sitaferez; kan bileşenlerini uzaklaştırmak olmak üzere ikiye ayrılır.

Terapötik plazma değişimi (TPD); plazma değişimi veya terapötik plazmaferes olarak da isimlendirilir. Hasta plazmasının yerine başka bir sıvının (allojenik donör plazma, kolloid, kristaloid vb.) konması ile immünoglobulin, kompleman ve sitokin gibi humoral immün sistem komponentlerinin dolaşımdan uzaklaştırılması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir.

TPD, ekstrakorporal bir cihazdan hastanın venöz kanını geçirerek, kanı bileşenlerine (yani kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve plazma) ayıran bir işlemdir. Plazmanın bir kısmı veya çoğu bir atık deposunda biriktirilir, kalan kanın büyük bir kısmı hastaya kısa etkili bir antikoagülan (genellikle sitrat) ile birlikte geri gönderilir.

Non-selektif bir tedavi yöntemidir ve plazmanın tüm komponentlerini uzaklaştırır. Bu nedenle, tedavi edici etkide hangi plazma komponentinin kritik rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir.

Eliminasyon sonrası hücresel immün sistemi modüle edici etkilerinin de olduğu düşünülmektedir.

Bu mekanizmaları ile otoimmün patogenezin rol oynadığı nörolojik hastalıkların tedavisinde yer alır.

### TPD Tedavisinin Kullanım Alanları

- Çoğu TPD prosedürü nörolojik, immünolojik ve hematolojik hastalıklar için düzenlenmiştir. American Association of Blood Banks and the American Society for Apheresis'in (ASFA) ortak çalışmalarında prosedürlerin yarısından fazlasının nörolojik hastalıklar için geliştirildiği bildirilmiştir [Guillain-Barre sendromu (GBS), myasthenia gravis (MG) gibi].

- TPD tedavisinin sıklıkla kullanıldığı nörolojik tablolar arasında GBS, MG ve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) bildirilmiştir. Multipl skleroz (MS), systemic lupus erythematosus (SLE), romatoid artrit (RA) tedavisinde de TPD tedavisinin yeri vardır ancak kontrollü çalışma sonuçlarına dayanmamaktadır.

### ASFA Tedavi Kategorileri

Kapsamlı literatür incelemelerine dayanan terapötik aferez endikasyonları, ASFA tarafından 2-3 yılda bir yayınlanmaktadır.

ASFA 2016 yılında TPD tedavisinin seçiminde dört ana kategori ile endikasyonların belirlenmesi önerilmiştir:

**Kategori 1:** Birinci sıra tedavi seçeneği olduğu kabul edilen hastalıkları içerir [GBS, trombotik trombositopenik purpura (TTP), orak hücreli anemideki komplikasyonlar (örneğin; inme)].

**Kategori 2:** İkinci sıra tedavi seçeneği olarak kabul edilen hastalıkları içerir (hayati tehlikesi bulunan hemolitik anemi, Lambert-Eaton miyastenik sendromu gibi).

**Kategori 3:** Aferez tedavisinin etkinlik düzeyi optimum olarak kabul edilmemektedir.

**Kategori 4:** Etkisiz ve zararlı olabileceği yönünde verilerin yer aldığı gruptur.

### MS'te Plazmaferez Kullanımı

- TPD tedavisi, MS tedavisinde yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemi değildir. Ancak patogenezinde hümmoral bağışıklığın rolü göz önüne alınarak seçilmiş endikasyonlarda kullanılmaktadır.

- TPD akut, steroid dirençli santral sinir sistemi enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları (SSS-IDH) için yararlı bir kurtarma terapisisidir. Çoğu akut atak kendiliğinden veya kortikosteroidler ile iyileşse de yaklaşık %5'i steroidlere dirençlidir ve kurtarma tedavisi gerektirir.

- SSS-IDH olanlarda TPD'ye yanıt oranı %44,1 olarak bildirilmesine rağmen, tedaviye cevap oranındaki bireyler arası farklılıkların belirleyicileri iyi tanımlanmamıştır.

- TPD'ye iyi cevap veren MS hastalarının antikör/kompleman ilişkili mekanizma ile demiyelinizasyonun geliştiği olgular olduğu düşünülmektedir.

Yukarıda tanımlanan kategoriler açısından; SSS demiyelinizan hastalıklarından akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), akut MS ve akut nöromiyelitis optika (NMO) atağı tedavileri, kategori 2'de yer almaktadır. TPD tedavisi genellikle plazmaferez yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Diğer bir TPD yöntemi olan immünoadsorbsiyon ASFA 2016 değerlendirmesinde; akut MS tedavisinde kategori 3 olarak sınıflandırılmıştır.

- Kontrollü olmayan çalışmalar ve yakın zamanda yürütülen kontrollü çalışmalar; ağır MS ataklarında, steroid refrakter MS ve NMO hastalarında ve diğer enflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda plazma değişimi tedavisi ile hastalarda hızlı bir düzelmeyin sağlanabildiğini göstermektedir.

1999 yılında yayınlanan klinik çalışmada, SSS demiyelinizan hastalığı olan 22 hasta (12 hasta MS), 14 gün boyunca 2 günde bir olmak üzere toplam 7 seans ile aktif plazma değişimi ve plasebo tedavisi olacak şekilde randomize edilmiştir. Nörolojik özürüllükte plazma değişimi alan 19 hastanın 8'inde (%42), plasebo alan 17 hastanın 1'inde (%6) ılımlı veya daha fazla iyileşme görülmüş, iyileşmenin tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve sonrasında da devam ettiği gözlenmiştir. Ancak plazma değişimi tedavisinden fayda gören 4 hastada 6 aylık takipte yeni ataklar izlenmiştir.

MS'li 116 hastada 1989 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, relapsing remitting (RR) MS formundaki hastaların subgrup analizinde, ataklarda plazma değişimi tedavisinin plaseboya göre daha hızlı iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, Amerikan Nöroloji Akademisi tedavi rehberinde, RRMS formunun atak tedavisi için plazma değişiminin ek tedavi olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir.

2011 yılında yayınlanan, 153 hastanın dahil edildiği, randomize, plasebo kontrollü, çift kör klinik çalışmada plazma değişiminin steroid dirençli, şiddetli SSS-İDH ataklarında etkinliği değerlendirilmiştir. Doksan hastada (%59) tedaviden sonraki 6 aylık takipte belirgin iyileşme gözlenmiştir.

MS ya da klinik izole sendrom tanılı akut atak döneminde 90 hastanın dahil edildiği çalışmada plazma değişimi tedavisine %72 oranında klinik cevap, Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorlarında ortalama 0,75 puanlık azalma gözlenmiştir.

Ataklarda steroidle yanıtızsızlık tanımını yapabilmek için uygulamanın başlangıcından itibaren en az 10 gün geçmiş olması gerekir.

- Weinschenker ve ark. çalışmalarında akut ataktan sonraki 3 aylık dönemde bu tedavinin uygulanmasını önermektedirler.

- Yüksek doz steroid tedavisine dirençli akut izole optik nörit ve NMO'ya eşlik eden optik nöritte TPD tedavisinin belirgin etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak 1. basamakta tek başına TPD tedavisinin faydası henüz bildirilmemiştir.

- Yüksek doz steroid yanıtızsız NMO ataklarında TPD tedavisinin faydası az olgu sayılı çalışmalar ile gösterilmiştir. Etki mekanizması; mevcut oto-antikörlerin elimine edilmesi olarak açıklanmaktadır. Dokuz olgunun (8 olgu miyelit ve parapleji, 1 olgu optik nörit ve körlük) sunulduğu retrospektif bir çalışmada, hastalara steroid tedavisi sonrası ortalama 6,4 gün sonra, 10 günde 5 seans TPD uygulanmış. Tedavinin 2. uygulaması sonrası tüm hastalarda belirgin iyileşme gözlenmiş, 6 hastada 1, 2 hastada 2 ayda tam düzelme, 1 hastada da kısmi düzelme görülmüştür. Yayımlanan çalışmalarda yüksek doz steroid cevapsız olgularda TPD'nin vakit geçirilmeden başlanması önerilmektedir.
- Ağır seyreden enflamatuvar demiyelinizan tablolar yanı sıra, ADEM, tümefaktif lezyonlarla seyreden MS olgularında da başarılı tedavi sonuçları bildiren yayımlar mevcuttur.
- Plazma değişiminin MS'in uzun dönem tedavisinde yeri bulunmamaktadır.
- MS'teki ilk çalışmalarda plazma değişiminin progresif seyirli MS'lilerde etkin olduğunun bildirilmesine rağmen, sonraki çalışmalarda (iki randomize-kör-kontrollü çalışma da dahil) bu durum doğrulanamamıştır.
- Sekonder progresif (SP) MS'in atakların eşlik ettiği formunda etkin olduğunu gösteren, ancak kanıt düzeyi düşük bir çalışma mevcuttur.
- Natalizumab ve diğer yeni ajanların MS tedavisinde kullanıma girmesi, tedaviye sekonder gelişen progresif multifokal lökoensefalopatiyi (PML) gündeme getirmiştir. PML saptanan hastalarda izlenecek strateji kesin olarak tanımlanmamışsa da; önerilen natalizumabın hızlı şekilde kesilmesi, beraberinde gūnaşırı beş gün periton diyalizi (PD) tedavisi ve oral mirtazapin (15-45 mg) uygulamasıdır.

### **Doz ve Uygulama Şekli**

- Plazma değişim tedavisi genellikle santral ya da periferik venöz kateter aracılığıyla uygulanmaktadır.
- Her bir tedavi seansında hesaplanan plazma volümünün 1-1,5 katı kadar plazma volümü değiştirilir ve tedavi gün aşırı uygulanır.
- Toplam 5-7 seans uygulama önerilmektedir.
- TPD tedavisi öncesi tam kan sayımı, immünoglobulin düzeyleri, koagülasyon ve elektrolit testlerinin kontrolü önerilmektedir.

### **Tedavi Cevabını Etkileyen Faktörler**

- 2011 yılında yayımlanan çalışmada klinik ve radyolojik özelliklerine göre hangi hastaların TPD tedavisinden daha fazla fayda görebileceği ortaya konmaya çalışılmıştır. Kısa hastalık süresi, erkek cinsiyet, korunmuş derin tendon refleksleri, düşük EDSS skoru,

RRMS tanısının olması, TPD tedavisine erken dönemde başlanması ve radyolojik olarak halka tarzı kontrast tutulumunun ve/veya kitle etkisinin gözlenmesi iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.

- Progresif faza geçen MS hastalarında ise daha az etkili olacağı bildirilmiştir. NMO ve NMO- immünooglobulin (Ig) G pozitifliği arasında TPD tedavisine cevap açısından bir farklılık gözlenmemiştir.
- TPD'nin etkinliği kalıcı aksonal ya da nöronal hasar gelişmeden enflamatuvar ve hümmoral faktörlerin uzaklaştırılmasına bağlıdır.
- Küçük bir retrospektif çalışmada, biyopsi veya otopsi ile ortaya konan antikör ve kompleman ilişkili SSS demiyelinizasyonu olan hastaların, plazma değişim tedavisinden, diğer demiyelinizasyon modellerine sahip olanlardan anlamlı olarak daha yüksek oranda fayda gördüğü belirtilmiştir.
- Bu sonuçlar MS lezyonlarındaki patolojik farklılıkların plazma değişimi tedavisine yanıtta rol oynadığını göstermektedir ancak bu bulguların daha büyük prospektif çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

### **Kontrendikasyonlar**

Plazmaferez uygulamasının sakıncalı olduğu durumlar; aktif enfeksiyon varlığı, bradikardi, hipotansiyon, dehidratasyon, kan tablosu bozuklukları (trombositoz, lökopeni vb.) şeklinde sıralanabilir.

### **Yan Etkiler ve Yan Etkilerin Yönetimi**

- Terapötik afereze bağlı komplikasyonların sıklık ve çeşitleri hastanın genel durumuna, uygulama sayısına, kullanılan sıvıya ve venöz katetere bağlı olarak farklılık gösterir.
- Tüm aferez çeşitleri için, hastalar sitrat kaynaklı hipokalsemi, metabolik alkaloz veya vasküler kateterle ilişkili komplikasyonlar açısından risk altındadır.
- Kan ürünleri [plazma veya red blood cell'ler (RBC)] replasman olarak kullanıldığında, sitrat ile ilişkili komplikasyon riski yüksektir.
- Ayrıca replasman olarak kan ürünü alan hastalar, transfüzyon reaksiyonları ve transfüzyon ile bulaşan hastalıklar açısından da risk altındadır.
- Replasman sıvısı olarak, albümin ve/veya kristaloid, kullanıldığında ise pıhtılaşma faktörleri veya immünooglobulinlerin azalması riski söz konusudur.

**Herhangi bir replasman sıvısı kullanıldığında:**

- Uygulama sırasında antikoagülan olarak kullanılan sitratın serbest kalsiyumu bağlaması sonucu gelişen hipokalsemiye bağlı gözlenen semptomlar: Paresteziler, bulantı, kusma, kas krampları, göğüs ağrısı, hipotansiyon, tetani ve aritmiler (QT uzaması gibi).

