

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN KLİNİK VE
MR GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hande BALTACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emine Belgin KOÇER

ANKARA
TEMMUZ 2020

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

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN KLİNİK VE
MR GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hande BALTACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emine Belgin KOÇER

**ANKARA
TEMMUZ 2020**

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	HANDE BALTACI
Baba Adı	FERIDUN
Doğum Yeri/Tarihi	BOĞLU / 14.11.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2015 / 181874
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KASTAMONU TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	NÖROLOJİ
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ'NDE TAKİP EDİLEN RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN KLİNİK VE GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI:

Tez bakanı ile sunulmuştur. Dr. Hande Baltacı bakanı
Sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
PROF. DR.
E. BELGİN KOÇER

ÜYE
PROF. DR.
H. AYŞE TOKÇAER BORA

ÜYE
PROF. DR.
MÜNİRE KILINÇ TOPRAK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. İmmünopatogenez.....	8
2.4. Risk Faktörleri	12
2.4.1. Genetik Risk Faktörleri	12
2.4.2. Çevresel Risk Faktörleri	13
2.5. Multipl Sklerozda Klinik.....	14
2.5.1. Klinik Seyir Tipleri.....	16
2.5.1.1. Klinik İzole Sendrom.....	17
2.5.1.2. Relapsing Remitting Multipl Skleroz	17
2.5.1.3. Progresif Multipl Skleroz.....	18
2.5.1.4. Radyolojik İzole Sendrom.....	19
2.5.1.5. Benign ve Malign Multipl Skleroz Kavramları	20
2.5.1.6. Psödorelaps Kavramı.....	20

2.6. EDSS Puanlama	21
2.7. NEDA (No Evidence of Disease Activity) Kavramı	22
2.8. Tanı	23
2.9. Prognoz	27
2.10. Tedavi.....	30
2.10.1. Atak Tedavisi	30
2.10.1.1. Kortikosteroidler	31
2.10.1.2. Plazma Değişimi	31
2.10.2. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler	32
2.10.3 Kök Hücre Transplantasyonu	33
2.11. Fingolimod	34
2.11.2. Klinik ve Görüntüleme Üzerine Etkisi.....	36
2.11.3. Yan Etkiler	39
2.11.4. Fingolimoda Geçişte Dikkat Edilmesi Gerekenler	40
2.11.5. Kontrendikasyonlar	41
2.11.6. Fingolimod Başlanırken ve Başlandıktan Sonra	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Hastalar	44
3.2. Fingolimod Öncesi Protokol.....	45
3.3. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	48

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	48
4.2. Fingolimodun Yıllık Atak Sayısı, EDSS Puanı ve MR Görüntüleme Üzerine Etkileri	55
4.3. Fingolimod Tedavisi Altında NEDA-3 Sürdürülebilirliği.....	63
4.4. Fingolimod İlişkili Yan Etkiler ve İlacı Bırakma	69
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇLAR.....	109
7. KAYNAKLAR	114
8. ÖZET	142
9. SUMMARY	145
10. ÖZGEÇMİŞ	147

KISALTMALAR

MS	:	Multipl Skleroz
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
EBV	:	Ebstein Barr Virüs
HMEİ	:	Hastalık Modifiye Edici İlaç
S1PR	:	Sfingozin 1 fosfat reseptörü
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AB	:	Avrupa Birliği
RRMS	:	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS	:	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
PPMS	:	Primer Progresif Multipl Skleroz
KİS	:	Klinik İzole Sendrom
RİS	:	Radyolojik İzole Sendrom
EAE	:	Deneysel Alerjik Ensefalomyelit (Experimental Allergic Encephalomyelitis)
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
FLAIR	:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
EDSS	:	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
DSS	:	Özürlülük Durumu Ölçeği (Disability Status Scale)
FS	:	Fonksiyonel sistem
OKB	:	Oligoklonal bant

BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
IgG	:	İmmunoglobulin G
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
IVMP	:	İntravenöz metil prednizolon
KBB	:	Kan beyin bariyeri
BCR	:	B hücre reseptörü
TNF	:	Tümör nekroz faktör
MCH	:	Major Histokompatibilite Kompleksi
IFN-gama	:	İnterferon gama
GM-CSF	:	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
GWAS	:	Genom Boyu İlişkilendirme Çalışması
CMV	:	Sitomegalovirüs
EBNA-1	:	Ebstein Barr Virüs Nükleer Antijen
NEDA	:	Hastalık aktivitesi yokluğu (No Evidence of Disease Activity)
KS	:	Kortikosteroid
PE	:	Plazma değişimi
ARR	:	Yıllık atak sayısı
AHSCT	:	Otolog hematopoetik kök hücre nakli
APC	:	Antijen sunan hücre
PML	:	Progresif multifokal lökoensefalopati
VZV	:	Varisella zoster virüs
HSV	:	Herpes simpleks virüs

AV blok : Atriyoventriküler blok

EKG : Elektrokardiyogram



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hastaların ilk atak klinik fenotipleri	51
Şekil 2.	Fingolimod geçiş nedenleri	54
Şekil 3.	Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar	55
Şekil 4.	Fingolimod tedavisi sonrası ataksız, MRG’de yeni lezyonsuz, özürlülük ilerlemesi olmayan hastalar ve NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından hastalar	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MS'te hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları	15
Tablo 2. RRMS'in tipik ve atipik veya kırmızı bayrak prezentasyonları.	16
Tablo 3. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS).....	22
Tablo 4. MS Tanısında 2010 McDonald Kriterleri	24
Tablo 5. Fingolimod kullanımı kesin kontrendikasyonları	41
Tablo 6. Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri.....	49
Tablo 7. Olguların Demografik Özellikleri-2.....	50
Tablo 8. Hastaların ilk atak klinik fenotipleri	50
Tablo 9. BOS OKB pozitiflik paterni ve IgG indeks incelemeleri	51
Tablo 10. Fingolimod kullanım süresine göre hasta sayıları.....	52
Tablo 11. Cinsiyete göre klinik özellikler	52
Tablo 12. Hastaların komorbiditeleri	53
Tablo 13. Fingolimoda geçiş nedenleri	53
Tablo 14. Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar	55
Tablo 15. Fingolimodun yıllık atak sayısı üzerindeki etkileri.....	56
Tablo 16. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası atak durumu	56
Tablo 17. Fingolimod tedavisi sonrası ataksızlık durumu	57
Tablo 18. Fingolimod altında atak geçirme durumu ile ilişkili olabilecek bazı hasta ve hastalık özellikleri	58
Tablo 19. Fingolimodun yıllık EDSS puanı üzerindeki etkileri.....	58
Tablo 20. Fingolimod tedavisi altında yıllara göre EDSS puanları	59

Tablo 21. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası atak durumu ile EDSS puanları arasındaki ilişki	60
Tablo 22. Fingolimod tedavisi sonrası ilk atağa kadar geçen süre ile bazı hastalık özellikleri arasındaki ilişki.....	61
Tablo 23. Fingolimod tedavisi sonrası yıllık MR görüntülemesine göre lezyonsuzluk.....	62
Tablo 24. Fingolimod sonrası 1.yılda MRG lezyonları ile ilişkili hastalık özellikleri	62
Tablo 25. Fingolimod tedavisi sonrası hastaların özürölülük progresyonu	63
Tablo 26. Fingolimod tedavisi sonrası NEDA-3 sürdürülebilirliğı.....	63
Tablo 27. Fingolimod tedavisi sonrası NEDA-3'ü sürdürebilen hastaların bazı hastalık özellikleri	65
Tablo 28. Fingolimod tedavisi altında NEDA-3 sürdürebilme durumunun hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkisi.....	66
Tablo 29. Fingolimod sonrası 1.yılda yıllık atak sayısı ve EDSS puan ortalamaları	68
Tablo 30. Fingolimod kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkiler	69
Tablo 31. Fingolimod kullanımı sırasındaki AST ve ALT değerleri	70
Tablo 32. Fingolimod kullanan hastalarda bazal ve yıllık lenfosit değeri ortalamaları	71
Tablo 33. Fingolimod tedavisinde devamsızlık yaratan durumlar	72

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından tanımlanmış, merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalığı olup, 20 ile 40 yaş arasındaki genç erişkinlerde travmatik olmayan özüllülüğün en sık nedenidir. Kadınlarda görölme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazladır (1). MS sıklığı ekvatorndan uzaklaştıkça artmakta olup Kuzey Amerika'da prevalansı 100.000'de 100'ün üzerindedir. Türkiye'de ulusal bir prevalans çalışması olmamakla birlikte MS sıklığının 100.000'de 20 ile 60 arasında olduğı tahmin edilmektedir (2).

MS'in etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Klinik tablo MSS'deki inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarıyla ilişkili olarak ortaya çıkar (1). Genetik ve çevresel faktörler hastalık sürecinde önemlidir. Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, vitamin D eksikliği, sigara kullanımı, obezite gibi faktörler kişinin genetik yatkınlığı ile birlikte MS gelişme riskini arttırmaktadır (3).

MS temel olarak ataklarla ve ilerleyici seyretmesine göre tiplendirilir (1). MS tanısı klinik, laboratuvar ve görüntölleme bulgularına dayanan 2017 yılında gözden geçirilmiş McDonald tanı kriterleri aracılığıyla konmaktadır (4).

MS kesin tedavisi olmayan kronik bir hastalık olup hastalık yönetimi atak tedavileri ve hastalık seyrini değıştirmeye yönelik ilaçlarla olur. Hastalık seyrini değıştirmeye yönelik tedavilerle atak sıklığını, hastalık progresyonunu ve dizabileyi engellemek veya geciktirmek hedeflenir (1). Bu amaçla kullanılan ilaçlara hastalık modifiye edici ilaçlar (HMEİ) adı verilir ve bu ilaçlar etki ve yan etki profillerine göre basamaklandırılmıştır (2).

Fingolimod HMEİ'ler arasında oral olarak kullanılan ve sfingozin-1-fosfat reseptörü (S1PR) aracılığı ile etki gösteren ilk ilaçtır (5). Türkiye'de Nisan 2011'de ruhsat almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) RRMS'li hastaların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak onaylanırken Avrupa Birliği (AB) ve Türkiye'de RRMS hastalarında ikinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır (6).

Üç büyük klinik çalışmada RRMS hastalarında fingolimodun 0,5 mg/gün dozunda plaseboya ve MS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan interferon beta 1a'ya göre daha etkili olduğu, daha az hastalık aktivitesi ile birlikte beyin hacim kaybının da daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (7–10).

Birçok RRMS hastası etkili ve güvenli bir biçimde fingolimod tedavisini kullanmaktadır. İlacı kullanan hasta sayısı arttıkça ilacın etkinliği ve yan etki profili ile ilgili klinik deneyimler de artmaktadır. Fingolimod tedavisinin, hastanın medikal geçmişi, MS kliniği ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına dikkat edilerek verilmesi önem taşımaktadır. Tedavi sırasında önerilen takip protokollerine uymak hastanın güvenliği ve olası yan etkileri önlemek açısından gereklidir (5).

Bu çalışmada RRMS hastalarında fingolimod tedavisinin klinik ve MR görüntüleme üzerindeki etkinliğinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Tedavi yanıtında hastalık risk faktörlerinin, tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin tanımlanarak tedaviye uygun hasta seçimine katkı sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Mayıs 1868 tarihinde Jean Martin Charcot MS'in sinir sisteminin bir hastalığı olduğu konusunda dersler vermiştir. Ancak MS hastalığını düşündüren verilere daha eski dönemlerde de rastlamak mümkündür. Schiedam'lı Lidwina'nın kayıtlı ilk MS olgusu olduğu düşünülmektedir. 1380 yılında doğan Lidwina'nın ilk olarak 16 yaşındayken zamanla düzelen bir hastalık geçirdiği, sonrasında farklı zamanlarda bir gözde görme kaybı, sağ kolda güçsüzlük geliştiği ve yıllar içinde yatağa bağımlı hale gelerek 37 yıllık hastalık sürecinden sonra 1433 yılında öldüğünden bahsedilmiştir. Benzer şekilde III. George'un torunu ve Kraliçe Victoria'nın kuzeni olan Augustus d'Esté'nin 1822-1848 yılları arasında kendi günlüğünden edinilen bilgilere göre, RRMS semptomları gösterdiğine şüphe yoktur. Günlüğünde ilk olarak zamanla düzelen bulanık ve çift görmesinden, sıcak havaya tahammülsüzlüğünden, sonradan gelişen bacaklarda hissizlik ve yürüme güçlüğünden bahsetmiştir. Robert Carswell 1838 yılında yayınlanan patolojik anatomi atlasında sonradan MS olduğu düşünülen iki olgunun spinal kordlarında rastladığı yamasal lezyonları resmetmiştir. Jean Cruveilhier de Carswell ile aynı dönemde yaşamış bir patolog olup kendi atlasında dört hastanın klinik bulgularına ve kendi çizimlerine yer vermiştir. Bu vakaların sinir sisteminde spinal kord ile birlikte serebellar pedinkül ve korpus kallozumda, yamasal dejenerasyon alanları tespit etmiştir. Patoloji ve özellikle nöropatoloji alanıyla ilgilenen Friedrich Theodor Von Frerichs, Ludwig Türck, Carl Rokitansky, Eduard Rindfleisch, Ernst Leyden, Freidrich Alber Von Zenker ve Carl Fromman'ın gerek vaka

bildirimleriyle gerek otopsi incelemeleriyle hastalığın tanımlanmasına katkıları olmuştur (11).

Jean Martin Charcot'ya kadar birçok klinisyen hastalıktaki patolojik ve klinik bulguları tanımlamıştır ancak Charcot bütün bulguları birleştirip hastalığa bir isim vererek, tanınır hale getirmiştir. Mayıs 1866'da Vulpian ve Charcot üç adet “sclérose en plaque disséminée (dissemine skleroz)” vakasını temel özellikleri ve otopsi bulgularıyla birlikte sunmuşlardır. Charcot dissemine sklerozda inflamasyon ve miyelin kaybının patolojide temel rolü oynadığını belirtmiştir (11). 1868 yılında dissemine skleroz hakkında ünlü derslerini vermeye başlayan Charcot hastalığı telkin eden intansiyonel tremor, nistagmus ve konuşma güçlüğü bulgularını (Charcot triadı) tanımlamıştır (12). MS'in kadınlarda ve 25 ile 30 yaş arasında daha sık olduğunu; baş dönmesi, nistagmus, diplopi gibi beyin sapı bulgularının görülebileceğini; entelektüel kapasitede gerilemenin, duygu durum değişikliklerinin de eşlik edebileceğini derslerinde anlatmıştır. 1884 yılında Pierre Marie MS'in etyolojisinde enfeksiyöz etkenlerin olabileceğini öne sürse de bununla ilgili yeterli kanıt sunamamıştır. Hastalığın ilk büyük sistematik çalışması ise patolog James Dawson tarafından gerçekleştirilmiştir. Dawson, 1915 yılında yayınlanan makalesinde, otopsilerinde MS lezyonlarını ve evrelerini tanımlamıştır (11).

MS'in etyolojisi ile ilgili olarak 20. yüzyıl başlarında immünolojik ve genetik mekanizmalar üzerine durulmaya başlanmıştır (11). 1933 yılında Rivers hayvanlara sağlıklı spinal kord homojenatı enjekte edildiğinde MS semptomlarının oluşabildiğini göstermiştir. Elde edilen bu modele deneysel

alerjik ensefalomyelit (EAE) modeli denmekte olup, Rivers bu modelle MS'te alerjik bir demiyelinizasyon kavramını desteklemiştir (13). Göç çalışmalarında, göç yaşı ile ilişkili olarak kişilerde MS riskinde değişiklik olabileceği saptanmış ve çevresel etmenlerin de MS gelişmesi açısından risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ise genetik yatkınlığın bazı faktörler tarafından tetiklenerek MS'e yol açtığı düşüncesi kuvvetlenmiştir (11). 1957 yılında Melvin Yahr, MS hastalarının beyin omurilik sıvısındaki (BOS) Immunoglobulin G (IgG) gammaglobulinlerinin tanısız değerini tanımlamıştır (14). 1960'larda, Löwenthal ve arkadaşları elektroforez kullanarak MS'li hastaların BOS'unda şu anda oligoklonal IgG bantları (OKB) olarak bilinen IgG fraksiyonunda bir anormallik olduğunu saptamışlardır (15).

Kurtzke 1955'de MS'te özürllülüğü nesnel olarak ölçebilmek amacıyla Özürllülük Durumu Ölçeği (DSS) adını verdiği yeni bir skala geliştirmiştir (16). 1983 yılında ise Genişletilmiş Özürllülük Durumu Ölçeği (EDSS) olarak geliştirilerek MS çalışmalarında kullanılır hale gelmiştir (17).

Klinisyenler arasında fikir birliği sağlamak ve çalışmalarda kullanmak üzere MS'te ilk tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher kriterleri ile oluşturulmuştur. Kriterlerde “zaman ve mekanda yayılım gösteren ve klinik semptomu neden olan lezyon kavramı”na yer verilmiştir (18). 1983 yılında ise mevcut kriterlere laboratuvar bulguları da eklenerek, klinik kesin, laboratuvar destekli kesin, muhtemel ve laboratuvar destekli muhtemel MS tanılarının tanımlandığı Poser tanı kriterleri oluşturulmuştur (19). MR görüntülemenin keşfi ve 1981'de beyin görüntüleme amacıyla kullanılmaya başlandıktan sonra

MRG'nin MS tanı ve takibinde önemi anlaşılmış, 2001 yılında W. Ian McDonald öncülüğünde McDonald kriterleri oluşturularak, MR görüntülemenin tanıya katkısı artırılmış ve progresif MS için de kriterler getirilmiştir (20,21). McDonald Tanı Kriterleri 2005 ve 2010 yıllarında ve son olarak 2017 yılında güncellenmiş olup, klinik pratikte MS tanısı koymada kullanılmaktadır (4,22).

MS tedavisi 19. yüzyılın ortalarına kadar spesifik olmayan yöntemlerle yapılmaktaydı. 1868'de Charcot'nun derslerinden sonra geçen yaklaşık yüz yıl boyunca uygulanan tedaviler neredeyse hiç değişmemiştir (11). MS hastalarında adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizon tedavilerinin denenmesi 1950'li yıllarda olmuştur. Merritt ve Glaser 33 MS hastasında kortikotropin ve kortizon tedavilerini denemiş ve olumlu sonuçlar elde etmiştir (23). Kortikosteroid de öncelikle düşük dozda ve oral yolla denenerek etkisiz bulunmuştur (11). Romatoid artritte yüz güldürücü sonuçlar verdiği görülen yüksek doz intravenöz metilprednizolonun (IVMP) MS atak tedavisinde etkinliği ile ilgili birçok çalışma yayınlanmış olup bunlardan ilk büyük olanı Cambrige'de Compston'un grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (24). Zamanla ACTH tedavisinin yerini yüksek doz IVMP tedavisi almaya başlamıştır (11).

İnterferon-beta 1977 yılında MS hastalarında intratekal olarak kullanılmaya başlanmış, yapılan bir çalışmada plasebo alan gruba göre atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma olduğu saptanmıştır (11). Teknoloji ilerledikçe ve MS patofizyolojisine yönelik bilinenler arttıkça hastalık modifiye edici ilaçlar denilen hastalık progresyonunu, özür lülüğü durdurmak veya geciktirmek amacıyla birçok ilaç kullanıma girmiştir. MS oldukça karmaşık bir

fizyopatolojisi olan bir hastalıktır. Hala hastalığı tamamen ortadan kaldıracak kesin bir tedavi bulunmamakta olup araştırmalar devam etmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Genellikle genç erişkinlerde görülen hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazladır (1). RRMS hastaları arasında kadın erkek oranı 3:1 iken, bu oranın sekonder progresif MS'te (SPMS) 3:2 olduğu, primer progresif MS'te (PPMS) ise hemen hemen eşit olduğu belirtilmektedir (25). Hastaların çoğunda erken erişkin dönemde hastalık semptomları ortaya çıkarken, çocukluk çağında da ortaya çıkabileceği konusunda farkındalık artmıştır (2). İleri yaşlarda orta çıktığında yaklaşık 3'te 1 oranında PPMS şeklinde olmaktadır (26).

Ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermesine rağmen global olarak sıklığı 100.000'de 33'tür. Bazı istisnalar olsa da MS'in sıklığının ekvatordan uzaklaştıkça artış gösterdiği bilinmektedir. Kuzey Amerika'da 100.000'de 140 ve Kuzey Avrupa'da 100.000'de 108 iken Asya ülkelerinde 100.000'de 2,2 ve Sahraaltı Afrika ülkelerinde 100.000'de 2,1 sıklığında görülmektedir (27).