#### **Sitrat kaynaklı hipokalsemiyi azaltmak için:**

- Plazma değişim işleminin hızını azaltmak
- Profilaktik olarak TPD'nin başlandıktan 15 dakika sonra, 15-30 dakikada, 10 mL, %10'luk kalsiyum klorür infüzyonu uygulanabilir.
- Semptomlar ortaya çıkarsa 5-10 cc %10'luk kalsiyum glukonat 10-15 dakikada IV olarak uygulanabilir.
- Sitrata bağlı metabolik alkaloz (özellikle renal yetmezliği olan hastalarda) geliştiğinde TPD sonrası hemodiyaliz uygulaması gerekmektedir.

#### **TPD ile ilaçların uzaklaştırılması:**

- Prednizon ve prednizolon TDP ile uzaklaştırılmaz, siklofosamid ve azatioprin ise kısmi olarak uzaklaştırılır.
- Rituksimab ve ekulizumab ise tamamen atılır. Bu nedenle PD sonrası uygulanmalıdırlar.
- Total parenteral beslenme ürünleri de PD sonrası verilmelidir.

#### **Vasküler katater komplikasyonları:**

- Enfeksiyon, ağrı, sinir hasarı, tromboz, perforasyon, hematoma, hava embolisi, arteriyovenöz fistüller

#### **Plazma olmayan replasman sıvıları (albümin gibi) kullanıldığında:**

- Hipokalemi, koagülasyon faktörlerinin, Ig düzeylerinin azalması, acute care for elders (ACE) inhibitörü kullanan hastalarda hipotansiyon.
- Bazal potasyum, PT, aPTT ve fibrinojen düzeyleri bakılmalı ve PD süresince takibi yapılmalı, gerekirse PD sonrası plazma takviyesi yapılmalı.
- PD sıklığını, değişim yapılacak kan miktarını belirlemek ve hastanın immunglobulin üretme kapasitesini belirlemek amacı ile IgG düzeyleri takip edilmelidir.
- IgG düzeyleri 500 mg/dL altına düşen ve sistemik enfeksiyonu gelişen hastalara tek doz intravenöz immünoglobulin (100-400 mg/kg) tedavisi verilebilir.

#### **ACE inhibitörü kullanan hastalarda gözlenen komplikasyonlar:**

- Anafaksi, flushing, hipotansiyon, karın ağrısı.



- Replasman sıvısı olarak albümin kullanılan ve son 24 saat içinde ACE inhibitörü alan hastalarda görülür. Etiyolojide kinin üretiminin artışı düşünülmektedir.

#### **Donör plazma veya RBC kullanıldığında:**

Anaflaktik reaksiyon (ateş, hırıltılı solunum, ürtiker, hipotansiyon), transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarı, transfüzyon ile bulaşan hastalık riski,

- Hastanın durumundaki herhangi bir değişiklik (örneğin; dispne, nöbetler, göğüs ağrısı, hipotansiyon) gözlenirse TPE işleminin sonlandırılmasını ve semptomların nedeninin araştırılmasını gerektirir.

- Profilaksi ve tedavide antihistaminikler, epinefrin ve glukokortikoidler kullanılabilir.

- Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı: Donör plazmadaki antikorlara bağlı gelişir. Ani gelişen hipoksik solunum yetmezliği gözlenir. Tedavide ventilatör desteğine ihtiyaç olabilir.

- Aferez sırasında gözlenen semptomlar hacim değişikliklerine, metabolik komplikasyonlara, plazmaya karşı gelişen reaksiyonlara bağlı ortaya çıkar. Hastanın hemodinamik stabilitesini takip etmek amacı ile 10-15 dakika aralıklar ile tansiyon ölçümü yapılmalı.

- Uygulama günleri ve bir gün öncesinde hipotansiyonu engellemek için bol sıvı alınmalıdır.

<b>Nefes darlığı</b>	<b>Hipotansiyon</b>
Transfüzyona bağlı akciğer hasarı	Sitrata bağlı hipokalsemi
Pulmoner ödem	Akut koroner sendrom
Anaflaksi	Vazovagal reaksiyon
Hava embolisi	

- Tecrübeli merkezlerde, TPD bağlı komplikasyonlar nadir ve genellikle hafiftir. Anaflaksi gibi ciddi komplikasyonlar seyrek olarak görülür.

- Ciddi komplikasyon riski %4,6, ölüm riski %0,03-0,05 kadardır. En sık rastlanan ölüm sebepleri kardiyak aritmiler (hipokalsemiye bağlı), akut solunum yetmezliği ve pulmoner ödemdir.

- Anaflaksi, vasküler komplikasyonlar, hepatit, sepsis, ve tromboz daha az sıklıkla rastlanan ölüm nedenleridir.

### MS'te Plazmaferez Kullanımı

Sonuç olarak TPD tedavisinin ancak seçilmiş hastalarda özellikle pulse steroid tedavisine yanıt vermeyen ve kalıcı özürüllüğe neden olacağı öngörülen ciddi MS ataklarında uygulanması önerilmektedir.

### Kaynaklar

1. Mühlhausen J, Kitzke B, Huppke P, Müller GA, Koziolok MJ. Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atheroscler Suppl* 2015;18:251-6.
2. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294-300.
3. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999;131:453-62.
4. Rock G, Clark B, Sutton D; CAG; CAAN. The Canadian apheresis registry. *Tranfus Apher Sci* 2003;29:167-77.
5. Frیده JL, Kaplan AA, Silvergleid AJ, Tirnauer JS. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Indications and technology. Official reprint from Up To Date 2018.
6. Kaplan AA, Frیده JL. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Complications. Official reprint from Up To Date 2018.
7. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
8. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143-9.
9. Magana SM, Keegan BM, Weinshenker BG, et al. Beneficial Plasma Exchange Response in Central Nervous System Inflammatory Demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870-8.
10. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *J Clin Apher* 2014;29:211-9.

# MULTİPL SKLEROZDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Dr. Esra Başar, Dr. Gülşen Akman Demir

## Tanımı ve Etki Mekanizması

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) yirmi yıl önce ortaya atılan bir tedavi seçeneğidir. Aslında yapılan, yoğun kemoterapi uyguladıktan sonra otolog HSCT ile kan tablosunun hızlı düzelmesinin sağlanmasıdır. Potansiyel tedavi edici etkisi; immün sistemin yeniden organize edilmesi, yeniden programlanması olarak özetlenebilir. İmmün sistem hücrelerinin yeniden eğitilmesinin olası multipl skleroz (MS) ataklarını da önleyebileceği varsayılmaktadır. Allojenik HSCT'nin ek avantajları olabileceği öne sürülmekte ise de bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Otoreaktif immün kompartmanın sağlıklı allojen hücreler ile yer değiştirmesi önde gelen avantajlarından birisi olarak düşünülmektedir. Ancak, yanlış oluşmuş bir kanının aksine kök hücre tedavisinin MS hastalarında onarıcı değil atakları ve progresyonu durdurucu etkileri için kullanıldığı unutulmamalıdır.

## MS'te Kullanımı

\*\*\*\*\*Kök hücre transplantasyonu sağlıklı kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi demektir. Eğer kök hücre transplantasyonu hastanın kendinden alınan hücrelerden oluşuyorsa bu durum otolog kök hücre transplantasyonu olarak adlandırılırken başka bir vericiden kök hücre elde edilir ise allojenik kök hücre transplantasyonu olarak adlandırılmaktadır.

Standart immünomodülatör ve immünosüpresif tedaviye yanıt vermeyen MS'in ağır formlarında ağır immünosüpresyonu takiben uygulanan otolog HSCT'nin, atakların önlenmesi ve nörolojik progresyonun durdurulması konusunda yararlı olabileceği gösterilmektedir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen relapsing-remitting olgularında otolog non-miyeloablative HSCT tedavisi konusunda 2015 yılından bu yana birkaç faz 2 çalışma yayınlanmış, bir faz 3 çalışmanın sonuçları da 2018 Amerikan Nöroloji Akademisi kongresinde sunulmuştur; yayınlanması beklenmektedir. Son çalışmalar mevcut bütün MS ilaçlarından daha yüksek NEDA oranlarına işaret etmektedir. Uygun hasta seçimi tedavi başarısında büyük rol oynamaktadır. Genel kabul gören yaklaşım görece genç

(40 yaş altı), ambulatuvar durumda, mevcut tedavilere rağmen çok aktif hastalığa sahip hastalarda uygulanması yönündedir. Farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır; yan etkiler nedeni ile artık yüksek intansiteli kemoterapi rejimi yerine orta veya düşük intansiteli kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir.

### **Yan Etkiler**

Otolog HSCT allojenik HSCT'ye göre daha az risk taşımasına rağmen, tedavi ile ilişkili mortalite riski, bu tedavinin yaygın olarak kullanılmasını engellemektedir. Tedavi ile ilişkili mortalite riski MS hastalarında 2000 yılına kadar %2,8 iken, 2000 sonrası %1,3'e, 2007 sonrasında ise %0,8'e inmiştir. Bu konudaki gelişmeler yürütülmekte olan çalışmalar ile netleşecektir. Bunun dışında tedavi sırasında gelişebilecek pansitopeni, alopesi, mukozit gibi yan etkiler geçici olmaktadır.

### **Multipl Skleroz'da Kök Hücre Tedavisi**

Sonuç olarak otolog HCST ancak çok titiz bir seçim süresi sonucunda gerçekten uygun olabilecek hastalara uygulanması gereken bir tedavi biçimidir. Tedavi kararını vermesi gereken kişi nörologdur; ancak, nöroloğun birlikte çalışabileceği çok güvenilir ve işinin ehli bir kemik iliği transplantasyonu merkezi ile birlikte çalışıyor olması şarttır.

### **Kaynaklar**

1. Sormani MP, Muraro PA, Schavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. A meta analysis. *Neurology* 2017;88:2115-22.
2. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler* 2017;23:201-4.
3. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, et al. Cell based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain* 2017;140:2776-96.

# MULTİPL SKLEROZ ve AŞILANMA

Dr. Handan Özışık, Dr. Feray Seleker

## Giriş

Multipl skleroz (MS) hastalarında araya giren enfeksiyonların hastalığın seyrini olumsuz etkileme olasılığı enfeksiyonlardan kaçınmayı gerektirmektedir. Enfeksiyonlardan korunma amacı ile uygulanan aşılama sonrası gelişen demiyelinizan hastalık bildirimlerinin varlığı, MS'te aşılamanın araştırılmasına yol açmıştır. Aşılama ve MS ilişkisinde temel olarak tartışılan iki konudan biri aşılamanın ilk MS atağının gelişmesinde etken olup olmadığı, diğeri ise bilinen MS hastalarında kısa veya uzun dönemde atak gelişme riskini artırıp artırmadığıdır.

Aşı ve MS arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile 1995-1999 yılları arasında yapılan erken çalışmalardan birinde, ilk kez MS ve optik nörit tanısı alan erişkinlerde, uygulanan hepatit B (HBV), grip aşısı ve H1N1, kızamık, kızamıkçık, çiçek, tetanoz, kabakulak, boğmaca, aşılarının MS gelişiminde risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Benzer sonuçlar optik nörit gelişimi ile HBV, HPV, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, tetanoz, difteri, boğmaca, hepatit A, çiçek, suçiçeği, meningokok, pnömokok, tifo veya şarbon aşılması arasında ilişkiyi araştıran başka çalışmada da gösterilmiştir.

## MS ve Aşılama

MS hastalarında atağı tetikleme riskini belirlemek amacıyla planlanan önemli çalışmalardan biri olan VACCIMUS'de (Vaccines in Multipl Sclerosis) herhangi bir aşıyla aşılama sonrası atak riskinde artış belirlenmemiştir.

İlk kez demiyelinizan atak gelişen olguların küçük bir kısmında atağa yakın dönemde yapılmış grip, tetanoz, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, difteri, Bacille Calmette-Guerin (BCG) ve poliomyelit aşıları bildirilmekle birlikte, aşılama ve MS ilişkisinin en çok sorgulandığı aşı HBV aşısıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda HBV aşısı ve MS gelişme riski arasında ilişki belirlenmezken, bazı çalışmalar geliştirecek MS olasılığının göz önünde bulundurulması gerekliliğine dikkat çekmiştir.

Aşıların atak riski üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışmada HBV, tetanoz, grip ve H1N1 aşılama ve atak arasında ilişki saptanmamıştır.

relapsing remitting MS'li yedi hasta üzerinde yapılan çalışmada sarı humma aşılansından sonra atak riskinin arttığı bildirilmektedir. Riskli bölgeye seyahat edecek özellikle immün sistemi baskılayan tedavi altındaki hastalarda aşının canlı oluşu göz önünde bulundurulmalıdır.

Sıklıkla uygulanan aşılara ilgili bilgiler özetlenecek olursa (Tablo 1):

Tablo 1. Aşı tipi önerilen popülasyon multipl sklerozda güvenilirlik			
Enjektabl influenza	İnaktif	6 ay üzeri tüm popülasyon	Güvenli
Nazal influenza	Canlı	6 ay üzeri tüm popülasyon	MS hastalarına uygulanma önerilmiyor Özellikle immünoşüpresan tedavi altındaki hastalarda aşından kaçınılması gerekliliği bildiriliyor
Hepatit B	İnaktif	Tüm çocuklar, adölesanlar ve risk altında erişkinler	Güvenli
HBV	İnaktif	11 yaş üstü tüm kız ve erkek çocuklar Bağışıklığı düşük erişkinlerde önerilmekte	Çok yüksek oranda güvenilir kabul ediliyor
Tetanoz	İnaktif	Tüm çocuklar (difteri ve tetanoz ile birlikte) 10 yılda güçlendirici tekrar doz önerilmektedir	Güvenli Bazı çalışmalar aşının atak tekrarını azaltma olasılığında söz ediyor
MMR (kızamık, kabakulak, kızamıkçık)	Canlı	Tüm çocuklar ve risk altındaki erişkinler	Çoğu çalışma güvenilirliği destekliyor ancak immünoşüpresan tedavi altındaki hastalarda aşından kaçınılması gerekliliği bildiriliyor
Sarı humma	Canlı	Endemik bölgelere seyahat edenler	Aşının güvenilirliği konusunda kaygılar var İmmünoşüpresan tedavi altındaki hastalarda önerilmiyor
Suçiçeği	Canlı	Hastalığı geçirmemiş olanlarda, iki doz şeklinde	Büyük olasılıkla güvenli İmmünoşüpresan tedavi altındaki hastalarda önerilmiyor Fingolimod ve alemtuzumab dahil tüm tedavi başlanacak hastalarda tedavi öncesinde aşılama önerilmekte

Zona	Canlı	60 yaş üstü hastalar	Büyük olasılıkla güvenli İmmünosüpresan tedavi altındaki hastalarda önerilmiyor Fingolimod ve alemtuzumab dahil tüm tedavi başlanacak hastalarda tedavi öncesinde aşılama önerilmekte
BCG	Canlı	Yüksek riskli ülkelerde	Güvenli olarak nitelendiriliyor MS hastalarında MRG aktivitesini azaltma potansiyeli bildiriliyor
Kuduz	İnaktif	Saldırı sonrası profilaksi amaçlı Hastalıkla temas riski taşıyanlar	Kuduz riski karşısında aşılama kaçınılmaz Az sayıda çalışma aşının güvenilir olduğunu göstermekte
Polio	İnaktif (bazı ülkelerde canlı, oral)	Tüm çocuklarda	Güvenilir olarak nitelendiriliyor
HBV: Hepatit B virüs, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BCG: Bacille Calmette-Guerin, MS: Multipl skleroz			

### Grip Aşısı

Biri inaktive enjektabl diğeri ise zayıflatılmış canlı nazal sprey şeklinde iki tip grip aşısı vardır. MS'li hastalarda grip geçirmenin atak riskini arttırdığının gösterilmesi, ayrıca MS'li hastaların griple ilişkili hastanede yatış risklerinin daha yüksek olması ve pnömoni ile ölümlerin tanımlanması, grip aşısının önemini arttırmıştır. MS hastalarında grip aşısı ile aşılama sonrasında hastalık aktivitesinde artış gözlenmediği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. MS hastalarında çalışmalar çoğunlukla standart doz inaktive edilmiş enjektabl grip aşısı ile yapılmıştır ve almakta olduğu tedaviye bakılmaksızın tüm MS hastalarında güvenli bulunmuş olup, önerilmektedir.

H1N1 aşısı ile aşılama aşısı ve hastalık gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

### HBV Aşısı

HBV aşısı MS hastalarında güvenli kabul edilmektedir. MS hastaları HBV ile ilişkili komplikasyonlar açısından artmış riske sahip olmalarının yanı sıra artmış osteopenin ve interlökin-17 nedeniyle HBV'nin kötü prognoz olasılığı nedeniyle HBV aşılması önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aşılama sonrasında ataklarda herhangi bir artış gösterilememiştir.

### HPV Aşısı

HPV aşısı ile ilgili ilk yayınlarda aşılanmadan sonra nöromiyelitis optika ve MS gibi santral sinir sistemini demyelinizan hastalıklarının gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. 2016 yılında itibaren dünyada 175 milyondan fazla HBV'ye karşı aşılanma bildirilmiştir. Aşının ardından bildirilen demiyelinizan ataklara aşının virüs benzer yapısının neden olmuş olabileceğinin vurgulandığı çalışma istatistiksel anlamda tartışmalıdır. Daha yakın zamanda yapılan daha geniş çalışmalarda ortak fikir aşılanma ile MS gelişme riski arasında bir ilişki olmadığı yönündedir. Alemtuzumab ile tedavi görenlerde HPV ilişkili servikal kanser riskinin artması nedeni ile senelik servikal pap smear taraması yapılması önerilirken tedavi öncesi ve tedavi sırasında HBV aşılanması ile ilgili özel bir öneri yoktur.

### Tetanoz Aşısı

Pek çok çalışma tetanoz aşısı ile MS gelişimi veya relaps riski arasında ilişki olmadığını göstermektedir, hatta aşılanmanın MS hastalarında relaps riskini azalttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Bu konuda yeterli bilgi olmamasına rağmen MS konseyi immünizasyon paneli tetanoz aşısının acil gerektiği durumlarda hastaların atak esnasında bile olsalar yapılması yönündedir.

### Kabakulak, Kızamık ve Kızamıkçık Aşısı

Veriler sınırlı olmakla birlikte bu aşuların MS insidansını arttırdığına ait kanıt saptanmamıştır. Ancak zayıflatılmış canlı aşı olduğundan immünoşüpresif tedavi alanlarda aşılanmadan kaçınılması önerilmektedir.

### Varicella Zoster Aşısı

Seropozitif MS hastalarında yapılan bir pilot çalışmada, aşılanmadan sonra hastaların çoğunluğunun stabil kaldığı veya iyileştiği bildirilmiştir.

Platform tedaviler [interferon beta (IFN- $\beta$ ) ve glatiramer asetat] dışındaki tüm tedavilerde herpetik enfeksiyon riskinde artış söz konusudur. Fingolimod, alemtuzumab ve natalizumab ile varicella zoster (VZV) enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Aşılanma sonrasında ise bu risk azalmaktadır. VZV antikor tayini yapılması ve negatifse fingolimod ve alemtuzumab tedavisi öncesi profilaktik aşılanma önerilmektedir.

Suçiçeği geçirme öyküsü olmayan ve VZV antikorları negatif olan kişilere en az dört hafta ara ile iki doz aşı önerilir. Çalışmalar sekiz hafta ara ile ikinci dozun uygulanmasının antikor gelişimi açısından daha uygun olduğunu göstermiş olmakla birlikte, ikinci doz aşının yapılacağı haftaya karar verirken, aradaki sürenin hastanın tedavisine başlanmasını geciktirebileceği de göz önüne alınmalıdır. Suçiçeği geçirme öyküsü olan kişilerde VZV antikor düzeyleri negatif ise tek doz aşılanma önerilir.



## BCG Aşısı

MS riskinde artış ile BCG aşılama arasında ilişki saptanmamıştır. 1999 yılındaki bir pilot çalışmada BCG aşısının MS hastalarında güvenli olmasının yanı sıra RRMS hastalarında manyetik rezonans (MR) aktivitesini azalttığı da bildirilmiştir. Yakın zamanlarda, sıklıkla MS'in başlangıç demiyerlinizan atağı olan klinik izole sendromlu hastalarda yapılmış çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, DMT başlamadan önce yapılan aşılamanın, 6 ay süresince MR lezyonlarında belirgin bir azalma oluşturduğu gösterilmiştir.

## Kuduz Aşısı

Kuduz aşılama sonrası MS riskine işaret eden çok az sayıda çalışma varken, çalışmaların çoğunda bir ilişki bulunamamıştır. Teriflunamidin ile bir ay tedavi edilen sağlıklı deneklerde, kuduz aşılama yeterli immün yanıt geliştirirken; plasebo ile karşılaştırıldığında antikor düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

## Polio Aşısı

İnaktive polio virüs aşılama ile ilgili çalışmalarda MS gelişme riskinde herhangi bir artma saptanmamıştır.

Tedavi altındaki hastalarda aşılama konusunda yapılan çalışmalarda enjektabl tedavi alan MS hastalarında aşının doğasından (zayıflatılmış canlı aşı, toksoid, inaktive vb.) kaynaklanan bir atak risk artışı saptanmamıştır. Bu durumda aşılamanın hastalara sağlıklı bireylere uygulandığı koşullarda uygulanması önerilmektedir.

En yaygın kullanımda olan beş (glatiramer asetat ve IFN-β'lar) tedaviyi almakta olan hastalarda, aşılama ek bir risk yaratmamaktadır.

Oral ve infüzyon tedavisi alan hastaların aşılama ile ilgili sınırlı çalışmalarda iki temel endişenin ilki aşının etkili hale gelmesi için gerekli olan immün yanıtın yetersiz olması ikincisi ise zayıflatılmış enfeksiyöz ajanın klinik olarak belirgin hastalığa neden olmasıdır. Sınırlı sayıda yapılmış çalışma, canlı aşılamanın bu tür tedavi alan hastalarda risk oluşturabileceği yönünde sonuç bildirmektedir.

Aşı sonrası tedaviye başlamak için kesin bir süre bildirilmemekle beraber önerilen süre en az 4 haftadır. Tedavi kesilmesinin ardından aşılamanın ise ilacın yarılama ömrü göz önüne alınarak yapılabileceği belirtilmektedir.

Aşı ve MS ilişkisinin tartışıldığı yayınların daha çok olgu bildirimleri olması, bazı çalışmaların iyi dizayn edilmemiş olması veya az sayıda hasta içermesi tartışmaların hala sağlam temellere oturmasını engellemektedir.

MS konseyi immünizasyon panelinin 2002'de yayımlanan ve günümüzde halen geçerliğini koruyan önerileri şöyle özetlenebilir:

- MS hastalarında aşılardan kaçınmak gereksizdir, ancak aşılama için hastalığın sessiz dönemini beklemek uygun olabilir. Bu süre konusunda görüş birliği yoktur.
- İmmünoşüpresif tedavi altındaki hastalarda canlı aşılardan (BCG, kızamık, polio, çiçek, suçiçeği) kaçınmakta fayda vardır.
- Bu konuda yeterli bilgi olmamasına rağmen tetanoz aşısının acil gerektiği durumlarda hastalar atak esnasında olsalar bile aşılanmalıdır.
- Grip aşısının MS hastalarında potansiyel yararı tartışmalıdır. Aşılanma konusunda her bir hasta için şartlara göre karar verilmelidir.
- Pnömonokok aşısı sadece pulmoner açıdan risk taşıyan, tekerlekli iskemleye veya yatağa bağımlı hastalar için uygundur.

### Kaynaklar

1. Acherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatit B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2001;344:327-32.
2. Bardage C, Persson I, Ortvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A(H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;12:5956.
3. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001;344:319-26.
4. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and the risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-9.
5. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;258:1197-206.
6. Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22:151-4.
7. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:212-5.
8. Frederiksen JL, Topsoe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017;136:49-51.
9. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2017;264:1035-50.
10. Williamson EM, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:36.

# GEBELİK ve LAKTASYONDA İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ KULLANIMI

Dr. Belgin Petek Balcı, Dr. Sibel Güler

## Giriş

### Kontrasepsiyon

- Multipl Sklerozda (MS) kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif (OK) kullanımının MS seyrine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür.
- MS'li kadınlarda, diğer kadınlarda olduğu gibi; tromboz riski, sigara kullanımı, auralı migren, ileri yaş vb. kişisel faktörler yoksa OK kullanılabilir.
- Rahim içi araç (RİA) kullanımı; MS'de pelvik bölgeye yönelik belirgin duyuusal semptomlar olmadıkça kullanılabilir.
- Bariyer yöntemleri; yeterince etkili olmamaları nedeniyle, sağlıklı kişilerde olduğu gibi MS'li kadınlara da tavsiye edilmemektedir.

### Gebelik ve Laktasyon

- MS'li kadınların gebe kalma ve sağlıklı çocuk sahibi olma yetileri sağlıklı kadınlardaki gibidir.
- MS'nin düşük, doğum sıklığı, konjenital malformasyon ve infant mortalitesi üzerine etkisi yoktur.
- Anne ya da babadan biri MS'li ise, çocuğun MS olma riski %3-5'tir (toplum oranı %0,2'dir).
- Ebeveynlerin her ikisinin de MS'li olması durumunda risk %6-12 civarındadır.
- Araştırmalar gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde atak oranlarının azaldığını ve postpartum dönemin ilk üç ayında arttığını ortaya koymuştur.
- Postpartum dönemdeki atak sıklığı; gebelik öncesi bir yılda veya gebelik sırasında atak geçirme, gebelik başlangıcında yüksek özürülülük düzeyi ile ilişkilidir.
- In vitro fertilizasyon tedavisi [asiste üreme teknolojileri (ART)] hastalık aktivitesini ve atak sıklığını arttırmaktadır. ART, MS atak riskinde 7 kat, manyetik rezonans görüntüleme

(MRG) aktivitesinde 9 kat artışa neden olmaktadır. Bu durum multipl yumurta elde etmek için gonadotropin releasing hormon (GnRH) antagonistlerin tersine agonistleri kullanımında gelişir. Gebelik oluşumu için GnRH agonistlerinden sakınılmalıdır ve işlem sırasında interferon (IFN- $\beta$ ) ve glatiramer asetat (GA) kullanılabilir.