Kişilerin yaşamlarının erken dönemlerinde yaşadıkları yer hastalık geliştirme riskini etkilemektedir. 1970'li yıllardan beri yapılan göç çalışmalarında çocukluk döneminde düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden kişilerde MS geliştirme riskinin düşük olduğu tespit edilmiştir (28). Göçmenlerin arasında MS sıklığının araştırıldığı birçok göç çalışmasında 15 yaşın kritik bir yaş olduğu belirtilmiştir. On beş yaşından önce yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç etmeleri durumunda kişiler ülkenin düşük risk özelliğini edinmekte, ancak 15 yaşından sonra göç etmeleri halinde ise kişiler kendi risk özelliklerini

taşımaya devam etmektedir. Bu bulgu MS gelişme riskinin 15 yaşında büyük oranda belirlenmiş olduğunu düşündürmektedir (29). Diğer birçok çalışma 15 yaşın bu özelliğine vurgu yapsa da Detels ve arkadaşlarının çalışmasına göre ABD'nin düşük riskli güney bölgesinden yüksek risk özellikli kuzey bölgesine göç eden 15 yaşından büyük kişilerde de risk faktörlerinin modifiye edilebileceği gösterilmiştir. Ancak bu etki 15 yaşından önce göç edenler kadar belirgin değildir (30).

Türkiye'de ulusal bir prevalans çalışması olmamakla birlikte MS sıklığının 100.000'de 20 ile 60 arasında olduğu belirtilmektedir (27). Türkiye'de lokal olarak yapılan bazı prevalans çalışmalarında 100.000'de 33,9; 51, ve 101 gibi değerler elde edilmiş olup Türkiye'nin MS açısından riskli bir bölge olduğu belirtilmiştir (31–33).

Genel popülasyona oranla MS hastalarında yaşam beklentisi yaklaşık 10 yıl daha kısadır. Ancak son 60 yıl içinde MS'li hastaların hayatta kalma oranının arttığı gösterilmiştir (34).

2.3. İmmünopatogenez

MS patolojisi, beynin ve omuriliğin beyaz ve gri cevherinde plak olarak adlandırılan ve miyelin kılıflarının ve oligodendrositlerin kaybını gösteren demiyelinize lezyon alanları ile karakterizedir. Aksonlar ve nöronlar çoğunlukla erken dönemde korunmasına rağmen, ilerleyen hastalık sürecinde, artan özürlülük ile ilişkili olarak nöroaksonal kayıp meydana gelir ve beyin atrofisi ve ventriküllerde genişleme izlenir. Beyaz cevherdeki demiyelinize alanlar remiyelinizasyon ile kısmen onarılabilir (35–37). Korteks, spinal kord ve

subkortikal gri cevher nukleuslarında da demiyelinizasyonun olduğu bilinmektedir (37). Lezyonlar MS için karakteristik olup kan beyin bariyerini (KBB) aşan immün hücrelere bağlı gelişen inflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve nöroaksonal dejenerasyon nedeniyle oluşur (35). Tüm lezyonlarda inflamasyon ve nörodejenerasyon ile MS'in hastalık evreleri arasında yakın bir ilişki vardır (38).

B ve T hücreleri, patojenlere karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturulabilmesi amacıyla ikincil lenfoid organlarda etkileşime girerler. Foliküller içindeki B hücreleri antijenleri B hücre reseptörü (BCR) yoluyla tanır ve CD4+ T hücrelerine sunar (39). MS'te, B ve T hücreleri arasındaki bu iletişimin bozulması sonucunda koruyucu bağışıklık yerine patolojik bir immün yanıt gelişmektedir (40).

B hücrelerinin periferik tolerans kontrol noktalarından kaçmasına neyin neden olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte bu durum kronik T hücresi stimülasyonu ve intrinsik T hücre bozukluğu ile ilişkili olabilir (40). EBV enfeksiyonu sırasında Th hücrelerine B hücreleri tarafından devamlı antijen sunulması nedeniyle Th hücrelerinde “tükenmişlik” gelişmesi teoriler arasındadır (41). MS hastalarında B hücrelerinin güçlü antijen sunan hücre fonksiyonu anti-CD20 terapisinin etkisini de açıklamaktadır. Bu terapi ile MS'te pro-inflamatuar Th hücresi yanıtları önemli ölçüde azalmaktadır (42).

MS hastalarında Treg hücreleri de in vitro olarak yetersiz baskılayıcı aktivite göstermektedir. Bu sadece efektör T hücrelerinin daha az baskılanmasıyla değil, aynı zamanda patojenik B hücrelerinin ortadan kaldırılmasında yetersizlik ile birlikte (40).

KBB yıkım mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte yerleşik hücreler ve endotelial hücreler tarafından üretilen proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin (TNF, IL-1 β ve IL-6 gibi) doğrudan etkileri ile dolaylı sitokin ve kemokin bağımlı lökosit aracılığı ile hasarın oluştuğu belirtilmektedir. KBB'nin düzensizliği nedeniyle makrofajlar, T hücreleri ve B hücrelerinin MSS'ye geçişi artar, bu da daha fazla inflamasyon ve demiyelinizasyona yol açar, ardından oligodendrosit kaybı, reaktif gliosis ve nöroaksonal dejenerasyon gelişmektedir (43). İntrinsik bir mekanizmayla hücrelerin yüzeydeki adhezyon moleküllerinde de artış olur. MSS'ye geçen T lenfositlerine perivasküler monositler, mikroglialar, makrofajlar tarafından antijen sunumu sonrası T lenfositler self patojen özellik kazanırlar. Bu etkileşim hem Majör Histokompatibilite Kompleksi (MCH) aracılı hem de kostimülasyon sağlayan CD40/CD40 ligandı aracılığıyla olmaktadır (44).

İnflamasyon, MHC sınıf I CD8 + T hücrelerinin baskın olduğu T-lenfositlerini içermekle birlikte az sayıda B-hücre ve plazma hücre de mevcuttur (45). Erken dönem hastalıkta, fokal lezyonların dışındaki normal görünen beyaz cevher alanlarında da düşük oranda hasar izlenebilmektedir (46). Th hücreleri tarafından üretilen interferon-gama (IFN-gama) MSS'de demiyelinizan lezyonların oluşmasına neden olmaktadır. IFN-gama ve muhtemelen granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) mikrogliya veya makrofajları aktive ederek oligodendrosit hasarına yol açabilir (47).

Sonuç olarak sitokin üretimi, kostimülasyon ve antijen sunumundaki değişiklikler büyük olasılıkla MSS'ye girmeye eğilimli olan patojenik B ve T hücrelerinin gelişimine katkıda bulunur. Bu mekanizmalar, genetik ve çevresel

risk faktörleri tarafından etkilenebilir (40). Özellikle MS'te HLA-DR15 (insan lökosit antijeni) haplotipini taşıyan hastalarda periferik Th1 hücrelerinin “otoproliferasyonu” olarak tanımlanan kendi kendine reaktivitenin arttığı gösterilmiştir. Otoproliferasyona HLA-DR'ye bağlı bir şekilde bellek B hücrelerinin etkisi de vardır (48).

RRMS'te baskın olarak yoğun lenfositik inflamasyonun izlendiği “klasik aktif lezyon”lar bulunurken, progresif hastalıkta aktif lezyonlar daha az yaygındır ve genellikle aktive mikrogliya ve makrofajlarla çevrili inaktif lezyonlar bulunur (1). İnflamasyon sadece beyaz cevher alanlarında değil, gri cevherde alanlarında da görülebilir. MS'in tüm evrelerinde kortikal lezyonlar görülebilir (46). MS'in erken evrelerinde oluşan kortikal lezyonlarda derin perivasküler inflamasyon görülür ve inflamatuvar hücreler kortikal parankim içinde de dağılım gösterir (49). Kortikal demiyelinizasyon asıl olarak progresif MS'te görülür (50). Kortikal MS lezyonlarının nöropsikiyatrik, bilişsel işlev bozukluğu ve nöbetlere önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve MS'te ilerleyici nörolojik özürlülük ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (51). Üç tip kortikal lezyon tanımlanmıştır. Tip I lezyonlar subkortikal beyaz cevher lezyonları ile bitişiktir; Tip II lezyonlar küçük, korteks ile sınırlı ve sıklıkla perivaskülerdir; tip 3 lezyonlar ise pial yüzeyinden kortikal tabaka 3 veya 4'e uzanan lezyonlardır (52). Progresif MS'te subpial lezyonlar yaygındır ve meningeal inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (53). Subpial kortikal demiyelinizasyon MSS'nin diğer inflamatuvar hastalıklarında bulunmayan ve MS'e oldukça özgü olan bir patolojidir (51,54). Progresif evrede izlenen kortikal lezyonlarda lenfositik inflamasyon demiyelinizasyonun etrafını

saran meninkslerde baskınken, perivasküler ve parankimal T veya B hücresi infiltratları nadirdir veya yoktur (45).

Erken dönem ataklarla seyreden ve geç dönem ilerleyici MS arasında patolojik olarak başka önemli farklar da vardır. T ve B hücre infiltrasyonu demiyelinizan lezyonların aktivitesi ile korelasyon gösterirken, SPMS ve PPMS olan hastalarda plazma hücre infiltrasyonu daha belirgindir (38). PPMS'te servikal spinal kordda normal görünen beyaz cevherde aksonal yoğunlukta bir azalma mevcuttur (55). MS alt tipleri arasında tek bir karakteristik histolojik fark yoktur, bunun yerine belirli karakteristik özellikler gösteren alanların oranında bir farklılık vardır. MS'in üç klinik formu tanımlanırken patolojik değişiklikler bir süreklilik oluşturur. Bu, yıllar içinde RRMS'ten SPMS'e geçiş sırasındaki kademeli hastalık gidişatına uyar (1).

2.4. Risk Faktörleri

2.4.1. Genetik Risk Faktörleri

HLA lokusu, MS'te genetik yatkınlığın %20-30'undan sorumludur (2). Özellikle HLA sınıf II ve I genleri hastalık riskinin modifiye edici genleridir. Sınıf II HLA DRB1*15:01 alleli taşıyıcılarında MS için risk artışı saptanmışken sınıf I varyantı HLA-A*02'nin de hastalıktan korunma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. En duyarlı (DRB1*15 için homozigotluk ve A*02 yok) ve en dirençli (A*02 için homozigotluk ve DRB1*15 yok) genotipler arasında MS riskinde 23 kat fark olduğu saptanmıştır (56,57).

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışması'nda (GWAS) MS geliştirme yatkınlığı ile 233 bağımsız ilişki saptanmıştır. Bunların 32'si MHC ile ilişkili olup biri de X kromozomunda bulunmaktadır. Geriye kalan 200 ilişki otozomal MHC dışı genomda bulunmaktadır. Bu veriler hastalığın genetik özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlar ve bağışıklık sisteminin hastalık sürecindeki rolünü gösterir (58).

MS ilişkili birçok alelin (etki büyüklüğüne göre ağırlıklandırılmış) toplamı MS genetik yükü olarak tanımlanır ve her birey için hesaplanabilmektedir (59). Çevresel risk faktörlerinin genetik risk bölgeleri (örn. sigara içme ve HLA) ile etkileşime girerek MS gelişme riskinde artışa yol açtığı da gösterilmiştir (60).

2.4.2. Çevresel Risk Faktörleri

Çevresel, genetik ve epigenetik risk faktörlerinin MS gelişmesinde rolleri bilinmektedir. MS riskini artıran yaşam tarzı ve çevresel faktörler arasında tütün dumanına ve organik çözücülere maruz kalma, EBV enfeksiyonu, sigara kullanımı, ergenlik obezitesi, düşük güneş ışığı maruziyeti veya düşük D vitamini seviyeleri ve gece çalışma vardiyaları sayılabilir. Fazla kahve tüketimi, alkol tüketimi ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun serolojik kanıtı da düşük riskle ilişkili bulunmuştur (60).

Sigara ilişkili risk ise kullanım yoğunluğu ve süresiyle artmakta olup erkeklerde kadınlardan daha güçlü etkiye sahiptir (2). Pasif sigara içiciliğinin de MS riskinde artışla ilişkisi olduğu belirtilmektedir (61). Sigara kullanımı sadece yüksek MS riski ile değil, aynı zamanda MS tedavisinde kullanılan natalizumab ve interferon beta'ya karşı nötralizan antikör gelişimi açısından da risk ile ilişkili

bulunmuştur (62,63). Yaşamın erken döneminde obezitenin de, erkek ve kadınlarda MS gelişiminde iki kat risk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (60).

Bir meta-analizde CMV seropozitifliğinin MS gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (64). Tersine, EBV enfeksiyonu geçiren genç bir erişkinde daha sonraki dönemde MS gelişme riskinde artış olmaktadır. Çocukluk hariç, ergenlikte veya daha sonraki dönemde geçirilen EBV enfeksiyonunun MS riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (65). EBV ve hastalık arasında nedensel bir ilişki kurmak zordur. EBV MS'i olmayan bireylerde de yaygındır; EBNA1'e karşı artmış antikor titreleri EBV enfeksiyonunun nedensel bir rolünü yansıtmak yerine, MS'li kişilerde patojene karşı yetersiz hücre aracılı bağışıklık nedeniyle virüsün zayıf eliminasyonunun bir sonucu olabileceği belirtilmektedir (60).

2.5. Multipl Sklerozda Klinik

MS, MSS'nin otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalığıdır (1). Genellikle genç yetişkinlerde görülen ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazla olan MS hastalığı işlevselliği ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (1,66). Hastalığın maliyeti artan özürlülük ile daha da artmaktadır (2).

MS'in ilk başvuru kliniği hem lezyonların konumuna hem de semptom başlangıcına (ataklarla veya ilerleyici) göre değişir (67). İlk atak semptomları sıklık sırasına göre sırasıyla görsel, piramidal, duyusal, beyin sapı, serebellar, mesane/barsak ve kognitif sistemin etkilenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Tablo 1) (68).

Tablo 1. MS’te hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları

Duyusal	%46,3
Görsel	%26,7
Piramidal	%22,3
Beyin sapı	%19,6
Serebellar	%6,7
Mesane/barsak	%3
Kognitif	%1,4

Kişinin yaşının 40’ın altında olması, semptomların saatlerden günlere kadar sürebilen akut veya subakut başlangıç göstermesi, azami defisite olayın başlangıcından sonra dört hafta içinde ulaşılması ve spontan remisyonun olması demiyelinizasyonu düşündüren klinik özelliklerdir (67). Lhermitte semptomu (boyun fleksiyonu ile omurilik ve ekstremiteler boyunca yayılabilen elektrik çarpma hissi) ve Uhthoff fenomeni (sıcak banyo veya yoğun egzersiz ile ilişkili olarak vücut sıcaklığının arttığı durumlarda MS’e bağlı oluşan semptom ve bulguların artış göstermesi) hastalıkta görülebilen karakteristik semptomlardandır (69). MS’ten şüphelenilen bir hastayı değerlendirirken, semptomların başlangıcı ve ilerleyişini belirlemek ve önceden geçirildiği düşünülen bir atağı gösterebilecek nörolojik semptomları aramak tanı koyma ve hastalık seyrinin anlaşılması açısından önemlidir. Nörolojik muayene, MSS'deki tutulum bölgesini tespit etmek açısından önemlidir (67). Bazı semptom ve bulgular MS’te tipik iken MS için atipik olan prezentasyon durumunda alternatif tanımlar açısından tekrar sorgulamak gerekmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. RRMS'in tipik ve atipik veya kırmızı bayrak prezentasyonları

Tipik prezentasyonlar • Akut unilateral optik nörit • İnternükleer oftalmopleji veya 6.kranyal sinir etkilenimi nedeniyle çift görme • Fasiyal duyu kaybı ya da trigeminal nevralji • Serebellar ataksi ve nistagmus • MSS tutulumu ile uyumlu duysal semptomlar • Lhermitte semptomu • Asimetrik ekstremitte güçsüzlüğü • Sıkışma inkontinansı ve erektile disfonksiyon
Atipik veya kırmızı bayrak prezentasyonlar • Bilateral optik nörit ya da düzelmenin iyi olmadığı tek taraflı optik nörit • Komplet bakış parezisi veya dalgalanma gösteren oftalmoparezi • Bilateral duyu ve motor etkilenmenin olduğu komplet transvers miyelopati • Ensefalopati • Subakut kognitif yıkım • Baş ağrısı ya meninjismus • İzole yorgunluk veya asteni • Konstutisyonel semptomlar

2.5.1. Klinik Seyir Tipleri

MS'in klinik seyrinin doğru tanımlanması klinisyenler arası iletişim, prognoz tayini, klinik çalışmaların tasarımı ve tedavi kararı verme açısından önemlidir (70). 2013 yılındaki son düzenlemeyle MS klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS (RRMS), progresif MS olarak klinik alt tiplere ayrılmış olup her alt tip için de aktif olan ve aktif olmayan hastalık kavramları kullanılmıştır (71). Aktivite kavramı, klinik relapslar ve/veya kontrast tutan T1 lezyonu ya da yeni veya genişleyen T2 lezyonu şeklinde saptanan MRG aktivitesi

olarak tanımlanmıştır. MS'in dinamik bir süreç olduğu ve hastalık sürecinde fenotipin değişebileceği vurgulanmıştır (70).

2.5.1.1. Klinik İzole Sendrom

Muhtemelen RRMS'e bağlı olarak gelişen nörolojik disfonksiyonun ilk atağına klinik izole sendrom (KİS) denir (67). KİS sıklıkla akut gelişen tek taraflı optik nörit, kısmi miyelit veya beyin sapı sendromu şeklinde ortaya çıkar (72). KİS önceden MS'in klinik alttipleri arasında yer almamaktaydı (70). Hastaların çoğu, zaman içinde ikinci bir olay geliştireceğinden önceki tanı ölçütlerine göre KİS, MS'i diğer hastalıklardan ayırmak için bir araç değil, sonraki hastalık aktivitesi için prognostik olarak algılanmıştır (73). Artık zamanda yayılma kriterinin henüz karşılanmadığı MS olabilecek bir hastalığın ilk klinik prezentasyonu olarak kabul edilmektedir (74). Birçok klinik çalışma ile MRG'de özellikle lezyon sayısı ile ilişkili olarak KİS'in zaman içinde MS tanı kriterlerini karşılama açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (75–77). KİS döneminde tedavi edilen hastaların daha az sayıda ikinci atak geçirdiği ve zaman içinde daha az MRG aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır (78–80). 2010 yılında gözden geçirilmiş McDonald kriterleriyle birlikte tek epizod geçirmiş hastaların MS tanısı alması kolaylaşmış ve KİS olarak kategorize edilen hastaların sayısında bir azalma olmuştur (70).

2.5.1.2 Relapsing Remitting Multipl Skleroz

MS hastalarının %85-90'lık bir kısmı alevlenmeler (atak) ve düzelmelerle karakterize RRMS kliniğindedir (67). Ataklardan sonra düzelme oranı değişkenlik

gösterebilmekte olup tam veya kısmi olabilir (70). RRMS genellikle genç erişkinleri etkilemektedir (66). RRMS de aktif olan ve olmayan alt tiplerine ayrılmıştır (70). Hastalık modifiye edici ilaçlar özellikle RRMS tipindeki hastalarda etkilidir (81). RRMS hastaların büyük bir kısmı da nörolojik fonksiyonların giderek kötüleşmesi ile birlikte yıllar içinde SPMS'e ilerlemektedir (70).

2.5.1.3. Progresif Multipl Skleroz

Sekonder progresif MS tanısı, progresif seyir sırasında akut alevlenmeler olsun veya olmasın, relapslarla giden hastalık seyrinden sonra kademeli olarak kötüleşme öyküsü ile konur. Şu an için RRMS'ten SPMS dönüşümüne karar vermede kesin bir klinik, görüntüleme, immünolojik veya patolojik kriter yoktur (70). Global bir gözlemsel kohort çalışmasında ileri yaş, daha uzun hastalık süresi, daha yüksek EDSS puanı, bir önceki yıldaki daha fazla atak sayısının yüksek riskle, özürlülüğün iyileşmesi ve HMEİ kullanımının düşük riskle ilişkili olduğu saptanmıştır (82).

Primer progresif multipl skleroz (PPMS) genellikle aylar veya yıllar boyunca yavaş ilerleyen asimetrik bir paraparezi, daha nadir olarak ilerleyici bir hemiparezi, serebellar ataksi, çok nadiren de görmede ilerleyici azalma veya kognitif yıkım ile karakterizedir (83). MS hastalarının yaklaşık %15'lik kısmı bu tiptedir. Atakların olmadığı ilerleyici bir gidişi olması nedeniyle ayrı bir klinik alttip olarak değerlendirilmekle birlikte ataklı seyir sonrası progresif forma dönüşen SPMS'le patofizyolojik olarak benzer yanları vardır (50,70).

Progresif hastalık devamlı ilerleyici bir şekilde seyretmez, zaman içinde stabil kalabilir. Lublin ve arkadaşları 2013 yılında progresif MS'i, aktif-progresif, aktif-progresif olmayan, aktif olmayan-progresif ve aktif olmayan-progresif olmayan (stabil hastalık) şeklinde dört farklı alt grupta tanımlamışlardır. Örneğin bir yıl boyunca ilerlememiş PPMS'i olan hasta progresif olmayan PPMS olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak giderek kötüleşen ve MRG'de kontrast tutan lezyonları olan SPMS hastası da aktif ve progresif SPMS olarak tanımlanmaktadır (70).