- Uzun dönemde özürülülük, gebelikten etkilenmemektedir.
- Atak oranı ile doğum travması, doğumda uygulanan anestezinin tipi ve dozu, emzirme, uykusuz kalma ya da sosyo-ekonomik faktörler arasında bir korelasyon bulunamamıştır.
- MS hastalarında gebeliğin üçüncü ayından itibaren MRG yapılabilir, zorunlu olmadıkça kontrast madde kullanılmamalıdır. MS'li kadınlarda klinikte olduğu gibi radyolojik olarak da gebelik döneminde MRG aktivitesinin azalabileceği, postpartum dönemde ise artabileceği göz önünde tutulmalıdır.

### Gebelikte Atak Tedavisi

- Gebelik sırasında şiddetli bir atak görülürse, kısa süreli 3-5 gün, 1 g/gün/i.v. metilprednizolon (FDA onay C kategorisinde) tedavisi önerilir.
- İlk üç ayda ağır atak olmadıkça kortikosteroid (KS) kullanılması önerilmemektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde kullanımı daha güvenlidir.
- Pulse steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda plazma değişimi veya immünoadsorbsiyon tedavileri yapılabilir.

### İmmünomodülatör Tedaviler

- İnterferonların (IFN- $\beta$ ) büyük moleküler ebatları plasental bariyeri geçemediğinden gebelikte kullanımında majör etkiler oluşmayacağı bildirilmektedir.
- IFN- $\beta$ 'lerin ya da GA'nın gebelik boyunca kullanımıyla ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda immünomodülatör tedavi (İMT) kullanımına açıkça atfedilebilen malformasyona rastlanmamıştır. Bir çalışma IFN- $\beta$ 'lerin düşük riskini arttırdığına işaret etmiş ancak izleyen diğer çalışmalar bunu desteklememiştir. Birkaç çalışma da IFN- $\beta$ 'lerin düşük doğum tartısı ve boy uzunluğu ile artmış prematüre doğum hızına dikkati çekmiştir. GA'nın gebelikte kullanımına atfedilebilen ciddi bir malformasyon bildirilmemiştir.
- Son yıllarda gebeliğin başlangıcında ya da gebeliği boyunca IFN- $\beta$  ve GA kullanmış hasta verilerine dayanılarak IFN- $\beta$  ve GA kullanırken herhangi bir arınma dönemi olmadan gebeliğin başlamasında sakınca olmadığı bildirilmektedir.
- Hastalara gebeliği boyunca uygun tavsiye immünomodülatör ilaç kullanmamasıdır, ancak gebelik öncesi klinik olarak yüksek aktivitesi olan hastalarda IFN- $\beta$  ve GA'ya devam edilmesi düşünülebilir.

- Natalizumab kullanımı ile de ilk kuşak immünomodülatör ilaçların kullanımında karşılaşılanlara benzer sonuçlar görülmüştür. Gebelikte kullanımı önerilmeyip, gebelikten en az 3 ay önce kesilmelidir. Hasta eğer ilaç kullanırken gebe kaldı ise, ilaç hemen kesilmeli doktoruna başvurulmalıdır.
- Fingolimodun gebelikte kullanımı ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda elde edilen veriler %7,6 fetal malformasyona yol açtığı şeklinde olmuştur. Gebelik kararından en az 2 ay önce ilaç kesilmelidir.
- Teriflunomidin gebelikte kullanımı önerilmez (kategori X). Prensipten önce gebelik kararından en az 2-3 ay önce ilaç kesilmelidir. İlaç hızlı eliminasyon ile uzaklaştırılacak ise kan düzeyi <0,02 µg/mL olana gebe kalınması önerilmez.
- Dimetil fumarate'ın (DMF) gebelikte kullanımı önerilmez. Prensipten önce gebelik kararından en az 1 ay önce ilaç kesilmelidir.
- Alemtuzumab gebelikte önerilmez. Son tedavi döngüsünden 4 ay geçmeden gebe kalınmamalıdır.
- İmmünoşüpresanlar kullanılıyor ise gebelikten en az 6 ay önce ilaç kesilmelidir. Bu grup ilaçlar azatiopürin dışında teratojendir.
- Rituximabın gebelikte kullanımı önerilmez.
- Okrelizumabın gebelikte kullanımı önerilmez.
- Kladrinin ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Ofatumumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Laquinimod ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Daklizumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- İFN'ler, GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, DMF, alemtuzumab, okrelizumab, rituximab ve immünoşüpresanlar gebelik planlandığında kesilmeli, ilacın vücuttan atılımı için uygun süreler beklenmeli daha sonra gebe kalınmalıdır.

## Doğum

- Ciddi duyu bozukluğu ve paralizi varlığında, MS'li gebe kasılmaların başlangıcını hissedemeyebilir ya da doğumun indüksiyonu gerekebilir. Bu nedenle son ay boyunca çok yakından izlenmeli ve mutlaka doğum hastanede gerçekleştirilmelidir.
- Doğum sırasında vakum, forseps vb. ile müdahale ve obstetrik komplikasyonlar (postpartum hemoraji) MS hastalarında normal popülasyondan daha fazla görülür. Düşük doğum tartısı, kısa boy vb. normalden biraz fazladır.
- Doğumun şekli (sezaryen ya da vajinal doğum), atak ve özürülük üzerine etkili değildir.

- Relaps oranı ile doğum travması, doğumda uygulanan anestezinin tipi ve dozu arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

- Hamilelik ve laktasyon döneminde İMT kullanımı konusunda klinik pratikte kullanılan bir kılavuz bulunmamaktadır. Gebe MS'li hastaya tedavi yaklaşımı her hasta özelinde yapılmalıdır.
- MS'li bir kadın gebe kalmadan önce İMT kesilmelidir. Ancak IFN- $\beta$ /GA kullanırken gebe kaldıysa ve gebeliğin devamı isteniyorsa, ilacın kesilmesi kaydı ile abortus gerekmez. Tedaviye (IFN- $\beta$ /GA) devam ancak hamilelikten önce çok aktif hastalığı olan hastalarda düşünülebilir.
- Emzirme döneminde yapılan atak tedavisinde; anne KS verilmeden önce bebeği emzirebilir, KS verilmesinden 4 saat geçtikten sonra ilk sütü sağarak atmalıdır. Sonrasında oluşan sütü emzirebilir.
- Mevcut güvenlik verileri yeterli olmadığından; doğum sonrası erken dönemde İMT başlanması gereken hastalarda emzirmenin bırakılması önerilmektedir. Ancak istisnai durumlarda büyük moleküler ağırlıklarından dolayı, anne sütüne geçmeyen GA ve süte çok az miktarda geçen IFN'lerin emzirme sırasında kullanılmaları muhtemelen güvenlidir.

#### Ekler:

1. İlaçların FDA Kategorileri
2. FDA'nın İlaç Kullanımınınin Fetüs için Oluşturduğu Risk Sınıflaması
3. Gebelikte İMT'lerin Kullanım Önerileri, Fetüs ve Yenidoğanda Oluşturduğu Yan Etkiler.

Ek 1. İlaçların FDA kategorileri					
İnterferonlar	C	Metilprednizolon	C	Mitoksantron	D
Glatiramer asetat	B	Deksametazon	C	Azatiopirin	D
Natalizumab	C	Ocrelizumab	C	Siklofosfamid	D
Fingolimod	C	Rituximab	C	Metotreksat	X
Teriflunomid	X	Alemtuzumab	C	IVIG	C
Dimetil fumarat	C	Cladribine	D		

**Ek 2. FDA'nın ilaç kullanımının fetüs için oluşturduğu risk sınıflaması**

**Kategori A:** İlaç kullanımını kontrollü çalışmalarla fetüs için risk olduğu gösterilmemiştir.

**Kategori B:** Kontrollü bir çalışma bulunmamasına rağmen hayvan çalışmalarında belirlenmiş bir fetal risk yoktur.

**Kategori C:** Hayvanlar çalışmalarında fetüs üzerinde teratojenik ya da embriyosidal etki gösterilmiştir ve gebe kadınlarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sağlanacak yarar beklenen yan etkilerden daha yüksek olduğu durumlarda kullanılabilir.

**Kategori D:** Fötal riske ait kanıt bulunmaktadır, ancak bu riske rağmen sağlanacak yarar nedeni ile (yaşamı tehdit eden veya daha güvenli bir ilacın etkisiz olduğu durumlarda) gebe kadınlarda kullanım kabul edilebilir.

**Kategori X:** Hem hayvanlardan hem de insanlardan elde edilen tecrübeler sonucunda fetal anomaliler gösterilmiştir. Gebelerde kullanım kontrendikedir.

**Ek 3. Gebelikte İMT'lerin kullanım önerileri, fetus ve yenidoğanda oluşturduğu yan etkiler**

İMT	Avrupa Önerisi (EMA)	Amerika Önerisi (FDA)	Fetusta veya Yenidoğanda Riskler
İnterferon	Mutlak kontrendikasyon yok, hastaya olan riskleri ve faydaları tartışmalı	Gebelik kategorisi C: Hamilelikte riskleri ve faydaları dikkate alınır	Düşük doğum tartısı, daha kısa doğum uzunluğu ve erken doğum riski artmaktadır. Bununla birlikte, hasta kayıtlarından elde edilen veriler erken gebelikte IFN-β'ye maruz kalmanın gebelik sonuçları üzerinde ciddi olumsuz etkiye sahip olmadığını, abortif veya teratojenik riske artış olmadığını göstermektedir Anne sütüne az miktarda geçmektedir
Glatiramer Asetat	Gebelikte kontrendikedir. Emzirme sırasında riskleri ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır	Gebelik kategorisi B: "Sadece açıkça ihtiyaç duyulduğunda" kullanın. Emzirme sırasında dikkatli kullanın	Malformasyon riskinde artma, spontan abortus, erken doğum veya düşük doğum tartısı bildirilmemiştir. Son zamanlarda az sayıda ve non-spesifik doğum kusurları (örneğin; Trizomi 21, kalp hastalığı, ayak anomalileri, gelişimsel kalça displazisi) bildirilmiştir. Glatiramer asetatin insan sütüne geçmediği düşünülmektedir. Emzirmeye ilişkin yayınlanmış bir veri yoktur

Teriflunamid	Gebelikte kontrendikedir. Hastalar tedavi sırasında emzirmemelidir	Gebelik kategorisi X: Kontrendikedir. Hastalar tedavi sırasında emzirmemelidir	Gebellerdeki veriler sınırlıdır. Anne sütüne geçer fakat bebekteki etkisi bilinmemektedir
Dimetil Fumarat	Gebelikte önerilmez. Emzirme sırasında kullanmak için riskleri ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır	Gebelik kategorisi C: Hamilelikte riskleri ve faydaları göz önünde bulundurun. Emzirme sırasında dikkatli kullanın	Gebelikte kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir
Natalizumab	Gebelik gelişirse kesilmelidir. Tedavi sırasında hastalar emzirmemelidir	Gebelik kategorisi C: hamilelikte riskleri ve faydaları dikkate alın. Emzirme sırasında riskler bilinmemektedir	Natalizumab ile ilgili bildirilmiş anomaliler; sağ femur yokluğu, burun anomalisi, böbrek kistik displazisi, holoprosensefali, atriyal şant, hipospadias, kolposefali, hidrosefali, korpus kallosumun parsiyel agenezisi, hidronefroz, polidaktili, Fallot tetralojisi, tortikollis, triküspit kapak atrezisi, ventriküler septal defektir. Geçici hafif veya orta şiddete trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Süte geçer fakat bebekteki etkisi bilinmemektedir
Alemtuzumab	Gebelikte önerilmez. Hastalar tedavi sırasında veya tedaviden 4 ay sonrasına kadar emzirmemelidir	Gebelik kategorisi C: Gebelikte riskleri ve faydaları dikkate alın. Emzirme sırasında kontrendikedir	Gebelikte kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir
Fingolimod	Gebelik sırasında kontrendikedir. Emzirme sırasında kontrendikedir	Gebelik kategorisi C: Gebelikte riskleri ve faydaları dikkate alın. Emzirme sırasında kontrendikedir	Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Anne sütüne geçer fakat bebekteki etkisi bilinmemektedir



Mitoxantrone	Gebelikte kontrendikedir. Tedaviden en az 6 ay sonrasına kadar gebelikten kaçının. Tedavi sırasında veya tedaviden sonraki ay emzirilmemelidir	Gebelik kategorisi D: Her dozdan önce hamilelik testi yapılmalıdır. Gebelik oluşması durumunda fetal riskler tartışılmalıdır. Emzirme sırasında kontrendikedir	Gebeler ile ilgili sınırlı veri vardır. Anne sütüne geçer, son ilaç alımından sonra 1 aya kadar tespit edilebilir, bebekteki etkisi bilinmemektedir
--------------	--	--	---

## Kaynaklar

1. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016;2016:1034912.
2. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016;2016:6527458.
3. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-802.
4. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015;29:207-20.
5. Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Miller R, Rudick RA. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990;47:738-42.
6. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807-11.
7. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124:1157-68.
8. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
9. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72:682-94.
10. Coyle PK, Johnson K, Pardo L, Stark Y. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Neurology* 2003;60:60.
11. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:198-210.
12. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin. Drug Saf* 2014;13:1565-8.
13. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:623-7.
14. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:51-4.
15. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, Garmyn M, De Keyser J. Sunlight exposure and sun sensitivity associated with disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:451-9.
16. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling in MS: a guide for healthcare professionals. *Int MS J* 2003;10:67.
17. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:3-9.

18. Fragoşo YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:154-9.
19. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012;12:124.
20. Hakim-Elahi E. Contraception for the disabled. *Female Patient* 1991;16:19-20.
21. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011;17:958-63.
22. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:247-53.
23. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol* 2013;260:1202-14.
24. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82:674-80.
25. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1308-11.
26. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother* 2013;13:251-60.
27. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:796-802.
28. Niebyl JR. Nonanesthetics drugs during pregnancy and lactation. In: Chesnut DH (ed). *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. St.Louis: Mosby, 1994:229-40.
29. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early postpartum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14:1216-21.
30. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
31. Pasto L, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis postpartum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol* 2012;12:165.
32. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008;255:1250-3.
33. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-6.
34. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care* 2018;20:9-14.
35. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016;22:801-9.
36. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296-9.
37. Vaughn C, Bushra A, Kolb C, Weinstock-Guttman B. An Update on the Use of Disease-Modifying Therapy in Pregnant Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2018;32:161-78
38. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
39. Waubant E, Sadovnick AD. Interferon beta babies. *Neurology* 2005;65:788-9.

# ÇOCUKLUK ve ADÖLESAN MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ İLKELERİ

Dr. Aylin Akçali, Dr. Gülnur Uzuner, Dr. Egemen İdiman

## Çocukluk Çağı Multipl Sklerozda Tanı

Tüm multipl skleroz (MS) olgularının %3-5'i çocukluk çağında başlar. On yaşından önce başlayan olguların sayısı azdır ve başlangıç yaşı 15 yaş civarında pik yapar. Aynı şekilde puberta öncesi kız erkek oranı 1:1 iken, puberta sonrasında 3:1 olduğu görülür.

Çocukluk çağı MS olgularının çoğunluğunu yüksek atak sıklığı ile seyreden relapsing-remitting MS tipi oluşturur. İlk 10 yıllık süreçte genellikle özürüllük fazla ilerlemez ve EDSS skorları 0 ile 3 arasında seyreder.

Uluslararası tanı kriterleri (McDonald kriterleri) 2017 de yeniden revize edilmiştir. Tanı aşamasında "yaşın" dikkate alınması konusunda uyarılar da bulunmaktadır:

1. On bir yaşından önce MS tanısında hastalığın ataklarla seyrettiğinin mutlaka kanıtlanması gerekir.
2. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) kliniği ile gelen bir hastada McDonald kriterlerine göre tanı koymak uygun olmayacaktır. Bu olgularda daha sonraki ADEM dışı atakların veya yeni takip manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) MS tipik lezyon artışının gözlenmesi beklenmelidir.
3. ADEM tablosunu takiben optik nörit, tekrarlayan optik nörit veya Aquaporin 4 antikörünün saptanmadığı optik nörit ve spinal kord tutulumunun beraber olduğu olgularda, anti myelin oligodendrosit glikoproteininin (MOG) incelenmesi gerekir.

Beyin omurilik sıvısı çocukluk çağı MS tanısında çok önemli bir testtir, özellikle enfeksiyonların dışlanması açısından yapılmalıdır. NMO-IgG ve MOG-antikör tayini çocukluk çağı demiyelinizan hastalıklarının tanısında büyük önem taşımaktadır.

Çocukluk çağı MS olgularının erken nörodejeneratif seyri hastalık tedavisinde daha güçlü ve hızlı davranılmasını gerektirir. İlk MRG'de fazla lezyon olmaması hastalığın seyri açısından güvenilir bir veri değildir. Pediatrik MS grubunda serebellar ve beyin sapı tutulumu daha ön plandadır. Hatta NMO'da görüldüğü gibi uzun segment spinal kord lezyonları da olabilir. Çocuklar hafif bulanık görmeyi veya duyuşal semptomları fark

etmeyebilir, ebeveynlerine iletmeyebilirler. Çocukluk çağı MS olgularının %30-50'sinde kognitif etkilenmenin varolduğu ve özellikle görsel hafıza, yürütücü işlev ve sosyal kognisyonun etkilendiği bilinmektedir. Bu yüzden hastaların sıkı takibi çok önemlidir. Hiç bir hastalık aktivitesinin olmaması kavramı olan "NEDA kavramı" bu hasta grubu için de geçerli hedef olmaktadır. Ancak çocukluk çağında daha çok dikkat edilmesi gereken bu tedavilerin güvenilirliği, kısa ve uzun dönemde getireceği risklerdir. Pediatrik yaş grubunun güvenlik içeriği erişkin yaş grubundaki gibi sistemik enfeksiyonları, fırsatçı MSS enfeksiyonları, malignite ve end-organ toksisitesini yanı sıra timik maturasyon üzerine olan potansiyel etkileri, halen gelişmekte ve olgunlaşmakta olan nöral ağın üzerine olan beklenmedik negatif etkileri, gelecekteki fertilitate üzerine olan etkileri gibi birçok farklı alanların da göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Faz-4 çalışma verileri ve gerçek yaşam verileri çocukluk çağı MS'lerde de hastalık üzerine etkinlik ve riskler açısından oldukça önemli olacaktır.

### **Akut Atak Tedavisi**

20-30 mg/kg/gün metilprednisolon (maksimum 1000 mg/gün), 3-5 gün süre ile verilebilir. Klinik bulgular tamamen düzelmez ise oral prednisolon 1 mg/kg/gün başlanıp azaltılarak 10-14 günde kesilebilir. Tüm bunlara rağmen ağır semptomlar devamlılık gösteriyor ise yukardaki uygulamalara ek olarak intravenöz immünooglobulin (IVIg), plazmaferez yapılabilir.

Tipik MS ataklarında IVIG'nin kanıtlanmış etkinliği bulunmamaktadır ancak diğer santral sinir sistemi enflamatuvar demiyelinizan durumlarda olduğu gibi (ADEM, MOG otoimmünitesi) IVIG tedavide etkisi olabilir. Ciddi ataklarda günaşırı uygulanan toplam 5-7 seans plazmaferez uygulaması önerilebilir.

### **Çocukluk Çağı MS için Onaylanmış İmmünomodülatör Tedaviler**

#### **Glatiramer Asetat**

Yan etkileri: Hipersensitivite reaksiyonu, enjeksiyonları tolere edememek.

#### **IFN-β**

Yan Etkileri: Hepatik enzimlerde artış, lökopeni, enjeksiyonları tolere edememek, nötralizan antikor gelişimi.

#### **Fingolimod**

Fingolimod Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 10 yaş ve üzerindeki çocuk ve adolesan MS hasta grubu için FDA onayı alan ilk oral ilaçtır (Mayıs 2018). Yan etkileri erişkin yaş hastalarla benzerdir. En sık yan etkileri başağrısı, karaciğer enzimlerinde artış,

diyare, öksürük, grip benzeri sendrom, sinüzit, sırt ağrısı, karın ve ekstremitte ağrısıdır. IFN- $\beta$  1a tedavisi ile karşılaştırıldığında, atak oranında, MRG'de yeni lezyon sayısında, beyin atrofisinde ve dizabilite progresyonunda belirgin azalma saptandı. PARADIGMS çalışmasında 24. ayında sonunda Fingolimod alan grubun %86'sı hala ataksız izlenirken, IFN- $\beta$  1a grubunda bu oran %46'dı. Fingolimod erişkin yaş grubunda uygulandığı gibi uygulanmalıdır.

### **Çocukluk Çağı MS için Henüz Onaylanmamış Tedaviler**

**Dimetil fumarat (DMF):** Retrospektif ve open-label çalışmada DMF 1. basamak tedavilerinde %38 oranında tercih edilmiş, ilaç genel olarak iyi tolere edilmiş, yan etkiler erişkinlere benzer izlenmiştir. DMF yıllık atak riskinde %89 azalmaya neden olmuştur. Hastaların %23'ü ilacı tolere edemeyerek bırakmıştır. FOCUS çalışması 22 hasta ile başlayıp 12 hasta ile sonlanmıştır. Yan etki profili ve MRG'de yeni/genişleyen T2 lezyon sayısı üzerine olan etkinliği erişkin çalışma sonuçları ile benzerdir. CONNECT (DMF ile INF- $\beta$  1a) çalışması ise devam etmektedir.

**Teriflunomid:** Teriflunomidin plasebo kontrollü çalışması, hasta alımı tamamlanmış henüz sonuçlar yayınlanmamıştır.

**Azatioprin:** Doz; 1-2 mg/kg/gün veya daha düşük dozda kullanılabilir. Pediatrik MS'de endikasyon dışı olarak ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Hematolojik, karaciğer ve gastrointestinal sistem (GİS) anormallikleri bildirilmiştir.

**Metotreksat:** Pediatrik MS'de kullanımı nadirdir.

**Mitoksantron:** Yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

**Siklofosfamid:** Sekonder progresif MS'te önerilmektedir. Doz; 600-1000 mg/m<sup>2</sup>. Retrospektif çalışmalarda siklofosfamid kullanılan hastalarda atak sıklığında azalma izlenmiştir. Dizabilite artışı gözlenmemiştir. En sık yan etkileri; GİS yan etkileri, lenfopeni, anemi, alopesidir. Daha nadir amenore, infertilite, osteoporoz ve mesane kanseri de bildirilmiştir.

**Natalizumab:** 3-5 mg/kg, ayda 1 kez kullanımı konusunda olgu bildirimleri vardır. Prospektif çalışmalarda etkin ve güvenilir bulunmuştur. Önemli yan etki bildirilmemiştir. En önemli yan etkisi olan progresif multifokal lökoensefalopati, natalizumab kullanan pediatrik MS'li hastalarda bildirilmemiştir. Bu yaş grubunda JCV pozitifliğinin erişkinlere göre daha düşük olması (erişkinlerde %60, çocuklarda %33) nedenlerden birisi olarak düşünülmektedir. Natalizumab 18 yaş altında henüz FDA veya Avrupa İlaç Ajansı onayı almamıştır.

**Rituximab:** Doz; 500-1000 mg'dir. Retrospektif çalışmalarda, ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu, ciddi bir yan etki görülmediği ve yaklaşık 24. ayda ataksız seyrettikleri bildirilmiştir.

Çocuklarda okrelizumab, kladrinin, laquinimod ve alemtuzumab kullanımı konusundaki veriler henüz yeterli değildir.

## Kaynaklar

1. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:436-45.
2. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:54-9.
3. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:81.
4. Hacohen Y, Absoud M, Woodhall M, et al. Autoantibody biomarkers in childhood-acquired demyelinating syndromes: results from a national surveillance cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:456-61.
5. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:116-27.
6. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016;87:103-9.
7. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics* 2016:138.
8. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261-7.
9. Aubert-Broche B, Fonov V, Ghassemi R, et al. Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2011;58:409-15.
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
11. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. PARADIGMS: A randomised double-blind study of Fingolimod versus interferon beta 1a in paediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:976-1023.
12. Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N, et al. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2749-63.
13. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):103-9.
14. Kaya D, İdman E, Ozakbaş S. Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Diseases in Childhood: Clinical and Paraclinical Profiles in 133 Patients. *Autoimmune Dis* 2012;2012:957802.
15. Kurne A, Oguz KK, Oz AA, et al. Magnetic resonance imaging at first episode in pediatric multiple sclerosis retrospective evaluation according to KIDMUS and lesion dissemination in space criteria. *Brain Dev* 2010;32:487-94.

# MULTİPL SKLEROZ SÜRECİNDE İZLENEN SEMPTOMLAR ve TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Eda Derle, Dr. Nevzat Uzuner, Dr. Sibel Canbaz Kabay, Dr. Aslı Tuncer

## Giriş

### Kognitif Disfonksiyon

Multipl sklerozlu bireylerde kognitif bozulma %40-70 arasında bildirilmektedir. Yaşla beraber yıllık olarak beyin hacminde kayıp ortaya çıkmakta, ancak MS'li bireylerde sağlıklı bireylere göre yıllık kayıp oranları daha fazladır. Progresif seyirli hastalarda ataklı seyirli olan hastalara göre kognitif bozulma daha belirgindir. Özellikle epizodik bellek ve işlem hızında bozukluk ön plandadır, yürütücü işlevler, kelime akıcılığı ve görsel-uzaysal algı bozukluğu diğer bozulan modalitelerdir. Aynı anda birden fazla görevin yapılmasında zorluk yaşanmakta (örneğin; konuşurken yemek yapmak, gürültülü ortamda çalışmak gibi), özellikle sorgulanmazsa standart değerlendirmelerde bu durum gözden kaçabilmektedir.