2.5.1.4. Radyolojik İzole Sendrom

Klinik semptom ve bulguların yokluğunda insidental olarak saptanan inflamatuvar demiyelinizasyon düşündüren görüntüleme özellikleri varlığında radyolojik izole sendromdan (RİS) söz edilir (84). RİS klinik bir özellik göstermemesi nedeniyle MS alt tipi olarak ele alınmaz (70). Bununla birlikte, MRG lezyonlarının morfolojisine ve konumuna bağlı olarak, demiyelinizan patolojiyi düşündüren beyin MRG değişiklikleri gelecekte gelişebilecek MS açısından büyük risk oluşturur (85,86). RİS ile takipli kişilerde 5 yıl içinde 1/3 oranında MS gelişme riski mevcut olup, sıklıkla RRMS tipindedir (84,85). PPMS riski ise klasik MS popülasyonuna benzer oranda olup daha düşüktür (86). RİS'te özellikle genç yaş, lezyon yükünün fazla olması, MRG'de kontrast tutan veya tutmayam spinal kord lezyonlarının olması, BOS spesifik oligoklonal bant pozitifliği gibi faktörler MS gelişme riskini arttırmakta olup bu kişiler MS semptom ve bulguları açısından yakın takip edilmelidir (85,87).

Tanım gereği, MSS’de demiyelinizan hastalık şüphesi olmayan kişilerin MRG’lerinde insidental olarak saptanmasından dolayı gerçek RİS insidansını tahmin etmek zordur (86). Sporadik MS hastalarının asemptomatik akrabaları incelendiğinde %4 ailede birden fazla etkilenen birey varlığında ise %10’a varan oranda MRG lezyonu izlenebileceği görülmüştür (88).

2.5.1.5. Benign ve Malign Multipl Skleroz Kavramları

Benign ve malign kavramları MS alttipi olarak ele alınmayıp zaman içindeki hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılması amacıyla tanımlanmıştır (71). Bu terimler, teorik olarak, zaman içindeki hastalık aktivitesinin derecesine göre tüm MS fenotipleri için kullanılabilir. MS gibi uzun soluklu bir hastalıkta hastalık şiddeti ve aktivitesi tahmin edilemez bir şekilde değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle bu kavramların daha dikkatli kullanılması gerekmektedir (70).

2.5.1.6. Psödorelaps Kavramı

MS alevlenmelerinin tanınması her zaman kolay değildir. Bazen klinisyenler hastalar tarafından bildirilen semptomları gerçekte öyle olmadığı halde MS’e atfetebilir veya özellikle aşırı semptom bildirme eğiliminde olan hastaların semptomları göz ardı edilebilir (89). Semptomların gerçek bir MS atağı mı yoksa psödorelaps denilen yalancı atak mı olduğu konusunda ayırım yapılması gerekir. Yalancı atak, anormal aksonlarda iletim bloğuna neden olan, vücut sıcaklığının yükselmesine (sıcaklık, ateş, egzersiz) veya sistemik inflamatuvar aktiviteye (enfeksiyon) bağlı ortaya çıkan önceki semptomların alevlenmesi

olarak tanımlanabilir (90). Her zaman önceki semptomların alevlenmesi şeklinde görülür, başlangıcı ve ortadan kalkması tetikleyici durum ile birliktelik gösterir (91).

2.6. EDSS Puanlama

MS hastalarının değerlendirilmesinde, takibinde ve çalışmalarda kullanılmak üzere ilk olarak 1955 yılında Kurtzke tarafından 11 basamaklı 10 puan üzerinden değerlendirilen Özürlülük Durum Ölçeği (DSS) oluşturulmuş ve takip eden yıllarda hastalık şiddetini tanımlamada yetersiz görülmesi nedeniyle 1983 yılında 20 basamaklı Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) oluşturularak geliştirilmiştir (17,92). Bu ölçeğe göre sıfır puan normal sağlık durumunu gösterirken 10 puan ise MS nedeniyle ölümü ifade etmektedir. MS'te etkilenen 8 adet fonksiyonel sistem (FS) belirlenmiş ve bu sistemlerin etkilenme seviyelerine göre ölçekte 0-10 arasında bir puanlama yapılmıştır (Tablo 3). Fonksiyonel sistemler; piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, bağırsak ve mesane, görsel (veya optik), serebral (veya mental) ve diğler başlığı altında sistemleri içermekte olup etkilenim durumlarına göre de seviyelendirilmiştir (17).

Tablo 3. Geniştirilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)

0	Normal nörolojik muayene (serebral FS için 1.seviye belirtiler olabilir, diğer FS'ler 0 olmalı)
1	Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler var (serebral FS dışında diğer FS'lerden birinde 1.seviye belirtiler olabilir)
1,5	Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal belirtiler var (serebral FS'de 1.seviye üzerinde belirtiler olmalı)
2	Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS'de 2.seviye, diğerlerinde 0 veya 1.seviye belirtiler olmalı)
2,5	İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.seviye diğerleri 0 veya 1 olmalı)
3	Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3.seviye diğerlerinde 0 veya 1 olmalı ya da üç veya dört FS'de 2.seviye diğerlerinde 0 veya 1.seviye belirtiler olmalı)
3,5	Tam ambulator ancak orta derece özürlülük (bir FS'de 3.seviye ve bir veya iki FS'de 2.seviye belirtiler; iki FS'de 3.seviye belirtiler; beş FS'de 2.seviye belirtiler, diğer FS'ler 0 veya 1. seviye)
4	Nispeten ciddi özürlülüğe rağmen günün 12 saatinde yardımsız ve desteksiz tam ambulator (diğerleri 0 veya 1.seviye iken bir FS'de 4.seviye veya önceki basamakların sınırını aşan daha düşük puanlı seviyelerin kombinasyonları) 500 metreden daha uzun mesafeyi yardımsız ve dinlenmeden yürüyebilir.
4,5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulator, geri kalan kısmında minimal yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli bir özürlülük vardır. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
5	Yardımsız 200 metre yürüyebilir, özürlülük tüm günlük işleri bozacak kadar şiddetli
5,5	Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir, özürlülük tüm günlük işlere engel olacak kadar şiddetli
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeksizin yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli destek gerekir
6,5	Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmesi için sürekli iki taraflı destek gerekir.
7	Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir, günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir.
7,5	Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı, yer değiştirmek için yardım gerekebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir.
8	Esas olarak yatak, sandalye veya tekerlekli sandalyeye bağımlı fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir. Birçok işini kendini görebilir, genellikle kollarını etkin olarak kullanabilir.
8,5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlı, kollarını bir miktar kullanabilir. Bazı özbakım fonksiyonlarını yerine getirebilir.
9	Yatağa bağımlı, iletişim kurabilir, yemek yiyebilir.
9,5	Tamamen çaresiz yatağa bağımlı, etkin iletişim kurulamaz ya da yemek yiyemez, yutamaz.
10	MS'e bağlı ölüm

2.7. NEDA (No Evidence of Disease Activity) Kavramı

RRMS hastaları için etkili tedavilerin varlığı, hem klinik çalışmalarda hem de klinik uygulamada tedavi yanıtını değerlendirmenin en uygun yolunun yeniden değerlendirilmesini sağlamıştır (93). “No Evidence Of Disease Activity” (NEDA) gibi birden çok parametrenin birlikte ele alındığı ölçümler yeni potansiyel tedavi

hedefleri olarak ortaya çıkmıştır (93). ‘Hastalık aktivitesinin yokluğu’ tanımına ilk olarak 2009 yılında AFFIRM çalışmasıyla MS’te natalizumab kullanımı sonrası elde edilen verilerin post-hoc analizinde yer verilmiş ve klinik ve radyolojik olarak tanımlanan değişkenler hastalık sürecini değerlendirmede kullanılmıştır. Natalizumab ve plasebo ile tedavi edilen katılımcılar arasında “hastalık aktivitesi yokluğu” açısından anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (%37’ye karşılık %7) (94). NEDA kavramı 2013 yılında ortaya atılmıştır (95). Havrdova ve arkadaşları tarafından sunulan sonlanım noktaları üç değişkenden oluşmaktadır: (i) Klinik alevlenme yok, (ii) 12 hafta (veya bazı çalışmalarda altı ay) devam eden EDSS ile doğrulanmış özürüllük ilerlemesi yok ve (iii) MRG’de yeni kontrast tutan T1 lezyonu ya da yeni veya genişleyen T2 lezyonu yok (94). Bu klinik ve MRG üçlüsü NEDA-3 olarak adlandırılmıştır. Yakın zamanda ise beyin hacim kaybının yılda %0,4’ten az olması şeklinde dördüncü bir değişken de eklenerek NEDA-4 kavramı ortaya atılmıştır (9).

2.8. Tanı

MS’te tanı amacıyla klinik, görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerinin temel alındığı, McDonald tanı kriterleri kullanılmaktadır. Klinik bulguları desteklemek için paraklinik değerlendirmelerin, özellikle görüntülemenin giderek daha fazla dahil edilmesi, daha erken, daha hassas ve daha özgül tanıya olanak sağlamıştır. McDonald kriterleri ilk olarak 2001 yılında oluşturulmuş olup yeni veriler ve gelişen teknoloji tanı ölçütlerinin ve yararlılıklarının periyodik olarak yeniden incelenmesini gerektirmiş, 2005, 2010 ve son olarak 2017 yılında gözden geçirilerek şimdiki halini almıştır (4).

Tablo 4. MS Tanısında 2010 McDonald Kriterleri

Klinik prezentasyon	Kesin tanı için gereken ek bulgular
≥2 atak; ≥2 lezyonun objektif klinik kanıtı ya da 1 lezyonun objektif klinik kanıtı ile birlikte ve önceden geçirilmiş atak öyküsü	Yok
≥2 atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	Mekanda dağılım kriterinin karşılanması için: • MSS'de 4 bölgenin en az 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) T2'de ≥1 lezyonun bulunması ya da • Farklı MSS bölgesinde yeni bir klinik atak¹ gelişmesinin beklenmesi
1 atak; ≥2 lezyonun objektif klinik kanıtı	Zamanda dağılım kriterinin karşılanması için: • Aynı MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da • Takip MRG'de T2'de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon ya da • İkinci klinik atağı beklemek
1 atak; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı (KİS)	Zamanda ve mekanda dağılım kriterlerini karşılaması: Mekanda dağılıma göre: • MSS'de 4 bölgenin en az 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) T2'de ≥1 lezyonun bulunması ya da • Farklı MSS bölgesinde yeni bir klinik atak gelişmesinin beklenmesi Zamanda dağılıma göre: • Aynı MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da • Takip MRG'de T2'de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon ya da • İkinci klinik atağı beklemek
MS'i düşündüren sinsi nörolojik progresyon (PPMS)	Bir yıl süre ile progresyon göstermesine (retrospektif veya prospektif) ek olarak 3 kriterden en az 2'sinin bulunması 1-Mekanda dağılım kanıtı için T2 MRG'de beyinde periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ≥1 lezyon 2- Mekanda dağılım kanıtı için T2 MRG'de spinal korda ≥2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (Oligoklonal bantların izoelektrik odaklı kanıtı ve/veya yüksek IgG indeksi)

Tablo 4’te McDonald 2010 kriterlerine yer verilmiştir. Kriterlere göre MS atağı, hasta tarafından bildirilen yeni veya eski semptomlar varlığında ve MS için tipik nesnel bulguların olduğu, MSS’de fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan, iyileşme ile veya iyileşme olmaksızın akut veya subakut olarak gelişen, en az 24 saat süren monofazik klinik epizod olarak tanımlanır. Ataklar eş zamanlı nörolojik muayene ile belgelenmelidir, ancak geçmişe ait karakteristik MS semptomlarına yönelik bir objektif nörolojik bulgu saptanamaması durumunda da bu, önceki demiyelinizan olay için bir kanıt olarak kullanılabilir. Kesin bir MS teşhisi koymadan önce en az bir atak; nörolojik muayene bulguları, daha önce görme bozukluğu bildiren hastalarda görsel uyarılmış potansiyel incelemesi veya geçmişteki nörolojik semptomlarla uyumlu MSS bölgesinde MRG’de demiyelinizasyon saptanması yoluyla desteklenmelidir. İki atağa yönelik objektif klinik bulgulara dayanan klinik tanı en güveniliridir. Belgelenmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda 1 atak öyküsü, enflamatuvar demiyelinizan olayın tipik özelliklerini içerebilir ancak en az bir atak mutlaka objektif bulgularla desteklenmelidir. İki objektif kanıtlı klinik atak varlığında ek test gerekmez ancak MS tanısında görüntüleme bulguları da oldukça önemlidir. Görüntüleme ve diğer testler (örneğin BOS) negatif ise MS tanısı koyarken daha dikkatli olunmalı ve alternatif tanımlar akla getirilmelidir (22). Ek olarak hasta atipik bir semptom ile başvuruyorsa veya klinik ve beyin MRG yeterli kanıt sunmuyorsa, MS tanısını desteklemek amacıyla spinal kord MRG ve BOS incelemesi yapılması düşünülmelidir (4). MS tanısı koyarken klinik tablo için

daha iyi bir açıklama olmamalı ve tanıyı desteklemek için objektif kanıtlar mevcut olmalıdır (22).

McDonald 2017 kriterlerine göre KİS'te MS tanısı koymak kolaylaşmıştır. KİS'te BOS spesifik OKB varlığı zamanda yayılım kriterinin yerine kullanılarak kesin MS tanısı konulabileceği belirtilmiştir (4).

2017 McDonald Kriterlerine göre MRG'de alanda yayılım, MS için tipik olan periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord bölgelerinin en az 2'sinde en az 1 lezyon olması; MRG'de zamanda yayılım ise, herhangi bir zamandaki MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olması veya takip MRG'de yeni bir T2-hiperintens lezyonun ya da T1'de kontrast tutan lezyonun olması olarak tanımlanmıştır (4). Juktakortikal beyaz madde, MS lezyonları için karakteristik bir bölgedir ve bu bölgedeki lezyonlar 1997 Barkhof görüntüleme kriterleriyle MRG'de mekanda yayılım kriterlerine dahil edilmiştir (96). 2017 McDonald tanı kriterlerinde mekanda ve zamanda yayılım tanımlarında 2010 yılına göre bazı değişiklikler mevcuttur. Yeni olarak kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak mekanda yayılım kriterine eklenmiş, zamanda yayılım kriterlerinde kontrast tutan lezyonlar için sadece asemptomatik değil semptomatik lezyonlar da kriterlere dahil edilmiştir. Benzer şekilde mekanda yayılım kriterindeki asemptomatik infratentorial ve spinal kord T2 lezyonu gerekliliği kaldırılarak semptomatik lezyonlar da kriterlere dahil edilmiştir (4,22).

KİS'ten sonra gelişecek ikinci atak için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanan BOS'a özgü OKB pozitifliği kesin MS tanısı koymada kullanılması

amacıyla McDonald 2017 MS tanı kriterlerine eklenmiştir (4). Tanı kriterlerinde tanı değeri BOS OKB'sinden düşük olması nedeniyle IgG indeksine yer verilmemiştir (4,97).

2.9. Prognoz

MS hastaları arasında özürlülük gelişimi oldukça değişkenlik göstermektedir. Özürlülük birikimi özellikle MS'in klinik başlangıcından sonraki ilk 2-5 yıl içinde atak sıklığı ile korelasyon göstermektedir (98). Ayrıca, atak fenotipi de bireysel prognozun önemli bir belirleyicisidir. RRMS'li hastalarda uzun dönemdeki özürlülüğün en güçlü ve tutarlı belirleyicisi olan semptomun hastalık başlangıcında veya erken döneminde ortaya çıkan sfinkter semptomları olduğu belirtilmiştir. Ek olarak ilk ataktan sonra yetersiz iyileşme, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin kısa olması da potansiyel kötü prognoz işaretleridir (99). Degenhardt ve arkadaşları RRMS'te atak sayısının fazla olması, ikinci atağa kadar geçen sürenin kısa olması, ilk 5 yıl içinde özürlülüğün ilerlemiş olması ve birden çok sistemin etkilenmesi, SPMS'te progresyona geçiş süresinin kısa olması, PPMS'te ise ilk 2-5 yıl arasında hızlı nörolojik kötüleşme olması ve 3'ten fazla sistemin etkilenmiş olmasının kötü prognoz göstergeleri olduğunu saptamışlardır (100). Yaklaşık 20.000 hastanın incelendiği bir çalışmada özellikle piramidal, serebellar ve bağırsak / mesane bulguları ile ilişkili ataklar olmak üzere atak fenotipiyle özürlülük gelişmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Atakların, özellikle piramidal, serebellar ve bağırsak/mesane bulguları ile başvuruların önlenmesi önemli bir tedavi hedefi olarak belirtilmiştir (101). Yaklaşık 15.000 MS hastasının incelendiği başka bir çalışmada atakların, daha

önceden etkilenen alanlarda tekrarlama eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Duyu, piramidal, görsel, beyin sapı veya serebellar semptomlara neden olan başlangıç atakları gelecekteki atakların baskın fenotipini öngörmektedir (68).

MS'te ileri yaşın ve uzun hastalık süresinin özürlülük gelişmesinde daha yüksek riskle ilişkili olduğu bilinmektedir (68,102). Hastalık başlangıç yaşı arttıkça ilk ataktan sonra iyileşme potansiyelinin azaldığı belirtilmektedir (103). Yaş ilerledikçe ataklardan sonra düzelme oranı azalmaktadır (68). Yaşla birlikte MS atak sıklığında azalma nedeniyle fayda-zarar oranı açısından 5.dekadda HMEİ tedavisinin kesilmesi düşünülebilir (104). Artan yaşla birlikte iyileşme kapasitesinin azalması nedeniyle bu tedavilerin kesilmesi sonrası hastalar atağın özürlülüğe yol açan etkilerine daha hassas hale gelebilirler. Bu nedenle tedaviyi bırakmayı düşünmeden önce 6.dekadın sonlarına kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (105,106).

Tipik olarak pediatrik başlangıçlı MS hastalarında daha yüksek oranda atak ve MRG lezyon aktivitesi görülmektedir. Pediatrik başlangıçlı MS hastalarında, SPMS'e dönüş süresi erişkin başlangıçlı MS hastalarına göre daha uzun olmakla birlikte pediatrik yaş grubunun bu evreye ulaştığı zamanki yaşı erişkin hastalara göre daha erkendir (107). Hastalığın erken dönemindeki tedavi gecikmesi, daha sonraki dönemlerde agresif tedavilerle bile geri döndürülemeyen sonuçlarla karşılaşılmasına yol açabilir (108). HMEİ'lerin özellikle erken dönemde başladığında uzun dönemde özürlülük gelişiminde koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Hastalık seyrinde özellikle erken dönemde sık alevlenme yaşayanlarda biriken özürlülük daha yüksek orandadır ve kötü prognozla

ilişkilidir. Yüksek atak sayısı ve daha düşük düzeyde etkisi olan ileri yaş, tedaviye geç başlanması gibi faktörler de özürllükte artışla ilişkilidir (109).

MSBase çalışma grubunun gözlemsel çalışmasında erkek cinsiyetin daha yüksek bir SPMS riskine doğru eğilim gösterdiği saptanmıştır (82). Kadınların daha çok atak geçirdikleri belirtilse de erkeklerdeki bu kötü prognoz kadınların atak sonrası daha iyi iyileşme özelliği gösterdiği ve daha hafif atak geçirmeleri nedeniyle uzun vadede daha iyi hastalık sonuçları gösterdiği söylenebilir (68). Tintore ve arkadaşlarının 1058 MS ve KİS hastasını incelediği bir çalışmada KİS'i olan kadınların erkeklere göre benzer oranda MS geliştirme riski olduğu ve benzer derecede özürllük progresyonu gösterdiği saptanmıştır. İlk atağın erken yaşlarda gelişmesi durumunda MS'e dönüşüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak ikinci ataktan önce başlanan HMEİ tedavisinin özürllük birikiminde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Çalışmada prognoz üzerinde, demografik ve topografik özelliklerin düşük derecede, BOS'ta OKB varlığının orta derecede, MRG'deki lezyon yükünün de yüksek derecede etkili olduğu gösterilmiştir (110). Yakın zamanda yapılan bir global gözlemsel çalışmada ise BOS OKB varlığının SPMS'e geçişle ilişkili olmadığı saptanmıştır (82). Bir metanalize göre çalışmalarda sonlanım noktaları takip süresi ve ölçütler farklılık göstermekte olup sonuçların çelişkili olduğundan bahsedilmiş olup OKB pozitif MS hastalarının OKB negatif olanlara kıyasla takipte belirtilen özürllük sonuçlarına ulaşma oranı daha yüksek olarak görünse de negatif sonuçların da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (111).

Histopatolojik olarak meningeal inflamasyonun erken hastalık döneminde izlense de özellikle geç evre progresif MS'te yoğun olarak izlendiği görülmüştür (112). MRG incelemelerinde de saptanabilen leptomeningeal kontrastlanmanın özellikle ileri evre MS'te saptanan patolojik kortikal subpial demiyelinizasyonla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (113). Dahası MRG'de parankimal lezyonlar için klasik olarak tanımlanan süreden farklı olarak leptomeningeal kontrastlanmanın ilerleyici özürllülüğü olan MS'lilerde olmayanlara göre anlamlı olarak aylar hatta yıllar boyunca devam edebileceği gösterilmiştir (114). Zurawski ve arkadaşları 7 Tesla MRG ile inceledikleri RRMS hastaları arasında leptomeningeal kontrast tutulumunun uzun hastalık süresiyle ve kortikal ve talamik lezyon yüküyle ilişkili olduğunu saptamışlardır (115). Önceleri leptomeningeal kontrastlanmanın progresif hastalıkta çok daha belirgin olduğu belirtilse de yeni gelişen MR teknikleriyle RRMS hastalarında azımsanamayacak şekilde yüksek oranda izlenebileceği gösterilmiştir (113,115). Prognoza etkisinin tayini için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.10. Tedavi

2.10.1. Atak Tedavisi

MS ataklarının çoğunda, özel tedavi olmaksızın bir dereceye kadar kendiliğinden düzelme olur. MS ataklarının dinamikleri, farklı fenotipleri ile birlikte, verilen herhangi bir tedavinin etkisinin doğal iyileşme sürecinden ayrılmasını zorlaştırmıştır. Çalışmalar alevlenme dönemlerinde uygulanan tedavilerin kısa vadede iyileşmeyi hızlandırmasına rağmen, özürllülük açısından uzun vadeli sonuçları değiştirmeyebileceğini düşündürmektedir. Yine de

alevlenmelerin tedavisi nörolojik fonksiyonlara etkisinin ötesinde, hastalarda atağın yol açtığı duygusal ve maddi zararı hafifletmesi açısından değerlidir (89).

2.10.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS) inflamasyonu kuvvetli bir şekilde baskılar. 1950’li yıllardan beri MS tedavisinde kullanılmakta olan KS’ler şu anda akut alevlenmelerin tedavisinde standart uygulama haline gelmiştir (24,89). Atak döneminin tedavisi genellikle IVMP’nin 3-5 gün süre ile 500 ve 1000 mg dozları arasında uygulanması şeklindedir (116). COPOUSEP çalışmasında atak tedavisi olarak 3 gün süre ile intravenöz veya oral olarak 1000 mg metilprednizolon verilen RRMS hastalarında düzelme süreleri ve relaps zamanı benzer oranlarda bulunmuştur (117).

KS’lerin flushing, insomni, anksiyete, ajitasyon veya öfori, gastrointestinal ağrı veya hazımsızlık, bulantı±kusma, artmış kan basıncı, hiperglisemi, hipokalemi, ödem ve ağızda metalik tat gibi yaygın görülen yan etkileri yanında avasküler kemik nekrozu, pankreatit, hepatit ve psikoz gibi daha nadir ancak daha ciddi olan yan etkileri olabilir (89).

2.10.1.2. Plazma Değişimi

MS atağından sonra KS’lere yanıt alınamadığı durumlarda plazma değişimi (PE) uygulanabilir (89). Weinshenker ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada 22 hastaya (12’si MS, 10’u diğer inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar) randomize olarak PE ve plasebo tedavisi uygulanmış ve klinik düzelme gösteren hasta sayısı PE tedavisi alanlarda anlamlı olarak daha fazla olarak saptanmıştır

(118). Retrospektif bir gözden geçirmede erkek cinsiyet, normal veya canlı derin tendon reflekslerinin varlığı ve ataktan sonra 60 gün içinde başlanması gibi faktörlerin PE'ye yanıtta belirleyici olduğu belirtilmiştir. PE sonrası hipotansiyon, anemi, heparin ilişkili trombositopeni görülebilir (119).

2.10.2. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

MS için küratif bir tedavi yoktur ve mevcut tedavilerle relaps riskinin ve hastalığın ileri dönemlerinde gelişebilecek özürllülüğün ilerlemesinin yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Tedavi seçeneklerinin artışı ile tedavi karar sürecinde, etkinlik ve yan etkiler konusundaki hususların dikkate alınarak bireysel terapileri uygulayabilme konusunda fırsat doğmuştur (120). İlaçların çeşitlilik gösteren etki mekanizmaları, takip gereksinimleri ve özellikle çeşitli enfeksiyonlara risk oluşturması nedeniyle de, uygun hastada uygun tedavi seçimi önem kazanmaktadır (121). İmmünomodülatör veya immünsüpresif özelliklere sahip olan HMEİ'ler en yaygın hastalık fenotipi olan RRMS'in seyrini iyileştirmektedir (81). Nörodejeneratif mekanizmaların baskın olduğu SPMS aşamasına geçişten sonra hastalığı tedavi edebilmek zordur ve tedaviler hastalık seyrini değiştirmede etkili değildir (122). MS'te erken dönemde HMEİ başlanması MS hastalarında prognozu iyileştirip nörolojik hasar oluşumunu azaltabilir (123).

Çeşitli immünolojik mekanizmalarına rağmen, HMEİ'lerin tamamı, yıllık atak sayısındaki (ARR) azalma ve lezyon sayısı ve hacmi gibi MRG sonuçlarının değerlendirildiği kontrollü çalışmalarda MS'in seyrini iyileştirmeleri nedeniyle onay almışlardır (124).

MS tedavisinde kullanılan ilaçlar interferon-beta 1b (subkütan), interferon-beta 1a (intramüsküler ve subkütan formlar), glatiramer asetat (subkütan); oral olarak teriflunomid, fingolimod, dimetil fumarat, kladribin; monoklonal antikorlardan natalizumab, ritüksimab, okrelizumab, alemtuzumab; immünsüpresif tedavilerden siklofosamid, azatiyoprin, metotreksat, mitoksantron, mikofenolat mofetil olarak sıralanabilir. İmmünsüpresif tedaviler geniş spektrumlu olmaları nedeniyle ve diğer immünmodülatör ilaçlar ve monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle klinik pratikte daha az tercih edilir olmuşlardır (120,125). Göreceli etkinlikleri hakkında belirsizlik olmasına rağmen, onaylanmış HMEİ'lerin RRMS'te yıllık atak hızını azaltmada plaseboya karşı etkililik sırasının alemtuzumab (%75-80), natalizumab (%65-75), mitoksantron (%55-65), fingolimod, okrelizumab ve dimetil fumarat (%45-55), teriflunomid, interferon beta-1a/b ve glatiramer asetat (%20-35) şeklinde olduğu belirtilmektedir (126,127). Aktif SPMS'te mitoksantron ve kladribin ve PPMS'te ise okrelizumab kullanılabileceği belirtilmiştir (120). Şu an için okrelizumab dışında PPMS'te etkili olduğu gösterilen bir ilaç yoktur (128).

2.10.3 Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (AHSCT), agresif MS formları için bir tedavi seçeneğidir. AHSCT öncelikli olarak hematolojik hastalıklara yönelik yapılmaktayken 1990'larda refrakter otoimmün hastalıkların tedavisi için uygulanmaya başlanmıştır (129). Mevcut kanıtlar AHSCT'den yararlanma ve tedaviyi tolere etme olasılığı en yüksek olan hastaların genç, ambulator ve inflamatuvar hastalık aktivitesine sahip olan MS hasta grubu olduğunu

göstermektedir. Çalışmalar, AHST'nin hastaların %70-80'inde 4-5 yıl boyunca hastalık aktivitesini tamamen baskılayabildiğini göstermiştir ki bu da, MS için diğer tedavilerle elde edilen başarı oranlarından daha yüksektir. 2005 öncesi çalışmalarda %3,6 olan tedaviye bağlı ölüm oranları, 2005'ten bu yana çalışmalarda %0,3'e düşmüştür. AHST'nin diğer güçlü MS ilaçlarına karşı etkinliğini, güvenliğini ve maliyet etkinliğini titizlikle test etmek için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (130).

2.11. Fingolimod

Fingolimod HMEİ'ler arasında enjekte edilebilir interferon ve glatiramer asetat tedavilerinden sonra oral olarak kullanılan ve sfingozin-1-fosfat reseptörü (S1PR) aracılığı ile etki gösteren ilk ilaçtır (131). *Isaria sinclairii* mantarının metaboliti olan myriocinden türetilen fingolimodun kimyasal yapısı 2-amino-2-[2-(4-oktilfenil)etil]propan-1,3-diol hidrokloriddir (132). Fingolimod ile birlikte natalizumabın MS'te kullanımıyla oldukça etkili, güvenli ve rahat bir şekilde uygulanan “ideal ilaç” kavramı için önemli adımlar atılmıştır (126).

Fingolimod Türkiye’de Nisan 2011’de ruhsat almış olup RRMS hastalarında 1.basamak tedavi olarak adlandırılan interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid veya dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullandığı halde yeterli yanıt alınamadığı durumda ya da başlangıçta yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda özel izinle ilk seçenek olarak kullanılabilir (133).

2.11.1. Etki mekanizması

Fingolimod sfingolipid reseptörleri üzerinden etkisini gösterir (134). Sfingolipidler immün sistem, lenfoid organlar, endotelial fonksiyon, MSS ve

kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri vardır (135). Bu etkilerini sfingozin kinaz tip 1 ve tip 2 tarafından sfingozin fosfata dönüştükten sonra hücreler üzerinde bulunan sfingozin-1-fosfat reseptörleri (S1PR1-5) üzerinden gösterirler (134). Fingolimod da sfingozin kinazlar tarafından fosforillenerek aktif formu olan fingolimod fosfata çevrilir (135). Fingolimod fosfat S1PR2 hariç tüm S1PR'lerde fonksiyonel bir antagonist görevi görür (134). Fingolimod fosfat başlangıçta S1PR'lerde bir agonist gibi davranırsa da, uzun vadede internalizasyon ve takibinde reseptörün degradasyonu ile antagonist etkisini gösterir (131). CD4+ ve CD8+ lenfositler üzerindeki S1PR1'in down regülasyonu ile periferik kompartımana lenfosit geçişini bozar (136). Fingolimod başladıktan sonra naif T hücreleri ve bellek T hücre popülasyonu periferik kanda ve aynı zamanda inflamasyonun olduğu MSS'de hızla azalır (137). Fingolimod ile tedavi edilen MS hastalarında, MS lezyonlarında ve BOS'ta arttığı bilinen Th17 hücrelerinin periferik kandaki sayısı tedavi edilmemiş veya IFN beta ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde azalır (138). Fingolimodun doğal bağışıklığa göre edinilmiş bağışıklığı baskılamadaki etkisi daha zayıftır (134). Bununla birlikte Kappos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fingolimodla tedavi edilen MS hastalarının çoğunda yeterli bağışıklık yanıtı oluşmuş ancak yanıt oranları plasebo ile tedavi edilen hastalara göre azalmış olarak bulunmuştur (139). Fingolimod kullananlarda regülatuar B hücrelerinin oranının, tedavisiz MS hastaları ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde arttığı ve daha fazla sayıda regülatuar B hücresinin Interlökin-10 ürettiği saptanmıştır (140). Periferik kandaki etkilerinin tersine fingolimodun BOS'taki B hücre sayısında minimal bir değişikliğe yol açtığı gözlenmiştir.

Ayrıca intratekal IgG ve OKB sentezine de etkisi düşüktür (141). Tedavisiz hastalara göre fingolimod ile tedavi edilen hastalarda CD4+/CD8+ T hücre oranında ve CD4+ T hücre sayısında azalma, CD8+ T hücre, doğal öldürücü (NK) hücre sayılarında artışa neden olur (137). Tedaviden sonra antijen sunan hücrelerde (APC) daha tolerojenik bir fenotip geliştiği ve anti inflamatuvar özelliklerinde artış olduğu izlenmiştir (142). Fingolimodun NK'nın minör alttiplerinde de anlamlı değişikliklere yol açtığı görülmüştür (143).

Fingolimod fosfat lipofilik yapıda olup KBB'yi kolayca geçebilir. MSS'de periferik kana kıyasla daha yüksek konsantrasyonda fingolimod olduğu, beyaz cevherde miyelin kılıflarında biriktiği gösterilmiştir (144). S1PR'ler MSS'de yaygın olarak bulunur: Oligodendrositler üzerinde S1PR1 ve S1PR5 daha yoğun olarak ekprese olurken, astrositler üzerinde S1PR1 ve S1PR3 ekspresyonu belirgindir. Bu reseptörler üzerinden S1P'nin hücrelerde proliferasyon, farklılaşma ve miyelin tamiri gibi fonksiyonları vardır (145). Bir hayvan deneyinde fingolimodun özellikle düşük dozlarda remiyelinize akson sayısında artış sağladığı gösterilmiştir (146). Fingolimod tedavisinin, klinik semptomlarda iyileşme, miyelin proteinlerinin ekspresyonunun normalleşmesi, enflamatuvar infiltrasyon, aksonal kayıp ve demiyelinizasyonda azalma ile birlikte bir dereceye kadar nöroproteksiyon sağladığı söylenebilir (147).

2.11.2. Klinik ve Görüntüleme Üzerine Etkisi

Üç büyük faz 3 klinik çalışma ile klinik ve MRG'ye dayanarak fingolimodun plaseboya ve interferon beta-1a'ya üstünlüğü gösterilmiştir. Fingolimodun plaseboya göre 24 ayın sonunda yıllık atak hızında FREEDOMS

I'de %54, FREEDOMS II'de %48 oranında azalma, TRANSFORMS çalışmasında ise interferon beta-1a'ya göre 12 ayın sonunda %52 oranında azalma sağladığı saptanmıştır. T2 ağırlıklı ve kontrastlı T1 ağırlıklı MRG incelemelerinde yeni gelişen lezyonlarda anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Ancak FREEDOMS çalışması hariç, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarında fingolimodun özürlülük progresyonuna etkisi gösterilememiştir (7,8,10).

Faz 3 klinik çalışmalarla fingolimodun etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olsa da bu çalışmalarda dahil etme ve hariç tutma kriterleri homojen bir popülasyon elde etmek üzere tasarlanmıştır. Klinik uygulamada eşzamanlı tedaviler, komorbiditeler, uyum ve etkinin kalıcı olması zorlukları nedeniyle ilacın gerçek etkinliğinin araştırıldığı farklı coğrafi bölgelerdeki gerçek yaşam veri çalışmalarından gelen sonuçlar da fingolimod ile ilgili yapılan temel çalışmaların sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir (148–152). Gerçek yaşam verilerine dayanan bir literatür taramasına göre 5249 hastayla yapılan toplam 13 çalışmada fingolimod kullanan hastalar arasında ortalama 13,2 ay sonra özürlülük progresyonu olmayan hastaların oranının %89,9'a kadar ulaştığı belirtilmiştir. Tedavinin 1.yılıının sonunda hastaların %91,6'sında yeni gelişen Gd+ T1 lezyonu ve %73,6'sında yeni gelişen T2 lezyonu izlenmemiştir (148).

INFORMS çalışmasında ise en az 3 en çok 5 yıl süre boyunca olmak üzere takip edilen 970 PPMS hastasında 3 aylık özürlülük ilerlemesi açısından fingolimod ve plasebo arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (153).

Fingolimod kullanan hastalarda daha az oranda ilacı bırakma söz konusudur. Enjeksiyon tedavilerine göre tedaviye devamlılık fingolimod alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda olup %82 civarındadır (154).

Fingolimodun etkisi asıl olarak yüksek aktif RRMS'te belirgin olmakla birlikte hem erken hastalık sürecinde hem de geç dönemde belirli bir özürlülük aşamasına gelen hastalarda da hastalık aktivitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (155,156). Fingolimod PML (progresif multifokal lökoensefalopati) gelişme riski olan natalizumab kullanan hastalarda ilaç değişiminde bir alternatif olabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda geçiş sonrası hastalık aktivitesinde artış olabildiği de gösterilmiştir (157,158).

İnterferon-beta ve glatiramer asetat dışında başka bir HMEİ ile fingolimodun etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize klinik bir çalışma yoktur (8,159). Tedavi seçenekleri arasında etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından farklılıkları tanımlamaya yardımcı olan birçok çalışma ve meta analiz vardır. Enjekte edilebilir ve diğer oral HMEİ'lere kıyasla, fingolimodun anlamlı oranda daha iyi bir iyileşme sağladığı doğrulanmıştır (148–151). Natalizumab PML riski nedeniyle uzun süre kullanılamamakta olup literatürde fingolimoda geçiş sonrası hastalık süreci ile ilgili çalışmalar mevcuttur (152–154). Natalizumab ile tedavi edilen hastalarda yıllık atak hızının daha düşük ve ilk atak süresinin daha geç olduğu tespit edilmiştir (155). Randomize kontrollü bir çalışma henüz yapılmamış olsa da şu ana kadar yapılan diğer çalışmalar natalizumabın fingolimoda hafif düzeyde üstün olduğunu göstermektedir (154).

2.11.3. Yan Etkiler

Fingolimod başlandıktan sonra tedavinin 3. ve 7. günleri arasında lenfosit sayısı bazal değerin %20-%30'una düşmektedir. Lenfosit sayısı ilacın kesilmesinden sonra 45 gün içerisinde normal değere, 90 gün içinde de %80 hastada bazal değerine ulaşmaktadır. Tedavinin devam etmesi halinde lenfosit düşüklüğü devam eder. Tedavinin kesilmesinden sonra, tedavi süresi ile tam olarak ilişkili olmayarak, bazı hastalarda lenfopeninin düzelmesi gecikebilir (134). Fingolimodun farklı lenfosit alt tiplerini etkilemesi nedeniyle bir hastanın lenfosit altküme durumunu değerlendirmek için periferik kan lenfosit sayılarının kullanılamayacağı belirtilmiştir (168). TRANSFORMS çalışmasında 1,25 mg fingolimod grubunda biri varisella zoster virüsüne (VZV) bağlı ciddi bir enfeksiyon ve diğeri herpes simpleks virüs (HSV) ensefaliti sonrası olmak üzere iki ölüm vakası rapor edilmiştir (8). İleri yaş ve uzun dönem fingolimod kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülen kriptokokal enfeksiyonlara ait vaka bildirimleri de mevcuttur (169). Önceden natalizumab kullanımının olmadığı durumda fingolimod ile PML gelişme riski de düşüktür. Ağustos 2017 tarihine kadar, fingolimod başlangıcından 6 ay öncesine kadar natalizumab kullanmamış toplamda 15 tane fingolimod ilişkili PML vakası bildirilmesi nedeniyle araştırmacılar yıllık insidansı 100.000'de 3 olarak hesaplamışlardır (170).

S1PR'lerin dağılımı nedeniyle bazı kardiyak yan etkiler görülebilmektedir. İlk dozdan sonra 6 saat içinde asemptomatik bradikardi, daha nadiren ise atriyoventriküler (AV) blok ve semptomatik bradikardi görülebilir. Genellikle, bu ilk doz ilişkili kardiyak olaylar kendi kendini sınırlayan geçici olaylardır (171).

Sistolik ve diyastolik kan basıncında da hafif fakat anlamlı bir artışa yol açarken çalışmalarda arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda plasebo grubuna göre anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (172).

MS'te fingolimodun terapötik dozlarda solunum fonksiyon test parametrelerinde bozulma ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (173). Supraterapötik dozlarda ise bronşiyal düz kas üzerindeki S1PR'lerin agonizmasından kaynaklandığı düşünülen, akut olarak solunum yolu direncinde artmaya ve solunum fonksiyonunda azalmaya yol açabilir (174).

Fingolimod ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %0,5'inde 3-4 ay içinde maküler ödem ortaya çıkmaktadır. Genellikle ilaç kesiminden sonra bu etki tamamen ortadan kalkmaktadır. Diyabeti veya üveit öyküsü olan hastalar maküla ödemi açısından daha yüksek risk altındadırlar (175).

Fingolimod kullanan hastaların bir kısmında ilaç başlangıcından sonra 6-9 ay içinde karaciğer transaminazlarında çoğunlukla asemptomatik hafif düzeyde artışlar görülebilir ve ilacın kesilmesinden sonra birkaç ay içinde normal seviyelere inmektedir. Malignite insidansı ise klinik çalışmalarda fingolimod 0,5 mg ve plasebo kollarında benzer bulunmuştur. Ancak bazal hücreli kanserin fingolimod grubunda daha yüksek oranda görülme eğiliminde olduğu belirtilmektedir (172).

2.11.4. Fingolimoda Geçişte Dikkat Edilmesi Gerekenler

Naif hastalarda, glatiramer asetat veya interferon-beta kullananlarda beklenmeden fingolimoda geçiş yapılabilirken dimetil fumarat sonrası lenfosit sayısının normale dönmesi beklenmelidir. Teriflunomid kullananlarda ise

fingolimoda geçmeden önce kolestiramin ile bir arınma işlemi yapılması önerilmektedir (5). Natalizumab sonrası kullanılacak ise PML riski ve hastalık aktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Natalizumabdan geçişten sonra fingolimodun tedavinin ilk 2 ayında hastaları yeterli düzeyde korumadığı görülmüştür. Bu nedenle natalizumab kesildikten sonra fingolimoda geçmek için beklenen arınma süresinin 1 ayı geçmemesi önerilmektedir (158). Azatiyoprin, siklofosamid gibi immünsüpresif tedavilerden sonra başlanacak ise 3-6 ay beklenmeli ve beyaz küre sayısı normal seviyelerde olmalıdır (5).