### Yaklaşım Önerileri;

- İlk muayeneden itibaren her muayenede kognitif bozulma yönünden hastalar ve hasta yakınları sorgulanmalı,
- Kognitif kötüleşme hastalık aktivasyonu parametresi olarak değerlendirilmeli,
- Kognitif değerlendirmede standardize testler kullanılmalı (sayı sembol testi, kısa vizüospasyal hafıza testi, verbal öğrenme testleri, MS için uluslararası kısa kognitif değerlendirme gibi),
- Kognitif rezervi iyi olan bireylerde kaybın daha az ve daha geç ortaya çıktığı düşünülmektedir, bu nedenle bireyler kognitif bozulma olmasa bile rezervlerini geliştirmek amacıyla entelektüel faaliyetleri artırmaya yönelik desteklenmeli (okuma, hobiler, eğitim vb.),
- Hastalar yorgunluk ve depresyon yönünden değerlendirilmeli,
- Tedavide kognitif rehabilitasyon programları faydalı olabilir,
- Düzenli egzersiz yapmak ve sigarayı bırakmanın kognitif bozukluğu azalttığı düşünülmektedir,

- MS'de kognitif bozukluk tedavisinde onay almış bir ilaç bulunmamakla beraber demans tedavisinde kullanılan rivastigmin, donepezil ve memantin ile yapılmış çalışmalar mevcuttur, sonuçları tartışmalıdır. Bu tedavilerin MS'li kişilerde kullanım dozları genel popülasyonda demans tedavisinde kullanım şekli gibidir,
- Hastalık modifiye edici ajanların kognitif bozulma üzerine olumlu etkileri bildirilmekle birlikte, tedaviyi yönlendirebilecek bir veri henüz sağlanmamıştır.

### **Psikiyatrik Bozukluklar**

Psikiyatrik hastalıklar (depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, şizofreni vb.) MS'li kişilerde popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Kadın hastalarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir. Buna ek olarak MS'li kişilerin %1'inde hastalığın ilk ortaya çıkışı psikiyatrik belirtilerle olabilmektedir. Psikiyatrik bozuklukların varlığı hastalarda fonksiyonel kötüleşme, ilaca uyumda azalma ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle bu süreçlerin tanınması ve tedavisi önem taşımaktadır.

### **Depresyon**

- Hastalarda depresif belirtiler hastalığa ait diğer belirtiler ile örtüşebilmektedir (ağrı, yorgunluk, kognitif bozulma gibi),
- Hastalar özkıyım riski açısından iyi değerlendirilmelidir,
- Tanısal olarak yapılandırılmış görüşme ya da standardize ölçekler kullanılabilir,
- Mevcut kullanılan hastalık modifiye edici ajanların ve immünoşüpresanların depresyon üzerine etkileri belirsizdir,
- Fiziksel aktivitenin duygudurum üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir,
- Psikoterapi süreci hastaların baş etme becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir (grup terapi, kognitif davranışçı terapiler gibi),
- Farmakolojik tedavi yaklaşımı genel popülasyonda olduğu gibidir (trisiklik antidepresanlar, SSRI, SNRI vb.).

### **Anksiyete Bozuklukları**

- Sosyal desteği düşük olan bireylerde görülme sıklığı daha fazladır.
- Psikoterapi tedavi sürecinde faydalı olabilir.
- Farmakolojik tedavi yaklaşımı genel popülasyondaki gibidir.

### **Bipolar Bozukluk**

- Depresif, manik ve hipomanik süreçlerin dönüşümlü olarak gözleendiği duygudurum bozukluğudur.



- İlaçlara bağlı manik epizod tetiklenebilmektedir (streoid, antidepresanlar gibi).
- Farmakolojik tedavi yaklaşımı genel popülasyondaki gibidir.

### **Psikoz**

- Steroid ile indüklenebileceği akılda tutulmalıdır.
- Farmakolojik tedavi yaklaşımı genel popülasyondaki gibidir.

### **Psödobulber Affekt**

- Uygunsuz ağlama ve gülmeler ile karakterize psödobulber affekt MS'li kişilerin %10'unda ve daha sıklıkla hastalığın progresif evresinde görülmektedir.
- Tedavide SSRI, trisiklik antidepresanlar, dekstrometorfan, SNRI kullanılabilir.

### **Yorgunluk**

Hasta ya da birinci derecede yakını tarafından tanımlanan, her gün yapılan günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesini engelleyen fiziksel ve/veya mental enerji yitimidir. Multipl skleroz sürecinde altı haftadan daha uzun süren ve günün yarısından daha fazlasında izlenen yorgunluk anlamlı olarak kabul edilmiştir. Fiziksel ve/veya mental içeriği olabilen sübjektif bir tanımlamadır. Hastalar tarafından "azalmış enerji hissi, yorgunluk, sürekli aktivite sırasında motor kuvvetsizlik, konsantre olmak ve kalmakta zorluk" gibi farklı şekillerde tanımlanabilir.

### **Özellikleri**

- Gün ortasında belirginleşen ve akşamüstü döneminde daha da ağır hale gelen yorgunluk,
- Bu yorgunluğun şiddeti fiziksel/mental aktivasyon yükü ile paralellik göstermemektedir,
- Stres ile tetiklenir, dinlenme dönemleri ile azalabilir,
- Isı artışı ile kötüleşir,
- Günlük yaşam aktiviteleri üzerinde sınırlayıcı etkisi çok belirgindir,
- Normal yorgunluğa göre daha şiddetlidir,
- Hasta sabah uyanığında ve henüz aktivasyona başlamadan bile yorgunluk tanımlayabilir.

### **Yaklaşım Önerileri**

- Fark edilmeli ve önem verilmeli,
- Multidisipliner yaklaşım uygulanmalı (medikal tedavi-fizik tedavi),

- Kişiyə bağlı çözümler önerileri sunulmalı (her hastanın aile içi dinamikleri, ekonomik durumu, destek ihtiyacı/fırsatları, iş yeri şartları, kişisel tercihleri, fonksiyonelliği farklı).

### **Ayırıcı Tanı**

Ancak yorgunluk yakınması olan bir MS hastasında;

- Yeni atak,
- Enfeksiyon varlığı (özellikle idrar yolu enfeksiyonu),
- Sürekli sıcak ile karşılaşım,
- İlaç yan etkisi (interferonlar, antispastik ajanlar, trisiklik antidepresan ajanlar, benzodiazepin ve antikonvülzanlar),
- Diğer yorgunluk sebepleri (tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, biyokimya, idrar tetkik ve kültürü),
- Depresyon varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.

### **Tedavi Yaklaşımları**

#### **Bilişsel Davranışsal Tedavi**

- Psikolojik destek öncelikli olarak düşünülmelidir ve hastanın psikolojik destek alması sağlanmalıdır.

#### **Günlük Yaşam Önerileri**

- "Gerçek" dinlenme araları verilmesi,
- Uygun ve düzenli uyku,
- Enerji koruma teknikleri ile enerjinin biriktirilmesi ve iş basitleştirme teknikleri,
- Sigara alışkanlığının bırakılması,
- Sağlıklı-doğru planlanmış beslenme.

#### **Fizik Tedavi Önerileri**

- Kas kuvvetinin artırılması (kas kuvvet eğitimi ile),
- Kas endüransının artırılması (tekrarlı hareketle yorulmanın geciktirilmesi),
- Aerobik egzersizler.

## Medikal Tedavi

### Amantadin

- İnfluenza A virüs replikasyonunu inhibe eden bir antiviral ajandır,
  - 1985 yılında influenza profilaksisi alan bir MS hastasında yorgunluğu sınırlayıcı etkisi saptanmıştır,
  - 100 mg/gün ile başlanarak artırılabilir (x2, x3),
  - Uzun etkili formlarının (tek doz yatarken) yürüme mesafesini arttırmada daha etkin olduğu bildirilmektedir,
  - Yanıt dört hafta içinde başlamaktadır,
  - Sistemik yan etkiler daha çok gastrointestinal sistem ile ilişkilidir,
  - Santral sinir sistemi yan etkileri: Baş dönmesi, sinirlilik hali, ajitasyon, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk, nöbet eşliğinde düşme, görsel sanrılar,
- \* Kontraendike olduğu durumlar: Psikoz varlığı, deliryum, epilepsi, glokom.

### Modafinil

- Gün içi aşırı uykululuk sendromu tedavisinde yeri olan, santral sinir sisteminde pek çok nörotransmitter üzerinde etkili olan bir ajandır. Pek çok monoaminin salınımını stimüle eder, hipotalamik histamin düzeylerini artırır,
  - Amfetaminden farklı olarak uyanıklığı indüklerken davranışsal taşkınlık ya da rebound aşırı uykululuk gibi yan etkilere yol açmamaktadır,
  - Her sabah 50 mg ile başlayarak 100 mg sabah ve 100 mg erken öğleden sonra olacak şekilde 300-400 mg/gün dozuna artırılabilir,
  - Yan etkiler: Uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, sinirlilik hali, iştahsızlık, dermatolojik yan etkiler.
- \* Hamilelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### Diğer Tedaviler

- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, sertralin vb.),
- Asetil L-karnitin,
- Metilfenidat,
- Dekstroamfetamin,
- Aspirin,

- Fampridin (kısa ve uzun etkili formları),
- Metilfenidat, modafinil ve amantadin'in karşılaştırmalı çalışma sonuçları yararlı bilgiler sağlayabilir.

### **Ağrı Sendromları**

"Ağrı" sıklıkla multiple skleroz hastalarına eşlik eder. Akut ağrılar migren baş ağrısı, trigeminal nevralji, Lhermitte belirtisi ve distonik spazmlar şeklindedir. Lhermitte belirtisi ve ağrılı spazmlar özellikle arka kordonun demiyelinize olmasından kaynaklanmaktadır.

### **Tedavi Yaklaşımı**

MS hastalarında migren ataklarının tedavisinde triptan kullanımı öncelikli olabilir, aşırı ilaç kullanımına dikkat edilmeli ve koruyucu tedavide verilen ilaçlar dikkatle takip edilmelidir. Trigeminal nevraljide tıbbi tedavi (karbamazepin, okskarbamazepin, lamotrijin, baklofen, gabapentin ve pregabalin) veya doğrudan cerrahi tercih edilebilir. Lhermitte's fenomeni genellikle aylar içerisinde kendiliğinden kaybolur, bu nedenle uzun süreli tedavi gerekmez. Spazmlar için antispazmodikler kullanılabilir.

"Kronik ağrılar" santral nöropatik ağrı, spastisite ilişkili ağrılar ve kompleks bölgesel ağrı sendromu şeklinde tanımlanabilir. Ekstremitte ağrılarının kaynağı olarak çoklu lezyonların spinotalamokortikal yolu bloke ettiği ve talamus veya kortikal duyu merkezlerine duyunun ulaşamaması nedeni ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, opioid narkotik analjezikler, trisiklik antidepresanlar kullanılabilir. Sinir blokajı uygulamaları denenebilir. Transkraniyal doğru akım uyarısı ile nöropatik ağrının modülasyonu denenmekte ancak önermek için yeterli çalışma yoktur. Ayrıca, nöropatik ağrı için botulinum toksin ile yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Kannabinoid tabanlı tedavinin henüz ağrılı spazmların, nöropatik ağrının ve her türlü kronik ağrının tedavisinde yer alması için güvenilir kanıtlar yoktur. Düşük doz Naltreksone (mu-opioid reseptör antagonisti) uygulaması ile kronik ağrı tedavisinde ümit verici gelişmeler olmasına karşın, bu konuda yapılan çalışmalar da henüz yeterli değildir.

Sağlıklı beslenme, egzersiz, sosyal aktivitelere katılım ve her türlü eğitim aktiviteleri ağrı tedavisinde olumlu etki yaratmakla beraber bu konuda kanıta dayalı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Paroksizmal Belirtiler**

Paroksizmal belirtiler motor ya da duyuusal belirtiler olup, saniyeler ya da dakikalar süren genellikle stereotipi gösteren ve gün içinde defalarca olabilen, atak tanımına uymayan belirtilerdir,

### **Lhermitte Belirtisi**

- Kişinin boynunu fleksiyona getirmesi ile ortaya çıkan elektrik çarpması benzeri duyuşal belirtidir.
- Servikal kordu etkileyen patolojilerde görülebilir, MS'e spesifik değildir.
- Spesifik tedavi gerekli değildir.

### **Uthoff Fenomeni**

- MS'li kişilerde egzersizle birlikte görmede bulanıklaşma olarak tanımlanmıştır,
- Emosyonel durum, ısı, sigara gibi faktörlerle de tetiklenebilir,
- Diğer semptomlarda da benzer fenomen ortaya çıkabilir (parestezi, çift görme gibi),
- Tedavi olarak egzersiz öncesi ve sırasında vücut ısısını düşürmeye yönelik yaklaşımlar önerilmektedir.