2.11.5. Kontrendikasyonlar

İlacın olası yan etkileri nedeniyle kullanımının kontrendike olduğu bazı durumlar vardır (Tablo 5). Fingolimodun gebelik kategorisi C olup gebelikte kullanım için onayı yoktur. Gebe kadınlarda fingolimod kullanımı hakkında sadece sınırlı veri vardır. Fingolimod kullanımından sonra yenidoğanlarda malformasyon belirtileri olabileceği belirtilmektedir (176,177).

Tablo 5. Fingolimod kullanımı kesin kontrendikasyonları

- Ağır karaciğer yetmezliği
- Aktif kanser olması
- İmmün yetersizlik
- Aktif veya kronik enfeksiyon
- Ağır kronik respiratuar hastalık
- Mobitz tip 2 veya 3.derece AV blok
- Hasta sinüs sendromu
- Düzeltilmiş QT aralığının >500 ms olması
- Yakın zamanda geçirilmiş iskemik kalp ya da serebrovasküler olay
- Sınıf III veya IV kalp yetmezliği
- Sınıf Ia veya III antiaritmik ilaç kullanımı
- Gebelik

*İlaç kullanımı sırasında atenüe canlı aşı yapılmamalıdır

2.11.6. Fingolimod Başlanırken ve Başlandıktan Sonra

Fingolimodun ilk dozundan önce elektrokardiyogram (EKG) görülmesi, tam kan ve karaciğer enzimlerinin test edilmesi gerekmektedir. Kanda anti-VZV IgG negatifse VZV aşılması yapılmalıdır. Fingolimod başlamadan önce ve başlandıktan sonra 3-4.ayda maküla ödemi açısından oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Üveit veya diabetes mellitus öyküsü var ise oftalmolojik değerlendirme rutin olarak yapılmalıdır. Fingolimodun vücuttan atılması yaklaşık 2 ay sürdüğü için, tedavi bittikten sonra fetusun potansiyel riskleri devam edebilir, hastalar bu açıdan bilgilendirilmelidir. İlk dozdan 6 saat sonra olmak üzere 12-kanallı EKG incemelesi tekrarlanmalıdır. İlk dozla birlikte 6 saate kadar saatlik kalp atış hızı, kan basıncı ve yan etkiler (baş dönmesi, göğüs ağrısı, çarpıntı) izlenmelidir. İzlem sırasında semptomatik bradikardi, 6 saatlik izlemden sonra yeni ikinci veya üçüncü derece AV blok gelişirse, kalp atımı dakikada 45 atım altına inerse veya izlem sırasındaki en düşük değerine düşerse izlem süresi uzatılmalıdır. İlaça ara verildiği durumlarda yeniden başlandığında kardiyak yan etkiler açısından ilk doz prosedürü tekrarlanmalıdır. Tedavinin ilk 2 haftası içinde bir gün veya daha fazla, 3. ve 4. haftaları boyunca 7 günden fazla veya ilk aydan sonra 14 günden fazla tedaviye ara verilirse kardiyak yan etkiler açısından ilk doz prosedürlerinin tekrar edilmesi önerilmektedir (176,177).

Fingolimod başlandıktan sonra, klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. İlk izlem 1 ay sonra sonraki izlemlerin de 3 aylık (en fazla 1 yıllık) aralıklarla yapılması önerilmektedir. MS'e özgü semptomlar, yan etkiler, klinik muayene, kan basıncı ve kalp atım hızı izleme

dahil edilmelidir. Lenfosit sayısının 200/mm³ altında olması durumunda fingolimoda ara verilmesi önerilir (176,177). Hastalarda lenfopeniyi önlemek için doz azaltma veya gün aşırı uygulama tartışılmaktadır. Doz azaltma durumunda hastalık aktivitesinin arttığı saptanmıştır (178). Karaciğer enzimlerinin normal üst sınırın 5 katının üzerine çıktığı durumda ilaca ara verilmesi önerilir. Hafif yüksekliklerde ilaca devam edilebileceği belirtilmektedir. Deri kanseri riski nedeniyle de tedavi sırasında düzenli dermatolojik kontrollerin yapılması önerilmektedir (176,177). Hastalık seyrine bağlı olarak, MS hastalık aktivitesinin yanı sıra PML belirtilerinin de değerlendirilmesi amacıyla yılda en az bir kez MRG kontrolleri yapılmalıdır (5).

Fingolimod seçici olmayan bir S1PR agonistidir. S1PR üzerindeki bu seçici olmayan etkinin, fingolimod tedavisi sırasında bilinen yan etkilerden, özellikle de kardiyak yan etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Seçici S1PR1 ve 5 modülatörü olan siponimod Mart 2019'da ozanimod ise Mart 2020'de erişkinlerde KİS, RRMS ve aktif SPMS'te kullanılmak üzere ABD'de onaylanmıştır (179,180). Ponesimod'un da seçici reseptör modülatörü olarak RRMS'te etkin olduğu gösterilmiştir (181). Amiselimod ve ceralifimodun da klinik çalışmaları yapılmaktadır (182,183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012- Aralık 2019 tarihleri arasında Nöroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen ve/veya Nöroloji polikliniğine başvuran, en az bir yıl süre ile fingolimod kullanmış 59 RRMS tanılı hasta çalışmaya dahil edilerek klinik ve MR görüntülemeleri incelenmiştir. Fingolimod kullanan hastaların takibinde rutin olarak uygulanan yıllık MRG incelemelerine ulaşamayan hastalar da klinik muayene bulguları açısından değerlendirilmiştir. Yetersiz muayene ve atak verisi olan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu kriterlere uygun hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, yaş, cinsiyet özellikleri, MS için ilk atak yaşı, atak klinik fenotipi, MS tanı yaşı, elde edilebilen hastalarda BOS OKB durumu ve IgG düzeyleri, daha önce kullandığı HMEİ, fingolimod başlangıç yaşı ve fingolimod başlanana kadar geçen hastalık süresi, fingolimod öncesi ve sonrası yıllık atak sayısı ve EDSS skorları, fingolimod öncesi ve sonrasında yıllık (± 90 gün) içerisinde yapılan nörogörüntüleme bulguları ve fingolimoda bağlı gelişen yan etkiler değerlendirilmiştir. İlacı kullanan hastalarda ilacın etkinliği ve güvenilirliğinin tespit edilmesi amaçlanmış, ilacı bırakma veya ilacın kesilme oranları da değerlendirilmiştir.

3.2. Fingolimod Öncesi Protokol

Fingolimod başlanmadan önce hastaların özgeçmişleri, ilk atak klinik fenotipleri, ilk atak yaşları ve MS tanı yaşları, LP yapılan hastalarda BOS OKB durumu ve IgG indeks değerleri, daha önce aldıkları MS'e yönelik tedaviler, yıllık atak sayıları ve EDSS skorları not edilmiş, rutin tam kan, karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere biyokimya, kanda anti-VZV antikorları, EKG incelemesi ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Kan anti-VZV antikorları negatif olan hastalarda fingolimod öncesi aşılama yapılarak bağışıklık gelişmesi sağlanmıştır. Ek olarak fingolimod başlanmadan ± 90 gün önce 1,5 veya 3 Tesla olmak üzere beyin $\pm$ spinal MRG incelemeleri (beyin için aksiyel T1, T2, FLAIR, sagittal FLAIR; spinal kord için aksiyel ve sagittal T1 ve T2) rutin protokolde uygulanmaktadır. İlaç başlanmasında herhangi bir kontrendikasyon saptanmayan hastalar ilacın ilk dozunu aldıktan sonra en az 6 saat takip edilmek üzere gözlem altına alınmıştır. İlk dozu aldıktan sonra monitörize edilen hastalar ritm bozukluğu, bradikardi açısından izlenmiş, kan basıncı takipleri yapılmıştır. Bu dönemde kardiyak açıdan yan etki gelişen hastalar not edilmiştir. Gerek görülen hastaların gözlem süresi uzatılmıştır. Fingolimod başladıktan sonra rutin olarak 1, 3, 6. aylarda tam kan ve biyokimya takipleri yapılmış ve 6 ayda bir tekrarlanmıştır. Eğer sonuçlarda bir anormallik saptandıysa daha kısa aralıklarla incelemeler yapılmış ve gerek görüldüğü durumda ilaca ara verilmiş ya da kesilmiştir. İlacı kullanmaya devam eden hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla yıllık ± 90 gün olmak üzere beyin $\pm$ spinal MRG incelemeleri yapılmıştır. Rutin olarak nörolojik muayene ve ilaç yan etkisi açısından

değerlendirilmek amacıyla hastalara 3 ayda bir poliklinik kontrolüne gelmesi önerilmiştir. MRG incelemeleri hem görsel olarak hem de radyoloji anabilim dalının raporları baz alınarak yapılmıştır.

İlaç kullanımı sırasında MS atağı geçiren, yan etki gelişen, nörolojik muayenesi kötüleşen, EDSS skorları ilerleyen hastalar not edilmiştir. Çalışmamızda MS atağı hasta tarafından bildirilen yeni veya eski semptomlar varlığında ve MS için tipik nesnel bulguların olduğu, MSS'de fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan, iyileşme ile veya iyileşme olmaksızın akut veya subakut olarak gelişen, en az 24 saat süren monofazik klinik epizod olarak tanımlanmıştır. Altı ayda bir değerlendirilen hastalar için EDSS puanı 0 ise en az 1,5 puan artış, 0-5,5 arasında ise en az 1 puan artış, 5,5 üzerinde ise en az 0,5 puan artış olması durumunda özürlülük ilerlemesi olarak kaydedilmiştir. Takipte atakları devam eden, ciddi yan etki görülen veya SPMS'e dönüştüğü saptanan hastaların tedavilerinde değişikliğe gidilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Independent-Samples T” testi ile, bağımsız ikiden fazla grup arasındaki ortalama

farkı ise “One-Way ANOVA” testi ile incelenmiştir. Normal dağılım özelliği göstermeyen bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile, bağımsız ikiden fazla grup arasındaki medyan farkı ise “Kruskal Wallis H” testi ile incelenmiştir. Tek ve çok değişkenli bağımsız risk faktörü analizlerinde “Binary Logistic” testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” testi ile gerçekleştirilmiştir.

Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından değerlendirilmiş olup, 24.02.2020 tarihinde 2020-173 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 45'i kadın (%76,3), 14'ü erkek (%23,7) olmak üzere toplam 59 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $38,9 \pm 10,9$ 'dur. Bir önceki yıldaki ortalama atak sayısı ise $1,07 \pm 0,74$ 'tür. Fingolimoda geçmeden önceki ortalama bazal EDSS puanı $2,06 \pm 1,5$ olup %66,1 hastanın EDSS puanı 2,5 ve altındadır. Hastaların %78,9'una ilk ataktan sonra 2 yıl içinde bir koruyucu ilaç başlanmıştır. Ortalama fingolimoda başlangıç yaşı $36,2 \pm 10,8$ 'dir. Hastaların demografik özellikleri, bazal EDSS skor aralıkları, bazal yıllık atak sayısı 0, 1 ve 1'den fazla olmak üzere alt gruplara ayrılarak Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri

Değişkenler	n: 59
Cinsiyet [n (%)]	
Kadın	45 (76,3)
Erkek	14 (23,7)
MS tanı yaşı (yıl) [ort±ss]	28,9±10,4
≤ 20 yaş	17 (28,8)
21 – 40	37 (57,6)
> 40 yaş	8 (13,6)
Hastalık süresi (yıl) [ort±ss]	9±6,03
0 – 5 [n (%)]	20 (33,4)
6 – 10	21 (35,6)
> 10	18 (30,5)
Bazal atak sayısı [ort±ss]	1,07±0,7
0 [n (%)]	13 (22)
1	30 (50,8)
> 1	16 (27,1)
Bazal EDSS puanı [ort±ss]	2,06±1,5
0– 2,5 [n (%)]	39 (66,1)
3– 5,5	18 (30,5)
> 5,5	2 (3,4)
İlk HMEİ başlangıç süresi (yıl) [ort±ss]	2,44±4,1
≤ 2 [n (%)]	45 (78,9)
> 2	12 (21,1)
Fingolimod başlangıç yaşı (yıl) [ort±ss]	36,2±10,2
≤ 40 yaş [n (%)]	37 (62,7)
> 40	22 (37,3)

n:sayı, ort: ortalama, ss: standart sapma, MS: multiple skleroz, EDSS: Genişletilmiş özürölülük durumu ölçeği, HMEİ: Hastalık modifiye edici ilaç

Hastaların ilk MS atak yaşı 14 ile 48 yaş arasında değişmekte olup ortalama 27,2±9,6 yıldır. MS tanı yaşları ise 15-53 arasında değişmekte olup ortalama 28,9±10,4 yıldır. Fingolimod kullanım süresi 12 ay ile 96 ay arasında değişmekte olup ortalama 33,6±18,4 aydır. (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların Demografik Özellikleri-2

n: 59	Min	Maks	Ort	SS
İlk atak yaşı (yıl)	14	48	27,2	9,6
MS tanı yaşı (yıl)	15	53	28,9	10,4
Fingolimod kullanım süresi (ay)	12	96	33,6	18,4
Fingolimod başlangıç yaşı (yıl)	20	59	36,2	10,8

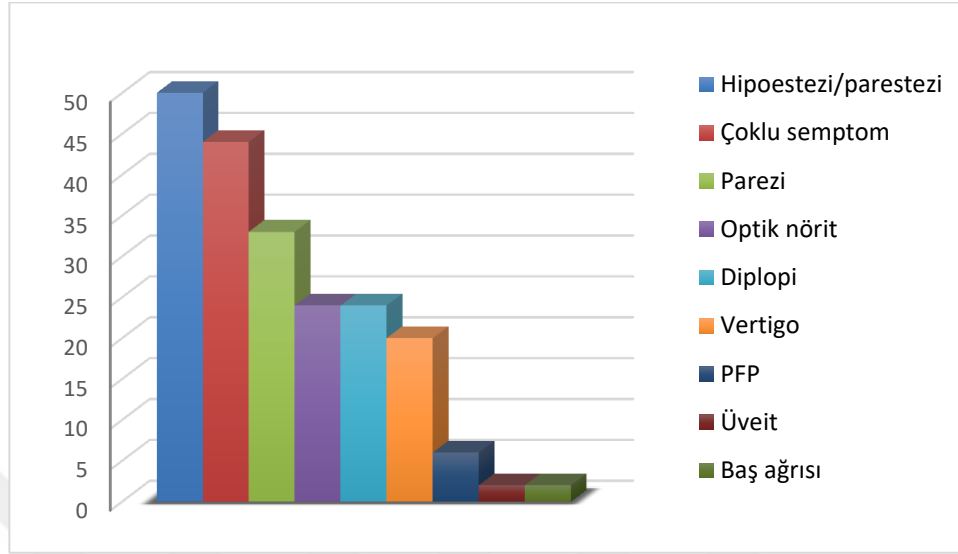
N:Sayı, MS: Multipl Skleroz, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların ilk atakları sırasında %49,2'sinde duyuşal yakınmalar, %30,5'inde parezi, %20,3'ünde optik nörit, %20,3'ünde diplopi ve %18,6'sında vertigo semptomları ortaya çıkmıştır. Bir olguda periferik fasiyal paralizi ve bir olguda üveit tek başına ilk atak bulgusu olarak bulunmaktaydı. Hastaların %42,4'sinde ilk MS atağı çoklu nörolojik semptomlarla ortaya çıkmıştır. Bir hastada ise baş ağrısı nedeniyle yapılan beyin MR görüntülemesinde MS için tipik lezyonlar izlenmiştir. İlk atak klinik fenotipleri ile ilgili ayrıntılı sonuçlar Tablo 8 ve Şekil 1 'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Hastaların ilk atak klinik fenotipleri

	n: 59
Hipoestezi/parestezi	29 (49,2)
Parezi	17 (28,8)
Optik nörit	12 (20,3)
Diplopi	12 (20,3)
Vertigo	11 (18,6)
Birden çok semptom	25 (42,4)
PFP	3 (5,1)
Üveit	1 (1,7)
Baş ağrısı	1 (1,7)

n: sayı, PFP: periferik fasiyal paralizi



Şekil 1. Hastaların ilk atak klinik fenotipleri

Çalışmada incelenen ve verilerine ulaşılabilen 37 hastanın 4'ünde IgG indeksi 0,6 altındadır. Yirmi altı hastada tip 2 paterninde OKB pozitifliği var iken, birinde ise tip 3 paterninde OKB pozitifliği saptanmıştır. Hastalardan 10'una MS tanı aşamasında lomber ponksiyon (LP) yapılmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. BOS OKB pozitiflik paterni ve IgG indeks incelemeleri

	n (%)
IgG indeks	
< 0,6	4 (10,8)
> 0,6	33 (89,2)
OKB pozitiflik paterni	
Tip 1	8 (21,6)
Tip 2	28 (75,7)
Tip 3	1 (2,7)
Toplam	37

n: sayı, IgG: immunoglobulin, OKB: oligoklonal bant

Çalışmamızda bir yıldır fingolimod kullanan 20, 2 yıldır kullanan 14, 3 yıldır kullanan 16, 4 yıldır kullanan 4, 5 yıldır kullanan 1, 6 yıldır kullanan 2, 7 ve 8 yıldır kullanan 1'er hasta vardır (Tablo 10).

Tablo 10. Fingolimod kullanım süresine göre hasta sayıları

Süre	Hasta sayısı
1 yıl	20
2 yıl	14
3 yıl	16
4 yıl	4
5 yıl	1
6 yıl	2
7 yıl	1
8 yıl	1

Kadın oranı daha yüksek olmakla birlikte, kadın ve erkek hastalar ilk atak yaşı ve fingolimod başlangıç yaşı açısından benzerlik göstermektedir. Bazal yıllık atak sayısı ortalaması da kadınlarda biraz daha yüksek görünmekle birlikte istatistiksel açıdan ($p=0,303$) bu fark anlamlı değildir (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyete göre klinik özellikler

Cinsiyet	İlk Atak Yaşı (yıl)	Bazal Yıllık Atak Sayısı	Fingolimod Başlangıç Yaşı (yıl)
Kadın			
Ort±ss	27,4 ±9,3	1,11 ±0,7	36,3 ±11,1
Min	14	0	20
Maks	47	2	59
Erkek			
Ort±ss	26,4 ±11	0,9 ±0,9	35,6 ±10,2
Min	15	0	27
Maks	48	3	56
Toplam			
Ort±ss	27,15 ±9,6	1,07±0,7	36,2 ±10,8
Min	14	0	20
Maks	48	3	59

ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Hastaların MS ‘e eşlik eden hastalıklarının özeti Tablo 12’de özetlenmiştir. En sık görülen ek hastalıklar her birinde %8,5 oranlarında olmak üzere anksiyete/depresyon, migren ve hipotiroididir.

Tablo 12. Hastaların komorbiditeleri

Hastalık*	Sayı (%)
Anksiyete / Depresyon	5 (8,5)
Migren	5 (8,5)
Hipotiroidi	5 (8,5)
FMF	2 (3,4)
Astım / Allerji	2 (3,4)
Demir eksikliği anemisi	2 (3,4)
Diyabetes mellitus	1 (1,7)
Hipertansiyon	1 (1,7)
Gastrit	1 (1,7)
Primer biliyer siroz	1 (1,7)
Ankilozan spondilit	1 (1,7)
Fibromiyalji	1 (1,7)

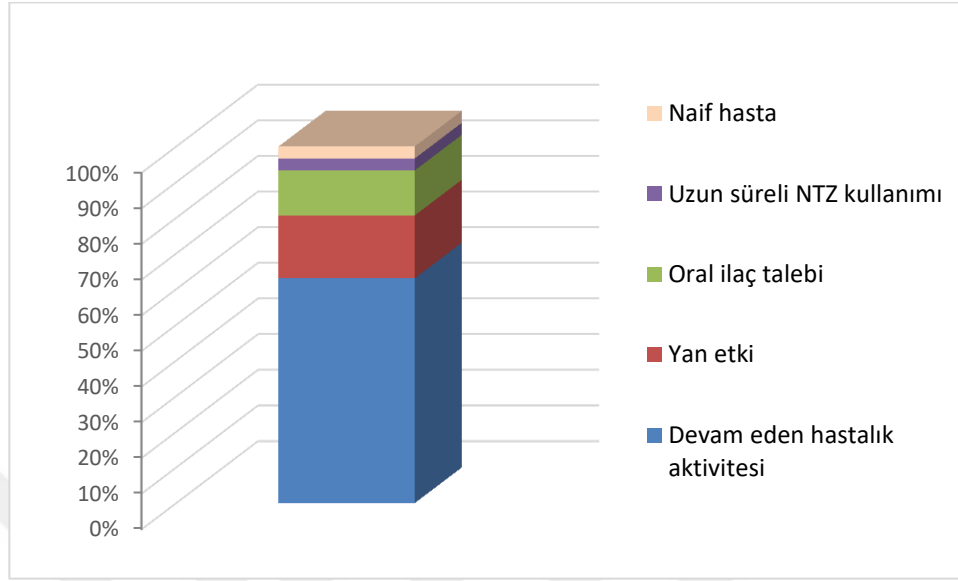
*Bir hastada birden fazla ek hastalık olabilir.

Hastalar arasında fingolimod tedavisine geçiş nedeni %71,1 oranında devam eden hastalık aktivitesi ile ilişkiliydi. Ek olarak daha önce kullanılan HMEİ'lere bağlı gelişen yan etkiler de (%18,6) fingolimodun tercih edilmesinde bir etken olmuştur. On yıldan fazladır enjeksiyon tedavisi altında olan hastalar ve/veya enjeksiyon uygulamak istemeyen hastalar (%11,8) için de fingolimod bir tedavi seçeneği olmuştur. İki hastaya (%3,4) ise yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle direk olarak fingolimod tedavisi başlanmıştır (Tablo 13) (Şekil 2).

Tablo 13. Fingolimoda geçiş nedenleri

*	n (%)
MRG'de progresyon ve/veya devam eden ataklar	42 (71,1)
Yan etki**	11 (18,6)
Oral ilaç talebi	7 (11,8)
Uzun süre NTZ kullanımı	2 (3,4)
Naif hasta	2 (3,4)

n: Sayı, NTZ: Natalizumab, MRG: manyetik rezonans görüntüleme *Bir hastada birden fazla neden olabilir. **Önceki hastalık modifiye edici ilaç ilişkili her türlü yan etki

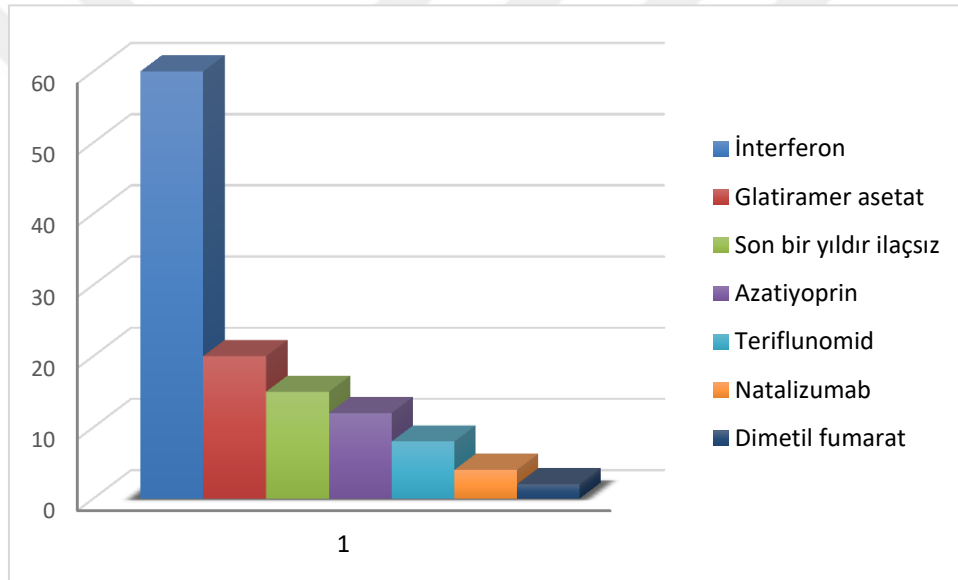


Şekil 2. Fingolimod geçiş nedenleri

İnterferon subkütan ve intramüsküler formlarıyla birlikte fingolimod öncesinde %59,3 ile en yüksek oranda kullanılan hastalık modifiye edici tedaviydi. Azatiyoprin tedavisi 1 hasta hariç diğerlerinde interferon tedavisi ile birlikte kullanılmıştı. İki hastada ise en az üç yıl boyunca natalizumab kullanımı sonrasında fingolimoda geçilmiştir. Fingolimod öncesinde en az bir yıldır herhangi bir HMEİ tedavisi almamış olan hastaların 2'sinde gebelik planı ve devamındaki gebelik süreci nedeniyle tedavilerine ara verilme öyküsü mevcuttur. Fingolimod öncesinde en az bir yıldır ilaçsız olan hastaların geri kalanı ise daha önceden kullandıkları HMEİ'leri kendi istekleri ile kesmiş olan hastalardır. Tedavide kullanılan diğer ilaçlara ait bilgiler Tablo 14'te özetlenmiştir (Şekil 3).

Tablo 14. Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar

	N (%)
İnterferon	35 (59,3)
Glatiramer asetat	10 (16,9)
Dimetil fumarat	1 (1,7)
Teriflunomid	4 (6,8)
Azatiyoprin	6 (10,1)
Natalizumab	2 (3,4)
Son bir yıldır ilaçsız	8 (13,5)



Şekil 3. Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar

4.2. Fingolimodun Yıllık Atak Sayısı, EDSS Puanı ve MR Görüntüleme Üzerine Etkileri

Fingolimod tedavisi ile birlikte ortalama atak sayılarında bazale göre belirgin bir düşüş olmuştur. Fingolimod öncesi bir yıldaki ortalama atak sayısı $1,07 \pm 0,74$ iken tedavinin birinci yılında $0,15 \pm 0,36$ 'ya düşmüştür ($p < 0,001$). Bu etki 5.yıla kadar devam etmekle birlikte sonraki yıllarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu yıllarda da atak ortalaması düşüktür. Bir hastada gebelik

planı nedeniyle fingolimod tedavisinin 30.ayında ilaca ara verilmiş, ara verildikten 6 ay sonra hastalık aktivitesinde artış olması nedeniyle ilaca geri başlanmış olup bu hastanın fingolimoda ara verilene kadar geçen süredeki verileri analizlere dahil edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Fingolimodun yıllık atak sayısı üzerindeki etkileri

Süre	N	Ortalama±SS	P
Bazal	59	1,07±0,74	
1. Yıl	59	0,15±0,36	<0,001
2. Yıl	41	0,20±0,40	<0,001
3. Yıl	26	0,12±0,33	<0,001
4. Yıl	10	0,30±0,48	0,010
5. Yıl	5	0,40±0,55	0,063
6. Yıl	4	0,25±0,50	0,059
7. Yıl	2	0,00±-	0,157
8. Yıl	1	0,00±-	-

Fingolimod başlanmadan önceki yılda ataksız hastaların oranı %22 iken, fingolimod başlandıktan sonra birinci yılda %84,7, ikinci yılda %80,5, üçüncü yılda %88,5 hasta atak geçirmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası atak durumu

Süre	N	0 (%)	≥ 1 (%)
Bazal	59	13 (22)	46 (78)
1. Yıl	59	50 (84,7)	9 (15,3)
2. Yıl	41	33 (80,5)	8 (19,5)
3. Yıl	26	23 (88,5)	3 (11,5)
4. Yıl	10	7 (70)	3 (30)
5. Yıl	5	3 (60)	2 (40)
6. Yıl	4	3 (75)	1 (25)
7. Yıl	2	2 (100)	0 (0)
8. Yıl	1	1 (100)	0 (0)

Ataksızlık oranı değerlendirilecek olur ise iki yıl boyunca atak geçirmeyen hastaların oranı %80,5, üç yıl boyunca atak geçirmeyen hastaların oranı %76,9'dur (Tablo 17).

Tablo 17. Fingolimod tedavisi sonrası ataksızlık durumu

Ataksız yıl	Ataksız hasta	Sayı	Yüzde
1	50	59	84,7
2	33	41	80,5
3	20	26	76,9
4	6	10	60
5	2	5	40
6	2	4	50
7	0	2	0
8	0	1	0

Fingolimod tedavisi altında atak geçirme durumunun cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, immunglobulin G indeksi değeri, fingolimod başlangıç yaşı, öncesinde natalizumab kullanım öyküsü gibi bazı değişkenlerle ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Fingolimod altında atak geçirme durumu ile ilişkili olabilecek bazı hasta ve hastalık özellikleri

	HR/OR	95% CI	p değeri
Tek Değişkenli Analizler			
Cinsiyet	0,19	0,02-1,60	0,126
MS Tanı Yaşı	1,02	0,97-1,08	0,471
Hastalık Süresi	0,98	0,89-1,09	0,759
İlk Atak Klinik Fenotipi	0,90	0,63-1,31	0,539
Bazal Atak Sayısı	1,71	0,74-3,97	0,712
Bazal EDSS	1,03	1,52	0,893
BOS OKB varlığı	0,94	0,12-7,36	0,954
IgG İndeks	0,69	0,15-3,20	0,637
Fingolimod Başlangıç Yaşı	1,03	0,97-1,09	0,369
Natalizumab Kullanım Durumu	3,39	0,19-57,93	0,400
Çok Değişkenli Analizler			
-	-	-	-

HR: Risk oranı OR:, Tahmini rölatif risk CI: Güven aralığı, BOS: Beyin omurilik sıvısı, EDSS: Genişletilmiş özür lülük durumu ölçeği, OKB: Oligoklonal bant, IgG: İmmunoglobulin

Fingolimod tedavisi öncesi ortalama EDSS puanı $2,06 \pm 1,54$ iken tedavi ile birlikte ilk 4 yıla kadar EDSS puan ortalamasında bir artış olmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Fingolimodun yıllık EDSS puanı üzerindeki etkileri

	n	Ortalama $\pm$ SS
Bazal	59	2,06 $\pm$ 1,54
1. Yıl	59	2,13 $\pm$ 1,63
2. Yıl	39	2,05 $\pm$ 1,69
3. Yıl	25	2,02 $\pm$ 1,91
4. Yıl	9	1,72 $\pm$ 1,48
5. Yıl	5	2,30 $\pm$ 1,72
6. Yıl	4	2,88 $\pm$ 1,32
7. Yıl	2	3,25 $\pm$ 0,35
8. Yıl	1	3,00 $\pm$ -

SS: Standart sapma, n:sayı

Tabloda yıllara göre gruplandırılmış EDSS puanları özetlenmektedir. Dört yıl ve üzerinde takip edilen hasta sayısı az olmakla birlikte 4 yıla kadar takip edilen grupta EDSS puanlarının yüksek oranda hastada 2,5 ve altında kaldığı söylenebilir (Tablo 20).

Tablo 20. Fingolimod tedavisi altında yıllara göre EDSS puanları

	Sayı (%)			Toplam
	0 – 2,5	3– 5,5	> 5,5	
Bazal	39 (66,1)	18 (30,5)	2 (3,4)	59
1.Yıl	38 (64,4)	18 (30,5)	3 (5,1)	59
2.Yıl	26 (66,7)	11 (28,2)	2 (5,1)	39
3.Yıl	18 (72)	5 (20)	2 (8)	25
4.Yıl	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0)	9
5.Yıl	2 (40)	3 (60)	0 (0)	5
6.Yıl	1 (25)	3 (75)	0 (0)	4
7.Yıl	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2
8.Yıl	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1

Yıllara göre atak sayısı ve EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte değer olarak bakıldığında atak geçiren hastaların EDSS puan ortalamalarının daha yüksek olduğu görülebilir (Tablo 21).

Tablo 21. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası atak durumu ile EDSS puanları arasındaki ilişki

Atak Sayısı	EDSS (Ort±SS)			
	Bazal	1.Yıl	2.Yıl	3.Yıl
Bazal				
0	1,58±1,7	1,65±1,7	2,00±2	1,75±2,87
1	2,25±1,5	2,28±1,5	2,15±1,8	1,88±1,98
>1	2,09±1,47	2,22±1,75	2,13±1,3	2,14±1,4
p	0,242	0,348	0,693	0,720
1.Yıl				
0	1,96±1,54	1,99±1,57	2,04±1,68	1,85±1,9
1	2,69±1,49	3,00±1,8	3,63±1,80	2,83±1,04
p	0,201	0,084	0,252	0,188
2.Yıl				
0	2,09±1,7	2,09±1,75	2,08±1,71	1,86±1,97
1	2,50±1,4	2,89±1,69	2,79±1,87	2,33±1,4
p	0,225	0,165	0,529	0,348
3.Yıl				
0	1,80±1,88	1,78±1,9	1,80±1,89	1,83±1,92
1	2,25±0,65	2,50±0,9	2,62±1,1	2,75±1,19
p	0,177	0,151	0,131	0,161
4.Yıl				
0	1,43±1,40	1,29±1,38	1,29±1,38	1,29±1,38
1	1,67±1,5	1,67±1,5	1,67±1,5	1,83±1,76
p	0,725	0,639	0,639	0,639

EDSS: Genişletilmiş özürölülük durumu ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Fingolimod tedavisine başlandıktan sonra atak geçiren hastalarda ilk atağa kadar geçen süre ortalaması 14,3±10,4 ay'dır. Kadın ve erkek hasta grubu arasındaki farklılıklar Tablo 22'de özetlenmiştir. Erkek grubunda yalnızca 1 hasta olduğundan ilişki analizi için gerekli p değeri bulunamamaktadır. Atak gelişme süresi ile fingolimod başlangıç yaşı karşılaştırıldığında p=0.048 bulunduğundan başlangıç yaşı grubuna göre ilk atağa kadar geçen süre ortalamaları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu söylenebilir. Sonuç olarak fingolimoda başlama yaşı artarken ilk atağa kadar geçen süre azalmaktadır. İlk atağa kadar geçen süre ile MS tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi ile ilk atağa kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Atakların çoğunluğu fingolimod başlangıcı 40 yaşın altında olan, 21-40 yaş arasında MS tanısı alan ve hastalık süresi 10 yıl altında olan hastalarda gelişmiştir. İlk HMEİ başlanma süresi ile fingolimod başlangıcı sonrası gelişen ilk atak zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Atakların çoğunluğu ilk MS atağından sonraki ilk bir yıl içinde koruyucu tedavi başlanan grupta gelişmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Fingolimod tedavisi sonrası ilk atağa kadar geçen süre ile bazı hastalık özellikleri arasındaki ilişki

	N	Min	Maks	Ort±SS	p
İlk atağa kadar geçen süre (ay)	11	4	42	14,3±10,4	
Cinsiyet					
Kadın	10	4	42	13,9±10,90	0,999
Erkek	1	18	18	18	
Fingolimod başlangıç yaşı (yıl)					
≤ 40	6	9	42	19±12,26	0,048
> 40	5	4	12	8,6±3,13	
MS tanı yaşı (yıl)					
≤ 20	3	11	42	23,7±16,3	0,14
21-40	6	7	22	12±5,25	
> 40	2	4	10	7±4,24	
Hastalık süresi (yıl)					
0-10	8	9	42	16,75±11,17	0,124
> 10	3	4	12	7,67±4,04	
HMEİ başlangıç süresi (ay)					
≤ 12	9	4	42	15,3±11,35	0,287
> 12	2	9	10	9,5±0,7	

Bir yıl boyunca %48,78, iki yıl boyunca %46,15 ve üç yıl boyunca %23,5 hastada yeni MRG lezyonu (T2 ve/veya Gd+T1) gelişmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Fingolimod tedavisi sonrası yıllık MR görüntülemesine göre lezyonsuzluk

Lezyonsuz Yıl	Lezyonsuz Hasta	Sayı	Yüzde
1	20	41	48,78
2	12	26	46,15
3	4	17	23,5
4	0	4	0
5	0	2	0
6	0	2	0

Fingolimod başlandıktan sonraki 1.yılda MRG'sinde herhangi bir bölgede yeni T2 ve/veya Gd+T1 lezyonu olan hastalar çeşitli klinik özelliklere göre incelenmiştir. Tabloda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemekle birlikte sayısal değerlere bakıldığında MRG'de yeni lezyon olanlarda olmayanlara göre MS tanı yaşı ve fingolimod başlangıç yaşı ortalamaları daha küçük, hastalık süresi ise daha kısadır (Tablo 24).

Tablo 24. Fingolimod sonrası 1.yılda MRG lezyonları ile ilişkili hastalık özellikleri

Ölçütler	Ortalama±SS			p
	Yok	Var	Toplam	
MS Tanı Yaşı	31,08±10,77	28,46±10,9	30,18±10,75	0,432
Fingolimod Başlangıç Yaşı	39,60±11,09	34,15±11,6	37,74±11,4	0,135
Hastalık Süresi (yıl)	10,44±6,46	8,46±6,5	9,76±6,46	0,253

Fingolimod başlandıktan sonra ilk bir yıl içinde yeni MRG lezyonlarının gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemekle birlikte (p=0,222) kadın hastaların oran olarak daha büyük bir kısmında yeni MRG lezyonu geliştiği söylenebilir.

Bir yıl boyunca 6 aylık doğrulanmış özürölük ilerlemesi göstermeyen hastaların oranı %96,6'dır. Bir yıl içinde 2 hastada 6 aylık doğrulanmış özürölük ilerlemesi görölmele birlikte bu iki hasta fingolimodu henüz bir yıl süre ile kullanmış olmaları nedeniyle ikinci yıl analizine girememiş ve ikinci yıldaki 39 hastanın hiçbirinde 2 yıl boyunca özürölük ilerlemesi görölmemiştir. Benzer şekilde 25 hastanın hiçbirinde 3 yıl boyunca bir dizabilite ilerlemesi görölmemiştir. Dört yıl boyunca özürölük ilerlemesi göstermeyen hasta sayısı 8 (%88,9), beş yıl boyunca özürölük progresyonu göstermeyen hasta sayısı ise 3 (%75)'tür (Tablo 25).

Tablo 25. Fingolimod tedavisi sonrası hastaların özürölük progresyonu

Süre	Hasta Sayısı	Sayı	Yüzde
1 Yıl	57	59	96,6
2 Yıl	39	39	100
3 Yıl	25	25	100
4 Yıl	8	9	88,9
5 Yıl	3	4	75

4.3. Fingolimod Tedavisi Altında NEDA-3 Sürdürölabilirliğı

Fingolimod tedavisinin birinci yılında hastaların %46,3'ü, 2.yılında %42,3 ve 3.yılında %23,5'ü NEDA-3'ü sağlamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Fingolimod tedavisi sonrası NEDA-3 sürdürölabilirliğı

NEDA-3 Yıl	Hasta Sayısı	Sayı	Yüzde
1 Yıl	19	41	46,3
2 Yıl	11	26	42,3
3 Yıl	4	17	23,5
4 Yıl	0	4	0
5 Yıl	0	2	0

Üç yıl boyunca NEDA-3'ü sürdürebilme durumunun cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, bazal atak sayısı, bazal EDSS puanı, BOS OKB pozitifliği ve IgG indeks değeri, fingolimod başlangıç yaşı ve öncesinde natalizumab kullanım durumu ile ilişkisi araştırıldığında bazal atak sayısının 1. ve 2. yılda anlamlı olarak NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p= 0,001$). Bazal atak sayısı daha düşük olan hastalar NEDA-3'ü sürdürme konusunda daha başarılı gibi görünmektedir. Diğer özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27).

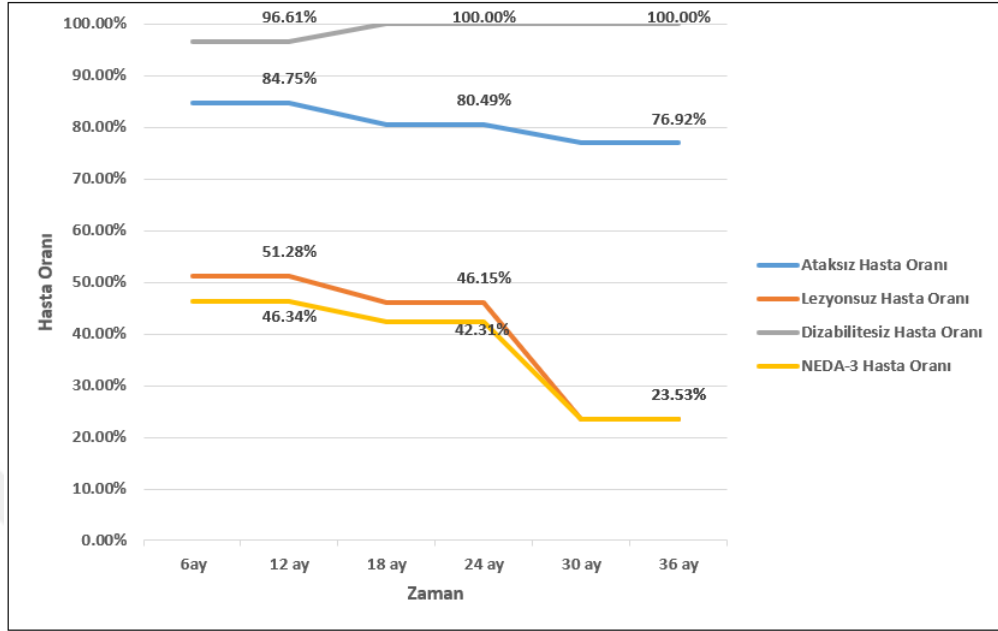
Tablo 27. Fingolimod tedavisi sonrası NEDA-3'ü sürdürebilen hastaların bazı hastalık özellikleri

Ölçümler	NEDA-3								
	Yıl 1			Yıl 2			Yıl 3		
	Sağlayan (n=19)	Sağlamayan (n=22)	P	Sağlayan (n=11)	Sağlamayan (n=15)	P	Sağlayan (n=4)	Sağlamayan (n=13)	P
Cinsiyet									
Kadın	14 (73,7)	18 (81,8)	0,71	10 (90,9)	13 (86,7)	0,99	4 (100)	10 (76,9)	0,54
Erkek	5(26,3)	4 (18,2)		1 (9,1)	2 (13,3)		-	3 (23,1)	
MS Tanı Yaşı	29,53±10,18	30,64±11,06	0,74	29,00±9,24	28,40±10,08	0,88	32,25±9,57	26,92±9,95	0,36
Hastalık Süresi	10,05±6,28	9,00±6,5	0,60	8,27±4,52	9,40±8,55	0,69	6,50±3,11	9,00±9,07	0,6
Bazal Atak Sayısı	0,68±0,58	1,45±0,67	0,001	0,64±0,5	1,73±0,59	0,001	1,00±-	1,62±0,77	0,14
Bazal EDSS	2,24±1,58	2,23±1,5	0,98	1,73±1,75	2,33±1,23	0,131	0,75±0,9	2,24±1,6	0,08
IgG İndeks	0,81±0,25	1,18±0,65	0,06	0,92±0,27	1,29±0,62	0,136	1,06±0,36	1,04±0,35	0,92
Natalizumab									
Hayır	18 (94,7)	21 (95,5)	0,998	10 (90,9)	14 (93,3)	0,997	4 (100)	12 (92,3)	0,997
Evet	1 (5,3)	1 (4,5)		1 (9,1)	1 (6,7)		-	1 (7,7)	
Fingolimod Başlangıç Yaşı	38,11±9,98	37,00±12,1	0,63	36,73±8,7	37,73±12,7	0,38	38,25±9,8	32,46±11,7	0,31

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlere göre de bazal atak sayısının düşük olması NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olarak saptanmıştır (p=0,038) ve (p=0,005) (Tablo 28).