### **Tonik Spazm**

- Kısa süreli, genellikle ağrılı istemsiz kasılmalarıdır,
- Hareket, hiperventilasyon ve diğer uyarılar ile tetiklenebilir,
- Tedavide karbamazepin, fenitoin, gabapentin denenebilir.

### **Epilepsi**

- Popülasyona göre görülme oranı MS'li kişilerde artmıştır. Prevelansı %6'lara varan oranda bildirilmektedir,
- Tüm nöbet tipleri görülebilmektedir,
- Farmakolojik tedavi yaklaşımı genel popülasyondaki gibidir.

### **Paroksizmal Dizartri ve Ataksi**

- Kısa süreli konuşma bozukluğu ve sıklıkla buna eşlik eden ekstremitelerde beceriksizlik, sersemlik ve dengesilik ile karakterize stereotipik ataklardır,
- Sıklıkla serebello-talomo-kortikal yolları etkileyen orta beyin lezyonları ile ilişkilendirilmiştir,
- Tedavide karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, lamotrijin kullanılabilmektedir.

### **Diğer**

- Paroksizmal kaşıntı,

- Disfaji,
- Paroksizmal diplopi,
- Akinezi.

### **Spastisite**

Germe refleksindeki hipereksitabiliteye bağılı olarak ortaya çıkan kas tonus artışı olarak tanımlanabilir. Tonik germe reflekslerinde hıza bağılı bir artış olup günlük nöroloji uygulamasında rijidite ile ayrımı önemlidir. Spastisiteye genellikle üst motor nöron sendromu bulguları eşlik etmektedir. Şiddetli stres, yorgunluk, enfeksiyon varlığı, soğuk ile artış gösterebilir.

### **Özellikler**

- Hastalığın her döneminde karşımıza çıkabilir,
- Enfeksiyonlar, dekübit ülserlerinin oluşumu, nöropatik ağrı varlığı, farklı ilaç kullanımları (immünomodülatör, antidepresan ilaçlar) gibi pek çok faktör kalıcı spastisiteyi artırır, bu nedenle öncelikle bu nedenlerin çözülmesi gereklidir,
- Tedaviye başlamadan önce "Spastisite tedavi edilmeli mi?" sorusu mutlaka sorulmalıdır. Bu noktada spastisitenin hastanın fonksiyonelliğine katkısı önem taşımaktadır,
- Ambülasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılması yorgunluğu artırabilir, ekstansör kas tonusu azaltılır ise sık düşmeler olabilir,
- Ambülasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini artırmak, bakımı kolaylaştırmak temel amaç olduğu için spastisite tedavi edilmelidir,
- Değerlendirme: Ashworth skalası, Modifiye Ashworth skalası ile yapılır.

### **Tedavi**

Spastisitenin tedavisinde non-farmakolojik ve non-invazif tedavi yöntemleri birinci ya da bazı durumlarda medikal tedaviyle beraber uygulanabilmektedir.

Spastisitenin azaltılmasına yönelik olarak pratik ve sık kullanılan yöntemler arasında egzersiz (germe, kuvvetlendirme egzersizleri), hidroterapi yöntemleri (soğuk uygulamalar), manuel terapi yöntemleri (spastik kasi ve tendonunu rahatlatıcı masajlar), elektroterapi yöntemleri [Nöromüsküler Elektrik Stimülasyonu (NMES), Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS), Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu (FES), Biofeedback] yanında şok dalga tedavileri, vibrasyon, ortezleme, bantlama yöntemleri, pozisyonlama, vücut farkındalığı eğitimleri, duyu bütünlüğü tedavileri, nörolojik tedavi yöntemleri, vestibüler stimülasyon ve hippoterapi uygulamaları sayılabilir. Güncel olarak sanal gerçeklik ve robotik rehabilitasyon gibi yöntemler de geliştirilmektedir ve çeşitli

kliriklerde uygulanmaktadır. Bu tedavilerin amacı; antispastik pozisyonu sağlamak (ortezleme, pozisyonlama), spastik kasla antispastik kasın kuvvet dengesizliğinin ortadan kaldırılması (spastik kası germe, spastik kası gevşetme, antispastik kası kuvvetlendirme), ısı uygulamaları ile spastisitenin inhibe edilmesi (soğuk uygulamalar, nötral sıcaklık uygulamaları) ve vestibüler stimülasyon ile spastisite inhibisyonudur. Germe egzersizleri yanı sıra elektriksel stimülasyon ve kriyoterapi uygulamaları da mevcuttur. TENS, FES ve NMES spastisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Doğru şartlarda uygulanan soğuk agonist ve antagonist kaslar üzerinden etki ederek spastisiteyi azaltabileceği gösterilmiştir. Ancak etki kısa süreli olmaktadır. Vibrasyon uygulamaları uygulandığı kasın kasılmasını sağlayarak antagonist kasın relaksasyonuna neden olmaktadır. Spastisitede etkili olduğu bilinmektedir.

### **Medikal Tedavi**

Eğer önleyici yöntemler yetersiz kalırsa medikal tedavi başlanabilir.

#### **Baklofen (Lioresal, 10 mg, tablet)**

Gamma aminobütirik asit (GABA)<sub>B</sub> agonistidir. Presinaptik terminallerden kalsiyum girişini inhibe eder ve eksitatuvar nörotransmitter salınımını baskılar. Mono ve polisynaptik refleksi inhibe eder.

**Kullanım Şekli:** Yarım ya da 1 tablet/gün ile başlayarak ve yavaş artırım yapılarak doz 80 mg/gün olacak şekilde artırılabilir.

**Kullanırken dikkat edilen noktalar:** Yaşlı, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan bireylerde doz sınırlandırılmalı, hızlı doz azaltımına gidilmemeli, inme hastaları, psikoz varlığı, epilepsi hastalarında doz artımı daha yavaş ve dikkatli yapılmalıdır.

**Yan etkiler:** Kabızlık, bulantı, paresteziler, baş ağrısı, uykululuk hali.

Kötüye kullanım ya da hızlı kesimi epileptik nöbet, konfüzyon, ajitasyon, kardiyovasküler instabilite ve hipotermiye neden olabilir.

\* Gebelikte C kategorisinde kullanımı önerilmemektedir, anne sütüne az miktarlarda geçtiği ancak yan etki oluşturmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle emzirirken kullanımı güvenlidir.

#### **Tizanidin HCl (Sirdalud 2 mg-Sirdalud MR 6 mg)**

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir. Motor nöronların presinaptik inhibisyonunu artırarak spastisiteyi azaltır.

**Kullanım Şekli:** 2 mg/gün ile başlanarak 36 mg/gün'e kadar çıkılabilir.

**Yan etkiler:** Ağız kuruluğu, baş dönmesi, uykululuk hali, yorgunluk hissi, karaciğer enzimlerinde bozulma, hipotansiyon, flebit, hepatit, gastrointestinal kanama.

Oral kontraseptif kullananlarda, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği varlığında, kronik karaciğer/böbrek hastalığında doz artımı yavaş ve dikkatli yapılmalıdır.

\* Gebelikte kullanım C kategorisinde olup, emzirme sırasında güvenilirlik kesinleşmemiştir.

### **Klonazepam (Rivotril 2 mg'lık tablet, 2,5 mg/mL damla formu)**

Benzodiazepin grubuna ait bir ilaçtır. GABA'nın postsinaptik etkilerini artırır ve presinaptik inhibisyonda artışa neden olur.

Özellikle noktürnal spastisite nedeni ile kullanılır.

Kullanım Şekli: 0,5-2 mg, oral kullanılır. Düşük dozda başlanır.

Yan etkiler: Dalgınlık, baş dönmesi, davranım değişiklikleri.

Kullanım kontraendikasyonları: Ağır hepatik hastalık, glokom.

Kullanırken dikkat edilen noktalar: Renal, hepatik ve solunum sistemine ait problemler, akut intermittant porfiri.

Bağımlılık açısından dikkatli olunmalıdır.

\* Gebelikte kullanımı D kategorisinde olup, emzirme sırasında güvenilirlik kesinleşmemiştir.

### **Dantrolen Sodyum**

Ülkemizde bulunmamaktadır. Kas seviyesinde etki eden tek ajandır. İskelet kasında sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını azaltır.

İlaç etkileşim potansiyeli oldukça yüksektir.

Ciddi yan etkileri mevcuttur.

### **Botulinum Toksin Tip A**

Fokal spastisite ve lokal distoni varlığında kullanılabilir. Botulinum toksin A, kaslarda gevşemeyi sağlama ve kontraktürleri önleme amacıyla distal kaslara ve seçilmiş proksimal kaslara uygulanabilir. Kullanımını artıran en önemli özellikleri, sistemik yan etkilerinin olmaması ve uygulama sıklığının seyrek olmasıdır. Deneyimli merkezlerde uygun şartlarda uygulanmalıdır.

### **Kannabinoidler**

Kannabinoidler, santral sinir sisteminde eksprese edilen tip 1 kannabinoid reseptörleriyle etkileşerek nörotransmitter salınımını engellemektedir. Dronabinol (delta 9 tetrahidrokannabinol) ve kannabidiyol içeren oromukozal spreyleyler kullanılabilir. Dördüncü haftada yanıt yoksa kesilebilir.



## Intratekal Medikasyon

Baklofen günümüzde intratekal olarak verilebilen tek antispastik ajandır. Sıvı şeklinde, implante edilmiş bir pompa yoluyla direkt olarak spinal sıvı içerisine verilir. Spastisitenin azaltılması kadar ağrı, uyku ve mobilite sorunlarında da yararlı olabileceği bilinmektedir. İntratekal baklofen uygulaması özellikle alt ekstremitte spastisitesinde etkilidir. Bazal doz ayarlaması yapıldıktan sonra esnek dozlama olasılıkları da mümkün olabilmektedir. Cerrahi implantasyon yapılmadan önce hastalar intratekal baklofen için uygulama dozu denemesi yapılır. Test dozu verildikten sonra 1-2 saat içerisinde etkinliği başlar, bu süreçte spastisite, hareket aralığı ve fonksiyonu değerlendirilir. İntratekal baklofen pompasının implante edilmesi için cerrahi işlem ve genel anestezi gereklidir. Alt abdomen bölgesini pompa için subkütan bir cep açılır, ikinci insizyon ile de kateter yerleştirilmesi için uygun yer oluşturulur. Genellikle T10-T11 seviyesi tercih edilse de T6'ya kadar yer değişimi yapılabilir. Kateter doğru yönergelerle pompaya bağlanır. Pompanın düzenli aralıklarla kontrolü ve 5-7 yılda bir değiştirilmesi gereklidir.

## Yürüme Bozuklukları

MS'li hastalarda hastalığın her döneminde ve farklı alt gruplarında ortaya çıkabilen yürüme bozuklukları hastaların günlük aktivitelerini belirgin olarak etkilemektedir. Voltaj kapılı potasyum kanal blokörü olan fampridin MS sürecinde ortaya çıkan yürüme bozukluklarının sınırlandırılmasında kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Türkiye'de ürün FDA onayını takiben 2011 yılından önce Ampyra olarak, daha sonra ise European Medicines Agency onayını takiben Fampyra olarak hastalara ulaşmıştır. 2012 yılından itibaren ülkemizde kullanımı başlamıştır.

Bu ilaç oral kullanılır ve 12 saatte bir 1 tablet (10 mg) olarak alınır. Bu dozun aşımalarında epileptik nöbetler başta olmak üzere yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Bu ilaca ait yan etkiler idrar yolu enfeksiyonu, doza bağlı olarak artan nöbet geçirme riski, uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, parestezi, sırt ağrısı, nazofarenjit, konstipasyon ve öksürük olarak bildirilmiştir. Anamnezinde epileptik nöbet geçirme hikayesi olan ve/veya orta-ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <50 mL/dakika) tanısı almış olan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. On sekiz yaş altındaki ve 65 yaş üstündeki hastalarda etkinlik ve güvenlik verisi henüz yoktur.

\* Gebelikte kullanımı kategori C kapsamındadır. Emzirme sürecinde kullanımı önerilmemektedir.

## Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu

Multipl skleroz hastalarında alt üriner sistem disfonksiyonu sık görülen bir bozukluktur. Alt üriner sistem bozukluğuna ait semptomlar hastalık başlangıcından itibaren ortalama

8 yıl içerisinde ortaya çıkmakla birlikte 10 hastadan birinde ilk atak belirtisi olabilir. Hastalığın progresif seyri göz önüne alındığında onuncu yılda neredeyse %100'e ulaşır.

Alt üriner semptomları idrarın depolanması veya işeme bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir. Depolama bozukluğu (aşırı aktif mesane; AAM) idrara sıkışma hissi, sık idrara çıkma, inkontinans ve noktüri şeklinde bulgu verebilir. İşeme bozukluğu ise idrar kaçırma, zayıf ve kesintili akım, idrara başlamada güçlük, işeme sonrası mesanenin tam boşalmaması hissi ile karakterizedir.

Üriner semptomların farklılığı MS hastalarında lezyon dağılımı ve lokalizasyon ile ilişkilidir. Subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve omurilik beyaz cevher lezyonları nörojenik detrusor aşırı aktivitesinde (NDO) depolama semptomlarının şiddeti, EDSS ile ölçülen hastaların sakatlığı ile ilişkilidir.