Tablo 28. Fingolimod tedavisi altında NEDA-3 sürdürebilme durumunun hasta ve hastalık özellikleri ile ilişkisi

NEDA-3 (YIL 1)			
	HR/OR	95% CI	p value
Tek Değişkenli Analizler			
Cinsiyet	0,62	0,14-2,78	0,532
MS tanı Yaşı	1,01	0,95-1,07	0,734
Hastalık Süresi	0,97	0,88-1,07	0,593
İlk Atak Fenotipi	1,05	0,73-1,50	0,787
Bazal Atak Sayısı	8,11	1,89-34,83	0,005
Bazal EDSS Skorları	1,00	0,67-1,49	0,984
BOS OKB pozitifliği	1,41	0,33-6,08	0,647
IgG İndeks	6,26	0,75-57,15	0,090
Fingolimod Başlangıç Yaşı	0,99	0,94-1,05	0,747
Natalizumab Kullanım Durumu	0,86	0,05-14,71	0,915
Çok Değişkenli Analizler			
Bazal Atak Sayısı	13,41	1.16-155-73	0,038



Şekil 4. Fingolimod tedavisi sonrası ataksız, MRG’de yeni lezyonsuz, özürölük ilerlemesi olmayan hastalar ve NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından hastalar

Fingolimod tedavisi altında ataksızlık, MRG’de yeni lezyonsuzluk ve özürölük ilerlemesi göstermeyen hasta oranlarıyla birlikte NEDA-3’ü sürdürebilen hasta oranları Şekil 4’de gösterilmiştir. NEDA-3 sürdürülebilirliğinin MRG’de yeni lezyonsuzluk durumu ile yakın ilişkide olduğu söylenebilir.

Fingolimodun 1 yılın sonunda atak sayısına etkisi cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi ve bazal EDSS parametrelerinin alt grupları için anlamlıdır. Yalnızca bazal EDSS puanı 5,5 ve üzeri olan iki hasta üzerinde atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiş ancak fingolimod tedavisi sonrası 1. yılda bu hastalarda da yeni atak gelişmemiştir. Fingolimodun EDSS üzerinde, hasta alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 29).

Tablo 29. Fingolimod sonrası 1.yılda yıllık atak sayısı ve EDSS puan ortalamaları

Ölçütler	Yıllık Atak Sayısı, Ort±SS			EDSS, Ort±SS		
	Bazal	FNG	p	Bazal	FNG	p
Cinsiyet						
Kadın (n=45)	1,14±0,73	0,21±0,38	<0,001	1,90±1,01	1,89±0,91	0,853
Erkek (n=14)	0,93±0,69	0,05±0,33	<0,001	2,57±1,56	2,80±1,62	0,158
MS tanı yaşı (y)						
≤ 20 (n=17)	0,88±0,69	0,10±0,33	0,005	1,71±0,88	1,85±0,95	0,456
21-40 (n=34)	1,12±0,73	0,17±0,24	<0,001	2,02±1,04	2,04±1,11	0,658
> 40 (n=8)	1,38±0,77	0,31±0,42	0,012	3,00±1,56	3,00±1,45	0,998
Hastalık Süresi (y)						
≤ 5 (n=20)	1,35±0,95	0,14±0,32	0,023	1,50±0,56	1,41±0,86	0,685
6-10 (n=21)	1,00±0,23	0,22±0,55	0,041	2,24±0,89	2,35±0,95	0,480
> 10 (n=18)	0,89±0,43	0,14±0,61	0,028	2,47±1,02	2,61±1,12	0,322
Bazal EDSS						
0-2,5 (n=39)	1,03±0,56	0,15±0,23	0,045	1,21±0,82	1,20±0,88	0,748
3-5,5 (n=18)	1,29±0,95	0,23±0,39	0,014	3,44±1,56	3,63±1,62	0,358
> 5,5 (n=2)	0,50±0,71	0,0±-	0,212	6,25±0,33	6,25±0,22	0,952
FNG başlangıç yaşı (y)						
≤ 40 (n=37)	1,03±0,52	0,14±0,32	0,002	1,64±0,69	1,70±0,75	0,568
> 40 (n=22)	1,19±0,77	0,23±0,44	<0,001	2,77±0,88	2,88±0,89	0,058

FNG: fingolimod, Ort: ortalama, SS: standart sapma, n:sayı, y: yıl, MS: Multipl skleroz, EDSS: Genişletilmiş özürölülük durumu ölçeği

4.4. Fingolimod İlişkili Yan Etkiler ve İlacı Bırakma

Fingolimod ilk doz uygulaması sırasında hastaların 1'inde (%2,4) asemptomatik sinüs bradikardisi gelişmiş ve bu nedenle monitörizasyon süresi uzatılmıştır. Diğer hastalarda herhangi bir ilk doz yan etkisi izlenmemiştir (%97,6).

Fingolimod tedavisi altında izlenen 3 hastaya yeni gelişen hipertansiyon nedeniyle antihipertansif tedavi başlanmıştır. Bir hasta fingolimod altında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini belirterek tedavi değişikliği talep etmiştir. En az bir ölçümde karaciğer transaminazlarında yükselme izlenen hasta oranı %25,4 olup bunların çoğunluğu normal üst sınırın 3 katının altında seyretmiş ve ilaç değişikliğine gidilmemiştir. Bir hastada fingolimod altında plansız gebelik durumu sonrası spontan abortus meydana gelmiştir. Bir hastada ise tedavinin 5.yılında rutin oftalmolojik kontrollerinde asemptomatik maküla ödemi izlenmiş olup takiplerinde düzelme olduğu gözlenmiş ve ilaç değişikliğine gidilmemiştir. Hastaların %61'inde tespit edilen veya bildirilen herhangi bir yan etki görülmemiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Fingolimod kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkiler

Yan etkiler*	Sayı (%)
Kardiyak	3 (5,1)
Enfeksiyon	2 (3,4)
Lenfopeni (200/mm³>)	2 (3,4)
Karaciğer transaminaz yüksekliği	15 (25,4)
Spontan abortus	1 (1,7)
Göz	1 (1,7)
Dermatolojik	1 (1,7)
Yok	37 (61)

*Bir hastada birden çok yan etki olabilir

Fingolimod tedavisiyle birlikte hastalara bazal, 1., 3., 6.ay ve devamında en az yılda bir olmak üzere düzenli karaciğer transaminaz incelemesi yapılmıştır. Değerlerde bir anormallik saptanması durumunda daha sık kontrol edilmiştir. Bir hastada fingolimod tedavisinin 5.yılında tekrarlayan ölçümlerde ALT değerinde normal üst sınırın 3 katı üzerinde seyretmesi nedeniyle tedavisine ara verilmiştir (Tablo 31).

Tablo 31. Fingolimod kullanımı sırasındaki AST ve ALT değerleri

U/L	AST n (%)	ALT n(%)
Normal	45 (80,4)	40 (71,4)
≤ 3x NÜS	10 (17,9)	14 (25)
> 3x NÜS	1 (1,8)	2 (3,6)

n: Sayı, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, NÜS: Normal üst limit

Fingolimod tedavisiyle birlikte hastalara 0., 1., 3., 6.ay ve devamında en az yılda bir olmak üzere düzenli tam kan sayımı incelemesi yapılmıştır. Değerlerde bir anormallik saptanması durumunda daha sık kontrol edilmiştir. Fingolimod tedavisinin 1.ayında ortalama lenfosit değerleri bazal değer ortalamasına göre %63,8 oranında düşmüştür. Takip eden kontrollerde de ortalamalar 1.aydakine benzer değerlerdedir. Lenfosit sayısı 2 hasta hariç 200/mm³ altına düşmemiştir (Tablo 32).

Tablo 32. Fingolimod kullanan hastalarda bazal ve yıllık lenfosit değeri ortalamaları

Süre	Ortalama±Standart sapma
Bazal	1,74±0,54
1.ay	0,63±0,40
3.ay	0,51±0,19
6.ay	0,47±0,15
1.yıl	0,51±0,29
2.yıl	0,52±0,26
3.yıl	0,55±0,31
4.yıl	0,52±0,25
5.yıl	0,52±0,21
6.yıl	0,52±0,05
7.yıl	0,6±0,27
8.yıl	0,71±-

Fingolimod kullanımı sırasında toplam 12 hastanın tedavisi Tablo 33’de özetlenen nedenlerden dolayı değiştirilmiştir. Dört hasta taşınma veya başka merkez takibine girme gibi nedenlerden dolayı takipten çıkmış olması nedeniyle ilaca devam edip etmediği yönündeki verilere ulaşılamamaktadır. Bir hastada tedavinin 5.yılında transaminaz yüksekliği gelişmiş ve tedaviye kısa süreli ara verilmiştir. Başka bir hastada ALT/AST değerlerinin tedavi başladıktan sonra kısa süre içinde normal üst sınırın 3 katının üzerine çıkması nedeniyle değerler normal seviyeye dönene kadar fingolimoda ara verilmiştir. İki hastanın birinde tedavinin ilk ayında diğerinde tedavinin 2.yılında lenfosit sayısının 200/mm³ altına düşmesi nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. İlk hastada tedaviye 1,5 ay kadar ara verilip tekrar başladığında bu etki görülmemiştir, diğer hasta bu süreçte takipten çıkmıştır. Dört hastada ise SPMS geliştiğine karar verilmesi nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir. İki hastada gebelik planı nedeniyle tedavilerine kontrollü bir şekilde ara verilmiştir. Bir hasta sık enfeksiyon geçirdiğini belirtmesi üzerine ilaç değişimi talep etmiştir. Bir hastada ise 3 yıl fingolimod kullanımı

sonrası göz çevresinde zoster enfeksiyonu gelişmiş bu süreçte 20 gün fingolimoda ara verilmiş, fingolimod tekrar başlandığında 1 ay sonra sol omuz bölgesinde döküntüleri meydana gelmiştir. Bu süreçte hasta toplamda 6 ay valasiklovir tedavisi kullanmış olup fingolimod tedavisinde kalıcı bir kesintiye gidilmemiştir. Bu hastanın fingolimod öncesinde kanda bakılan varisella zoster IgG antikoru pozitifdir. Bir hastada tedavinin 2.yılındayken vücutta nonvaskulitik eritemli lezyonlar izlenmesi nedeniyle fingolimod tedavisi kesilmiştir. Hastaya bu süreçte cilt biyopsisi de yapılmış olup süperfisiyal perivasküler dermatit ile uyumlu gelmiştir, malignite lehine bulgu izlenmemiştir. Sonuç olarak ilaca kesintisiz olarak devam eden hastaların oranı %66,1'dir.

Çalışmamızda ek olarak 1 yılın sonunda 59 hastanın %91,5'i, 2 yılın sonunda 41 hastanın %82,9'ü, üç yılın sonunda 26 hastanın %92,3'ü tedavide kalmıştır. Dört ve 5 yılın sonunda tedavisi kesilen bir hasta yoktur. Altı yılın sonunda 4 hastanın 3'ü (%75) 7 yılın sonunda 2 hastanın 1'i (%50) tedavide kalmıştır.

Tablo 33. Fingolimod tedavisinde devamsızlık yaratan durumlar

*	Sayı (%)
Düşük etkinlik	4 (6,8)
Takipten çıkma	4 (6,8)
SPMS'e dönüş	4 (6,8)
Gebelik/Gebelik planı	2 (3,4)
Karaciğer transaminazlarında artma	2 (1,7)
Lenfopeni	2 (3,4)
Hasta ilişkili/tedaviye uyumsuzluk	1 (1,7)
Enfeksiyon	1 (1,7)
Dermatolojik	1 (1,7)
Devam	39 (66,1)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, SPMS: sekonder progresif multipl skleroz *Bir hastada birden çok neden olabilir

5. TARTIŞMA

MS hastalığında farklı etki mekanizmaları olan çeşitli hastalık modifiye edici ve immun sistemi baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu tedaviler arasında ilk oral ilaç olarak kullanıma giren fingolimod Türkiye’de ve Avrupa’da RRMS’te ikinci basamak tedavi ilacı olarak onay almışken ABD’de ise birinci basamakta da kullanılabilmektedir. Ek olarak Türkiye’de özel izinle yüksek hastalık aktivitesi gösteren RRMS hastalarında birinci basamak olarak da kullanılabilmektedir. Fingolimod hem randomize kontrollü çalışmalara hem de gerçek yaşam verilerine göre etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir ilaçtır. Bundan hareketle bu çalışmada, fingolimodun RRMS hastalarında klinik ve MR görüntüleme üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 45’i (%76,3) kadın ve 14’ü (%23,7) erkek olmak üzere 59 hasta dahil edildi. Kadın oranları FREEDOMS çalışmasında %69,9, gerçek yaşam veri çalışmalarına göre ise %70,6 ve %61,5 gibi değerlerdedir. (10,149,167). Hastaların fingolimod tedavisine başlangıç yaşı ortalama $36,17 \pm 10,78$ ve fingolimod tedavisine geçiş öncesi hastalık süresi ortalama $9 \pm 6,03$ yıldır. Özellikle Avrupa’da da fingolimod ikinci basamak tedavi olarak onaylandığından hastalık süresi açısından bu çalışma ile benzer olan birçok gerçek yaşam veri çalışması mevcuttur. Zecca ve arkadaşlarının yürüttüğü bir gerçek yaşam veri çalışmasında fingolimod başlanmadan önceki ortalama hastalık süresi 6,3 yıl iken Baldi ve arkadaşlarının gözlemsel çalışmasında ortalama 10,7 yıl, İspanya’da yürütülen MS NEXT çalışmasında ise bu süre ortalama 8,9 yıldır (152,184,185). Çalışmada fingolimoda geçmeden önce son bir yıl içindeki ortalama atak sayısı

1,07±0,74 ve EDSS puan ortalaması ise 2,06±1,5'tür. Bazal atak sayısı ve bazal EDSS puanları literatürdeki diğer çalışmalarda değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle gerçek yaşam veri çalışmalarında bazal atak sayı ortalamaları randomize kontrollü çalışmalara göre daha düşük olabilmektedir. FREEDOMS ve TRANSFORMS çalışmalarında katılımcıların fingolimod öncesi son bir yıl içindeki atak ortalaması 1,5; bazal EDSS puan ortalaması sırasıyla 2,3 ve 2,24'tür (8,10). Baldi ve arkadaşlarının gerçek yaşam veri çalışmasında fingolimod öncesi son bir yıldaki atak ortalaması 1,08; bazal EDSS 3,1'dir (185). MS NEXT çalışmasında ise atak sayısı ve EDSS sırasıyla 1,04 ve 3'tür (184). Son bir yıldaki atak ortalaması ve EDSS puanları Correia ve arkadaşlarının çalışmasında sırasıyla 1,04 ve 2,5; Curti ve arkadaşlarının çalışmasında 1,1 ve 3,1; Walczak ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 ve 3,2'dir (149,167,186). Randomize kontrollü çalışmalarda ilacın etkinliğinin en iyi şekilde değerlendirilebileceği homojen bir hasta grubu seçilirken gerçek yaşam veri çalışmalarında hasta profili daha fazla değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızdaki bazal EDSS puan ortalamasının bu çalışmalara göre daha düşük olduğu söylenebilir. Bunun nedeni çalışmada EDSS puanında anlamlı bir artışa yol açmayan veya atak sonrası yeterli oranda düzelme gösteren ve EDSS puanında belirgin artış olmayıp da MR görüntülemesinde lezyon artışı izlenen hastaların çoğunlukta olmasıdır. Ek olarak 1 yıldan uzun süredir tedavi almayan ve yeni atak sonrası fingolimoda geçiş yapılan hastaların da EDSS puanları yüksek değildir.

Kadın ve erkek hastalar ilk MS atak yaşı, fingolimod başlangıç yaşı ve bazal atak sayısı gibi klinik özellikler açısından incelendiğinde anlamlı bir fark

izlenmemiştir. Cossburn ve arkadaşlarının çalışmasında RRMS hastaları arasında ilk MS atak yaşının kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği, yaşların ortalama sırasıyla 29,3 ve 31,2 olduğu belirtilmiştir (103). Kadınların genel olarak erkeklere oranla daha sık atak geçirdikleri belirtilmektedir (25). Ancak bu değerler tüm RRMS hastalarını ele almaktadır. Çalışmamızda da kadınların atak ortalaması erkeklerden bir miktar daha yüksek gibi görünse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmada hastaların ilk atak yaşı 14 ile 48 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $27,15 \pm 9,6$ yıl iken MS tanı yaşı ise 15 ile 53 yaş arasında değişmekte olup ortalama $28,9 \pm 10,4$ yıldır. MS hastalığı çoğunlukla 20 ile 40 yaş arasındaki genç erişkinleri etkilemekle birlikte daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabildiği bilinmektedir (187,188). Çalışmamızdaki hastaların %86,4'ü 40 yaş ve altında tanı alan hastalardır. Hastaların fingolimod kullanım süresi 1 ile 8 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,8 \pm 1,5$ yıldır.

Çalışmamızdaki hastaların 29'unda (%49,2) duyuşsal, 18'inde (%30,5) motor semptomlar, 12'sinde (%20,3) optik nörit ilk atak klinik fenotipleri olarak ortaya çıkmışken 25'inde (%42,4) başlangıç çoklu semptomlar (diplopi, motor, duyu, vertigo, optik nörit, periferik fasyal paralizi) şeklinde olmuştur. Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu'nun Türk MS hastalarında klinik ve prognoz üzerinde yaptığı çalışmada da duyuşsal semptomlar ile başlangıç oranı %43,4 olarak saptanmıştır (189). Benzer şekilde Kalincik ve arkadaşlarının PPMS hasta grubunun dahil edilmediği yaklaşık 15 bin MS hastasının atak fenotiplerini inceledikleri çalışmada da duyuşsal semptom ile başlangıç oranı %46,3'tür (68).

Çalışmamıza fingolimod tedavisine geçiş kararı alınmış özel bir hasta grubu dahil edilmekle birlikte hastaların başlangıç semptomları açısından genel MS popülasyonu ile benzerlik gösterdiği söylenebilir. Literatürde ilk atak kliniği ile prognoz ilişkisi arasında ilişki olup olmadığını araştıran birçok çalışma mevcut olup bu çalışmaların çelişkili sonuçlar vardır. Sfinkter semptomları ile başlangıcın kötü prognostik olduğu konusundaki veriler daha tutarlıdır (189–191). Conway ve arkadaşlarının çalışmasında transvers miyelit, beyin sapı/serebellar sendrom veya ciddi defisite yol açan atakların daha az oranda iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (105). Motor veya çoklu semptomlar ile başlangıç olmasının prognoza etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda motor semptom ile başlangıç kötü prognostik olarak saptanmışken, prognozla anlamlı bir ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (82,189,192,193). Optik nörit ve duyuusal semptomlar ile başlangıcın iyi prognoz göstergesi olduğunu veya böyle bir ilişkinin bulunmadığı gösteren çalışmalar da mevcuttur (68,74,190). MS çalışma grubunun çok merkezli çalışmasına göre klinik başlangıç şekli RRMS'ten SPMS'e dönüşle ilişkili bulunmamıştır (82). Çalışmamızda incelenen daha aktif bir hastalık süreci nedeniyle fingolimod tedavisine geçilen RRMS hastalarının ilk atak klinik fenotipleri de genel MS popülasyonu ile benzerdir.