EDSS yüksek hastalarda ürodinamik parametrelerde ileri derecede bozukluk mevcuttur, bu hastalarda üst üriner sistem fonksiyon bozuklukları daha sık görülür. Detrüsör eksternal sfinkter dissinerjisi mesane çıkım direncinin artmasına ya da azalmış detrüsör aktivitesine ve kontraksiyon süresinde kısaltmaya yol açar. Mesane tam boşaltılamaz, işeme sonrası rezidü kalmasına neden olur. Rezidü idrar sık idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olur.

MS'in kronik ilerleyici doğası, heterojenliği, eş zamanlı kullanılan ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurularak, hastaların beklentileri, bireysel olarak uyarlanmış tedavi planlarını gerektirir.

Alt üriner sistem disfonksiyonunun yönetimi, esas olarak, hastaların semptomlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve ikincil olarak, üst üriner sistemin korunmasına ve ürolojik komplikasyonların önlenmesine (örneğin; idrar yolu enfeksiyonlarına mesane taşları ve böbrek yetmezliği) odaklanmalıdır. Ürodinami üriner semptomların ayırıcı tanısında değerli bir incelemedir.

### **Alt Üriner Sistem Bozukluklarında Tedavi;**

Birinci basamak tedaviler;

- Sıvı alımının yönetimi,
- Pelvik taban egzersileri,
- Medikal tedavileri içerir.

İkinci basamak tedaviler;

- Botulinum toksin enjeksiyonu,
- İntravesikal tedaviler,
- İnvazif ya da non-invazif nöromodülasyon tedavileri,

Aralıklı kateterizasyonu içerir.

- Seçilmiş vakalarda cerrahi tedaviler uygulanabilir.

Pelvik taban egzersizleri, NMES veya TENS ile kombine edilerek uygulanabilir.

### **Medikal Tedavi**

Depolama problemleri için antimuskarinik tedaviler ilk seçenektir. Son yıllarda beta 3 reseptör agonistlerine ek ya da kombinasyon tedavisi olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Darifenacin, trospium solifenacin ve tolterodine uygun seçenekler arasındadır. Yan etki riskini azaltmak amacı ile düşük doz ile başlanarak arttırılmalıdır. Hastanın medikal tedaviye dirençli olduğuna karar vermek ve ikinci basamak tedavilere geçmeden önce en az iki antimuskarinik ajan denenmelidir.

İşeme problemleri için alfa blokerler medikal tedavide tek seçenektir. Dirençli olgularda nöromodülasyon veya kateterizasyon ya da (TAK) önerilir.

Altta yatan sebeplerden detrusör sfinkter dissinerjisi ve azalmış detrusör aktivitesi için kesin medikal tedavi önerisi bulunmamaktadır.

Antimuskarinik yan etkileri olan ağız kuruluğu, bulanık görme ve konstipasyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Antimuskariniklere alternatif bir ilaç olan mirabegron (beta 3 agonist) idrara sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve inkontinans epizodlarını düzeltebilir. Hipertansiyon, baş ağrısı ve taşikardi yan etkileri açısından izlenmelidir.

Bunların dışında alfa 1 blokerler, desmopresin, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri medikal tedavide kullanılabilir.

İnhale kannabinoidlerin MS hastalarındaki alt üriner sistem semptomlarını düzeldiğine dair veriler bulunmaktadır.

### **Intravesikal Tedaviler**

Antimuskariniklere dirençli aşırı aktif mesane semptomu olan uygun hastalarda İntravezikal Botulinum toksin A enjeksiyonları ile yaklaşık 6. haftadan itibaren inkontinans epizodlarında %60'a varan oranda düzelmeye kaydedilmiştir. Diğer intravezikal tedaviler arasında vanilloidler (kapsaisin ve resiniferatoksin) yer almaktadır.

### **Nöromodülasyon**

Perkütan ve transkütan tibial sinir stimülasyonu MS hastalarındaki aşırı aktif mesane semptomlarını düzeltmede etkili bulunan ikinci basamak tedaviler arasındadır. Stimülasyon iğne ya da kütanöz patch elektrodun tibial sinir trasesi üzerinde medial malleolun posteriorundan yaklaşık 3-5 cm uzaklıkta yerleştirilerek 30 dakikalık 12 seans intermittant uyarı şeklinde sürdürülür. Tedavi sonrası sıkışma hissi,

idrar kaçırma, ürodinamik parametrelerde ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme bildirilmektedir.

PTNS'nin tersine sakral nöromodülasyon invazif cerrahi bir işlemdir. Sakral foramen S3'e cerrahi olarak stimülasyon elektrodu yerleştirilir. Cerrahi sonrasında MS hastalarında işeme sıklığında, ped kullanımında yaklaşık %50 oranda düzelme bildirilmiştir. Ancak nörolojik ve ürolojik bozukluğun progresif şekilde ilerlemesi ile zaman içerisinde etkinliği azalır.

Birinci ve ikinci basamak tedavilere dirençli alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu olan MS hastalarında cerrahi tedavi seçenekleri uygulanabilir.

### **Kateterizasyon**

Alt üriner sistem bozukluğunun alt tiplerine göre değişmekle birlikte rezidü idrar kalan hastalarda ve depolama bozukluğu olan hastalarda temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) önerilmektedir.

MS hastalarında nörojenik mesane tedavisi alt üriner semptomlarının alt tiplerine, nörolojik özürüllüğün derecesine, hastalık seyri ve hastaların beklentisine göre bireysel olarak planlanmalı ve non-invazif yöntemler ilk seçenekler arasında yer almalıdır.

### **Barsak Disfonksiyonu**

MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans sık bildirilen yakınmalardır. Konstipasyon nedenleri, barsakta yavaş transfer ve anormal rektal fonksiyon olarak değerlendirilebilirken fekal inkontinans ise rektal dolum hissinde azalma ya da kaybolma, anal sfinkter/pelvik tabanın yavaş-istemli kontraksiyonu, rektal kompliansta azalma gibi nedenler ile ortaya çıkabilmektedir.

Konstipasyon ile mücadele ederken;

- Yeterli sıvı ve lifli gıda tüketimi,
- Fizyoterapi (kolon masajı, bisiklet kullanımı) sfinkter kaslarının relaksasyonu için pelvik taban kaslarının eğitimi,
- Gerekli durumlarda laktüloz gibi laksatiflerin kullanımı işe yarayabilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir pilot çalışmada fekal inkontinansı olan MS hastalarında posterior tibial sinir stimülasyonu ile %79 hastada değişen oranlarda semptomlarda iyileşme bildirilmektedir.

### **Cinsel İşlev Bozukluğu**

#### **Primer Cinsel İşlev Bozukluğu**

Kadın MS hastalarının %33-75'i, erkek MS hastalarının %47-75'inde hastalık seyrinin herhangi bir döneminde seksüel disfonksiyon ortaya çıkabilir.

MS formları açısından seksüel disfonksiyon farklılık göstermemektedir. Kadın MS hastalarının %10-35'inde hastalığın ilk tanısı aşamasında seksüel disfonksiyon mevcuttur.

Kadın MS hastalarında %70-75 libido kaybı, %66-76 orgazm bozukluğu, %35-61 lubrikasyon azalması, %25-35 genital his kusuru bildirilmektedir.

Erkek hastalarda %50-75 erektil disfonksiyon, %50 ejakülasyon bozukluğu ve libido kaybı görülür.

### **Sekonder Cinsel İşlev Bozukluğu**

MS semptomları ve kullanılan ilaçlara bağlı cinsel işlev bozukluğunu ifade eder. Nörojenik mesane ve barsak bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, spastisite, koordinasyon bozukluğu, ekstremitelerde güçsüzlüğü cinsel işlevi direkt olarak etkiler. Bunun dışında baklofen, gabapentin, amantadin, trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri gibi semptomatik tedavilerin de cinsel işlev bozukluğuna yol açabileceği unutulmamalıdır.

### **Tersiyer Cinsel İşlev Bozukluğu**

Kültürel veya psikososyal durum, mizaç bozuklukları, depresyon, imaj bozukluğu hissi cinsel isteksizlik geliştirebilir.

Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde ürolog, jinekolog, nörolog, psikiyatristler ve hemşireler tedavi ekibine katılmalıdır.

Tedavi cinsel işlev bozukluğuna yol açan sebebe ve semptomla yönelik olmalıdır. Örneğin lubrikasyon azalması söz konusu olduğunda suda çözünür vajinal lubrikanlar fayda sağlar.

Randomize kontrollü bir çalışmada pelvik taban egzersizlerinin tek başına veya elektromiyografik biyofeedback ile birlikte uygulanması ve transkutanöz tibial sinir stimülasyonunun yararlı olduğu bildirilmektedir.

Topikal östrojen kullanılması ağrıyı azaltıp klitoral duyarlılığı artırabilir.

Kadın MS hastalarında sindenafil gibi fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanımının etkileri tartışmalıdır.

Bazı çalışmalarda tedavinin etkinliği gösterilmekle birlikte, farklı çalışmalarda sadece lubrikasyonda kısmi düzelmeye gözlemlendiği orgazm ve isteği etkilemediği görüşü hakimdir.

Erkek MS hastalarındaki cinsel işlev bozukluğunda etiyolojiye göre tedavi kararı verilir. Oral tedaviler, enjeksiyon tedavisi, ya da cerrahi yaklaşım seçenekleri mevcuttur. Eretil disfonksiyon tedavisinde sindenafil, tadalafil etkin bir tedavidir.

Hem kadın hem de erkek hastalarda genital hipersensitivite trisiklik antidepressanlar, antikönvülzanlar ve topikal anestezikler önerilmektedir. MS hastalarında nörojenik

mesane ve barsak fonksiyon bozukluğunun tedavisi ile seksüel fonksiyonda düzelme sağlanabilir.

TAK kullanan hastada mesanenin hemen cinsel aktivite öncesi boşaltılması önerilir.

Spastisitesi olan hastalarda optimal pozisyon önerileri ile birlikte baklofen, tizanidin veya botulinum toksin enjeksiyon tedavisi uygulanabilir.

Yorgunluk semptomları olan hastalarda fiziksel ya da cinsel aktivitenin günün erken saatlerinde yapılması gibi genel enerjiyi koruma yöntemleri anlatılmalıdır. Amantadin, modafinil veya metilfenidat yorgunluğun azaltılmasında uygun tedavi seçenekleri arasındadır.

Tersiyer yaklaşımlar açısından diyetin düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, hasta eğitimi ve bilgilendirme, partnerin eğitimi ve bilgilendirilmesi, depresyonun tedavisi, kognitif davranışsal tedavi ile cinsel işlev bozukluklarında anlamlı düzelme dikkat çekicidir.

Diğer MS semptomlarında olduğu gibi cinsel işlev bozukluklarına farklı disiplinler arası bir yaklaşım tedavi başarı şansını arttıracaktır.

## Kaynaklar

1. Toosy A, Ciccirelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:513-62.
2. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018;90:278-88.
3. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:5-48.
4. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanoğulları G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol* 2017;17:208.
5. Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260:1452-68.
6. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology* 2015;85:1972-9.
7. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs* 2018;32:117-33.
8. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan, T et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:697-708.
9. Hughes C, Howard IM. Spasticity management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24:593-604.
10. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev Neurother* 2013;13(12 Suppl):55-9.
11. Gold R. Multiple sclerosis spasticity management-key publications. *Expert Rev Neurother* 2013;13:47-8.
12. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:992-1006.

13. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:139-68.
14. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:10
15. Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite TS. A systematic review of the management of Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg* 2018;111:291-306.
16. David MCOMM, Moraes AA, Costa MLD, Franco CIF. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurol Res* 2018;40:555-63.
17. Park J, Chung ME. Botulinum toxin for central neuropathic pain. *Toxins* 2018;10:224.
18. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management—An overview of systematic reviews. *Eur J Pain* 2018;22:455-70.
19. Allan GM, Ramji J, Perry D, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 2018;64:111-20.
20. Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The safety and efficacy of low-dose Naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy* 2018;38:382-9.
21. Venasse M, Edwards T, Pilutti LA. Exploring wellness interventions in progressive multiple sclerosis: an evidence-based review. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:13.
22. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017;13:662-75.
23. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017;381:41-54.
24. Phyto AZZ, Demaneuf T, De Livera AM, et al. The efficacy of psychological interventions for managing fatigue in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2018;9:149.
25. Shangyan H, Kuiqing L, Yumin X, Jie C, Weixiong L. Meta-analysis of the efficacy of madfinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler Relat Disord* 2018;19:85-9.
26. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007;13:915-28.
27. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:54.
28. Canbaz Kabay S, Kabay S, Mestan E, et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. *NeuroUrol Urodyn* 2017;36:104-10.
29. Sanagapalli S, Neilan L, Lo JYT, et al. Efficacy of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for the Management of Fecal Incontinence in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Neuromodulation* 2018;21:682-7.
30. Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic disease and lifestyle characteristics: An international cross-sectional study. *BMC Neurol* 2016;16:210.

ISBN: 978-605-89294-9-4