Sonuçlarına ulaşılabilen 47 hastanın 10'una MS tanı aşamasında lomber ponksiyon (LP) yapılmamıştır. LP yapılan hastaların %75,7'sinde BOS OKB Tip 2, %21,6'sında Tip 1 paterni göstermekteyken 1 tanesinde (%2,7) ise Tip 3 paterni saptanmıştır. BOS IgG indeksi hastaların %89,2'inde 0,6 üzerinde saptanmıştır. Normalde IgG intratekal olarak üretilmez ve BOS'ta bulunan

IgG'ler periferik olarak türetilir ve poliklonaldır. MSS'de sadece az sayıda B hücre klonu bulunduğundan intratekal olarak üretilen IgG sadece oligoklonal olabilir. Serumda görünmeyen bantlar BOS'ta tespit edilirse intratekal IgG sentezinden söz edilir (194). OKB tespiti için bir dizi analiz yöntemi geliştirilmiş olup altın standart yöntemler agaroz jel üzerinde izoelektrik odaklama (IEF) ve immünoablota veya immünofiksasyondur. Çalışmadaki hastaların %64,9'unda IEF, geri kalanında immünofiksasyon elektroforezi kullanılmıştır. Toplamda 6 farklı OKB paterni mevcuttur. Tip 1'de ne BOS'ta ne de serumda IgG tipinde band görülürken, tip 2'de BOS'ta bant varken serumda yoktur; tip 3'te BOS'ta ve ek olarak serum ve BOS'ta eşleşmiş bantlar, tip 4'te BOS ve serumda eşleşmiş bantlar, tip 5'te BOS ve serumda monoklonal bantlar ve tip 6'da ise yalnızca BOS'ta monoklonal bantlar görülür (111). MS'te pozitif sonuç için BOS'a özgü en az iki adet oligoklonal IgG bandının görülmesi gerekmektedir (195). Bir meta analize göre MS'li hastaların yaklaşık %90'ı ve KİS'lerin yaklaşık %68'i OKB pozitifliği göstermektedir (111). BOS OKB pozitifliğinin MS'e spesifik olmadığı, MS açısından tipik klinik ve/veya MRG bulguları olduğunda pozitifliğinin anlamlı olduğu ve MS için spesifik olmayan bulgular varlığında BOS'ta OKB bakılmasının anlamlı olmayacağı belirtilmiştir (194). KİS'te BOS OKB pozitifliğinin MRG'den bağımsız olarak ikinci bir atak riskini iki katına çıkardığı, ancak özürllük gelişiminde etkisinin olmadığı belirtilmektedir (196). BOS OKB pozitifliğinin hastalık prognozu üzerinde etkili olup olmadığı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda MS'li hastalarda OKB negatifliğinin iyi prognostik olduğu bulunmuştur (197,198). BOS'ta OKB varlığı, yokluğu veya

sayısı ile hastalık ilerlemesi veya MS alt grupları arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı gösteren çalışmalar da vardır (199,200). Çalışmamızda MS'e özgü BOS OKB pozitifliğinin fingolimod tedavisi uygun görülen özel bir hasta grubunda meta-analizde belirtilene göre daha yüksek oranda pozitiflik göstermemesi hastalık gidişi ile BOS OKB pozitifliği ile arasında kesin bir ilişki kurulamayacağının dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanabilir (111). IgG indeksi ise, IgG ve albüminin BOS ve serum düzeylerinin oranının oranıdır: $(IgG_{BOS} / IgG_{serum}) / (Alb_{BOS} / Alb_{serum})$. MSS'de MS gibi inflamatuvar bir olay varsa IgG indeksi yükselir (195). MS tanısı konusundaki fikir birliği, IgG indeksinin veya başka herhangi bir niceliksel IgG analizinin immünoфикsasyon ile izoelektrik odaklama kullanılarak yapılan niteliksel analize eşdeğer olmadığıdır (201). Bu nedenle 2017'de gözden geçirilmiş McDonald kriterleri'nde de BOS OKB pozitifliğinin MS tanısı koymada zamanda yayılım kriteri yerine kullanılabileceği belirtilse de IgG indeksi için bu durum geçerli değildir (4). Ancak yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmaya göre IgG indeksinin 0,7 üzerinde olmasının OKB pozitifliği için %99 üzerinde pozitif prediktif değere sahip olduğu saptanmış olup artmış IgG indeksinin tanı değerinin OKB'den daha düşük olmadığı ve MS tanısı koymada OKB yerine kullanılabileceği belirtilmiştir (195).

Çalışmamızda ilk ataktan sonra 2 yıl içinde tedavi başlanan hasta oranı %79,7 ilk 1 yıl içinde tedavi başlanan hasta oranı ise %69,5'tir. Bir kısım hasta ilk başvurusuyla birlikte kriterlere göre kesin MS tanısı almış, diğer hastalar da takiplerinde kısa süre içinde kesin MS tanısı için gereken kriterleri sağlamıştır. Bu hastalara erken dönemde ilaç başlanması da hastaların tanı kriterlerini 1 yıl içinde

yüksek oranda karşıladıklarını göstermektedir. Çalışmalar MS tanısı sonrasında tedavi gecikmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir (102,109,123). Bir çalışmada ilk ataktan sonra 5 yıl içindeki yüksek atak sıklığı (5 veya daha fazla) ve ataklardan sonra yetersiz düzelmelerin SPMS gelişmesi açısından yüksek risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (202). Bir başka çalışmada hastalığın ilk iki yılı içindeki atak sayısının yüksek olmasının progresif fazın başlangıcından itibaren yüksek özürlülük skorlarına daha kısa sürede ulaşma riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Ek olarak birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin kısa olmasının MS'in başlangıcından geri dönüşümsüz özürlülüğün başlangıcına kadar geçen sürede kısalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aradaki süre 2 yıl üzerindeyse ortalama 9,6 yılda, 5 yıl üzerinde ise ortalama 16,1 yılda EDSS puanının 4'e ulaştığı belirtilmiştir (203). Bu nedenle tedaviye gecikmeden başlanması gelecekte gelişmesi muhtemel özürlülüğü azaltabilir ve/veya geciktirebilir. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada 1047 KİS hastasının %59,5'inde 4,31 yılda klinik olarak kesin MS geliştiği saptanmıştır (204). Başka bir çalışmada ilk demiyelinizan olaydan sonra 186 RRMS hastasının %36'sında ilk bir yıl içinde ikinci bir atak geliştiği saptanmıştır (205). MS hastaları arasında yüksek hastalık aktivitesi gösteren ve fingolimod kullanımı uygun görülen özel bir grubu inceleyen bu çalışmada 1 yıl içinde koruyucu ilaç başlanma oranının yüksek olması şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda en sık görülen ek hastalıklar migren, anksiyete/depresyon ve hipotiroidi olmak üzere her biri %8,5 sıklıkta tespit edildi. Kanada'da yapılan bir çalışmada hastaların MS tanısından 5 yıl öncesine kadar ek hastalıkları ve

hastane başvuruları incelenmiş ve depresyon/anksiyete bozukluğu, migren, fibromiyalji ve irritabl barsak sendromu gibi ek hastalıkların kontrollere göre daha sık oranda görüldüğü saptanmıştır (206). Sistemik bir gözden geçirmede MS kohortlarında en sık görülen ek hastalıkların depresyon (%23,7), anksiyete bozukluğu (%21,9), hipertansiyon (%18,6), hiperlipidemi (%10,9) ve kronik akciğer hastalığı (%10) olduğu belirtilmiştir (207). Çalışmamızdaki hastalar arasında fingolimod tedavisi öncesi yalnızca bir hastada hipertansiyon tanısı vardı. Polonya’da yapılan bir çalışmada MS hastalarında hipertansiyonun en sık görülen ek hastalık olduğu belirtilmiştir. Depresyonun ise eşleştirilmiş kontrollere göre MS hastalarında daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (208). İngiltere’de yapılan popülasyon bazlı yaklaşık 12000 MS hastasının incelendiği çalışmada ise özellikle kadın MS hastalarının MS’i olmayanlara göre serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek risk altında oldukları saptanmıştır (209). Çalışmamızda takip edilen hastalar arasında fingolimod tedavisi öncesinde veya tedavi sırasında serebrovasküler ve/veya kardiyovasküler hastalık geçiren yoktu. Vasküler risk faktörleri açısından daha fazla hasta ve daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır. Ek olarak sadece bir hastada fingolimod tedavisi öncesinde düşme sonrası gelişen subdural kanama nedeniyle cerrahi geçirme öyküsü mevcuttu. Eşlik eden hastalıklar MS tedavisi seçiminde rol oynayabilir. Kalp yetmezliği ve/veya diyabeti olanlarda fingolimod tercih edilmeyebilir ya da yan etkiler açısından daha yakın takip gerekir (172,210).

Çalışmamızda 42 (%71,1) hastada bir önceki ilaç altında yetersiz klinik yanıt ve/veya MRG’de hastalık aktivitesi nedeniyle fingolimoda geçilme kararı

alınmıştır. Tedavi cevapsızlığı durumunda 1.basamak tedavilerden 2.basamak tedavilere geçilmesi gerektiği belirtilse de gerçek yaşam durumunda tedavi yetersizliğine karar vermek her zaman kolay değildir. Bazı öneriler olsa da çalışmalarda ve klinikte standart olarak kullanılan bir kriter yoktur. Bazı çalışmalarda tedavi yanıtısızlığının tanımı net olarak olarak belirtilmemiş veya nöroloğun öznel değerlendirmesine göre karar verilmiştir (211,212). Bununla birlikte Kanada Multipl Skleroz Çalışma Grubu 2013 yılında MS'te tedavi değişimi için bazı kriterler belirlemiştir. Kriterlere göre tedavinin 1. veya 2. yılı içerisindeki atak sayısı, MRG'de yeni T2 ve/veya Gd+T1 lezyon oluşumu ve özürölülük artışı üzerinden düşük, orta ve yüksek risk durumları belirlenmiştir. Üç düşük risk, 2 orta risk veya 1 yüksek risk gösteren durumlarda tedavi değişikliğine gidilmesi önerilmiştir (213). Ancak burada tedavinin ilk 2 yılındaki klinik ve MRG bulgularına göre risk değerlendirmesi yapılmıştır. Klinik uygulamada ise ortalama hastalık süresi 10 yılı aşan hastalarda 2.basamak tedavilere geçiş yapılabilmektedir. Ek olarak klinik açıdan stabil ancak artan MRG lezyonları olan veya özürölülüğe neden olan az sayıda ama şiddetli atakları olan ve kriterlerde tam olarak karşılığı olmayan hastalar klinik pratikte karşımıza çıkmaktadır (214). Klinik uygulamada arada kalınan bu gibi durumlarda hastaya özgü bulgularla birlikte klinisyenin görüşleri önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda iki naif hastaya (%3,4) yüksek hastalık aktivitesi göstermeleri nedeniyle direk olarak fingolimod tedavisi başlanmıştır. Bu hastaların birisinde hemihipoestezi ve sonrasında 1 ay içinde periferik fasyal paralizisi şeklinde geçirilen bir atak sonrası yapılan MR görüntülemesinde infra ve

supratentorial bölgelerle birlikte spinal kordda da yaygın ve çok sayıda MS lezyonları izlenmiştir. Tanı ciddi özürllülüğe yol açmayan bir atak sonrası konduğu halde çok sayıda lezyonu olması nedeniyle direk olarak fingolimod başlanmış takiplerinde MR lezyonlarında belirgin küçülme ve silinme olduğu izlenmiştir. Hasta 3 yıldır fingolimod tedavisi altında ataksız olarak izlenmektedir ve son muayenesine göre EDSS puanı 1'dir. Bir diğer hasta ise 4 yıl ara ile iki kez optik nörit geçirmiş, buna yönelik IVMP almış, 7 yıl sonra vertigo atağı nedeniyle hastaya başka bir merkezde MS tanısı konmuştur. Tanı sonrası koruyucu bir tedavi başlanmayan 3 yıl sonra optik nörit ile birlikte hemihipoestezi yakınmasıyla merkezimize başvuran hastaya 43 yaşında fingolimod tedavisi başlanmıştır. Bu hasta özelinde hastanın geç tanı alması, uzun dönem koruyucu bir tedavi almaması ve MRG lezyonlarının sayıca çok olmasına ek olarak ileri yaşta gelişebilecek ataklardan sonraki düzelme kapasitesinin hastalığın erken dönemlerine oranla daha düşük olduğu bilindiğinden hastalık aktivitesini daha etkili bir biçimde baskılayabilmek amacıyla fingolimod tercih edilmiştir. Hasta 6 yıldır fingolimod tedavisi altında ataksız olarak takip edilmektedir ve son muayenesine göre EDSS puanı 1'dir. Bildirilen veya tespit edilen ciddi bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. İtalya'da yapılan çok merkezli, gerçek dünya verilerine dayanan bir çalışmada yeni tanı MS hastalarında nörologların ilk tedavi olarak birinci basamak ilaçlar arasında son bir yıldaki atak sayısı, spinal kord lezyonu olması ve fazla sayıda beyin MRG lezyonu gibi negatif olarak değerlendirilen prognostik faktörler varlığında dimetil fumaratı daha yüksek oranda tercih ettikleri saptanmış olup dimetil fumarat ile fingolimod kıyaslandığında ise tanı

anındaki yüksek EDSS puanının ilk tedavi olarak fingolimod tercihini etkileyen temel faktör olduğu görülmüştür. Ek olarak daha uzun hastalık süresi ve hastalık başlangıcından tanıya giden sürenin daha uzun olması durumunda nörologlarda ilk tedavi olarak dimetil fumarata göre fingolimodu seçme eğilimi olduğu belirtilmiştir (215). Gerçek dünya çalışmalarının artmasıyla birlikte çok sayıda merkez klinik tecrübelerini paylaşmakta, bu da tedavi seçiminde klinisyene yol gösterici olmaktadır.

Çalışmamızdaki yedi (%11,8) hastanın özellikle uzun süre enjeksiyon tedavisi kullanmaları nedeniyle oral tedaviye geçme isteği olmuş ve 11 (%18,6) hastada ise kullanılan ilaçlar ile ilişkili istenmeyen yan etkiler gelişmiş ve bu hastalarda klinik ve MRG özellikleri de dikkate alınarak fingolimod tedavisine geçilmesine karar verilmiştir. Yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle birisi 3 yıl diğeri 4 yıla yakın süre ile natalizumab kullanan iki hastada yüksek PML riski nedeniyle fingolimoda geçilmiştir. Arınma dönemi için fingolimoda geçmeden önce 2 ay süre ile beklenmiştir. Literatürde fingolimodun etkinlik ve güvenilirlik açısından natalizumab ile karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur (167,216,217). Özellikle uzun süre natalizumab kullanımı sonrası hem PML riskinde ciddi bir artışa neden olmayan hem de hastalık aktivitesini diğer ilaçlara göre daha yüksek oranda baskılayabilen bir ilaç olarak fingolimod sıklıkla tercih edilmektedir. Fingolimodun etkinliğinin araştırıldığı büyük çaplı bir gerçek yaşam veri çalışması olan PANGAEA'nın 4 yıl boyunca takip edilen, natalizumabdan fingolimod tedavisine geçilmiş 530 hastanın ele alındığı bir analizde geçiş sonrası fingolimodun 4 yılın sonunda %40 hastada ataksızlık sağladığı saptanmıştır. Geçiş

sırasında bekleme süresinin kısa tutulması (6-8 hafta) önerilmiştir (218). Çalışmamızda ayrıntılı bir analiz için yeterli hasta yoktu. Natalizumab sonrası fingolimoda geçilen ve 3 yıldır fingolimod altında izlenen bir hastanın yılda 1 kez olmak üzere atakları devam etmiştir. Bu hastanın primer biliyer siroz, astım, hipotiroidi gibi birçok otoimmün ek hastalığı da vardır. Ek olarak ataklar nedeniyle sık olarak IVMP tedavisi alan bu hastada 3 kez farklı eklemlerde avasküler nekroz gelişmiş ve bu nedenle operasyon geçirmiştir. Bir diğer hasta ise 20 yaşında tanı almış, 28 yaşında 3 yıllık natalizumab tedavisi sonrası fingolimoda geçilmiştir. Üç yıl süre ile fingolimod altında ataksız olarak izlenmektedir. Bu iki hastanın aktif bir hastalık süreci yaşadıkları belli olsa da kendi içlerinde oldukça farklı bir gidişleri olduğu açıktır. Bu nedenle çalışmada natalizumab sonrası fingolimoda geçiş durumunda ilacın etkinliğini bu iki hasta üzerinden genellemek istatistiksel olarak anlamlı olmayacaktır.

Dört yıla yakın süre ile natalizumab kullanımı sonrası fingolimoda geçilen hastada, fingolimod tedavisinin 11. ayında atak nedeniyle IVMP almaktayken semptomatik sinüs bradikardisi gelişmiştir. MS tanısı konduktan sonra atak nedeniyle yüksek doz metil prednizolon tedavisi sırasında gelişen sinüs bradikardisi ile ilgili literatürde birkaç vaka bildirimi mevcuttur (219,220). Yüksek doz steroid tedavisi verilen 52 MS hastasının kardiyak olarak monitörize edildiğinde hastaların %41,9'unda bradikardi geliştiği saptanmıştır. Üriner disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda bradikardi geliştiği belirtilmiştir. Steroidin hangi mekanizma ile bradikardiye yol açtığı bilinmemektedir (221). Fingolimodun da kardiyak yan etkileri göz önüne

alındığında fingolimod tedavisi altındaki hastalarda yüksek doz steroid tedavisinin kardiyak yan etki risklerini saptayabilmek amacıyla çalışmalara ihtiyaç vardır. Hem steroidin yan etkilerine bağlı hem de ataklara bağlı olarak özürllülük gelişmesi açısından risk altında olması nedeniyle bu hasta tedavi seçenekleri açısından klinisyeni oldukça zorlayan hastalık özelliklerine sahiptir.

Çalışmamızda fingolimoda geçiş öncesinde hastaların %59,3'ü interferon ve %16,9'u glatiramer asetat tedavilerini kullanmıştı. Bu oran fingolimod ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da benzerdir (151,152,185,222). Fingolimod öncesinde en az bir yıldır herhangi bir koruyucu tedavi almamakta olan 8 (%13,5) hastanın 2'si gebelik planı ve devamındaki gebelik süreci nedeniyle tedavilerine ara verilen hastalardı. Gebeliğin MS üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ataklarda gebelik öncesi yıla kıyasla, özellikle üçüncü trimesterde azalma olduğu ve doğumdan sonraki ilk 3 ayda ise artış olduğu gösterilmiştir. Hamilelikten önceki yıl ve hamilelik sırasında daha fazla hastalık aktivitesi olan kadınlarda doğum sonrası 3 ay içinde atak riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (223). Çalışmadaki gebelik planı nedeniyle tedavilerine ara verilen iki hastanın da doğum sonrası erken dönemde atağı olmamıştır. Birinde doğumdan bir yıl sonra ataksi kliniği ile bir atak olmuş ve başka bir merkezde intravenöz metilprednizolon tedavisi verilmiş, bir yıl sonra atağı tekrarlamış ve MR görüntülemesinde kontrast tutan lezyonların izlenmesi nedeniyle fingolimoda geçilmiştir. Fingolimod sonrası ataksız olarak takip edilmektedir. Diğer hastanın ise tanıdan sonra gebelik sürecine kadar geçen 6 yılda toplam 2 atağı olmuş gebelik sonrası kontrol MR görüntülemesinde belirgin lezyon artışı izlenmesi

nedeniyle fingolimoda geçilmiştir. Bu hastaların ikisinde de gebelik öncesinde en az bir yıl ataksızlık sonrası hastalık kontrol altında iken ilaçlara ara verilmiş ve gebelik sırasında atakları olmamıştır. Fingolimod öncesinde en az bir yıldır ilaçsız olan hastaların geri kalanı ise daha önceden kullandıkları HMEİ'leri kendi istekleri ile kesmişler ve takiplerinde gelişen MRG'de lezyon artışı ve/veya yeni ataklar nedeniyle fingolimod başlanması uygun görülmüştür.

Fingolimod öncesi yıllık atak ortalaması $1,07 \pm 0,74$ iken tedavinin 1.yılında $0,15 \pm 0,36$ 'ya düşmüştür. Çalışmamızda atak sayısında 1.yılda ortalama %86'lık bir düşüşten söz edilebilir. Bu etki ilerleyen yıllarda da devam etmektedir. Tedavi öncesi hastaların %22'si ataksızken tedavinin 1.yılında bu oran %84,7'dir. Tedavinin 2. ve 3. yılında ataksızlık durumunu sürdüren hasta oranları sırasıyla %80,5 ve %76,9'dur. En az 4 yıldır fingolimod kullanan hastaların %60'ı 4 yıl boyunca ataksız seyretmiştir. Çalışmamızda 2 hasta daha önceden herhangi bir koruyucu ilaç almıyorken 2 hastada da natalizumab sonrası fingolimoda geçilmiştir. Gerçek yaşam veri çalışmalarının bir kısmında naif hastalar ve natalizumab sonrası fingolimoda geçilen hastalarda fingolimodun klinik ve MRG üzerine etkisi hem genel hasta popülasyonu içerisinde değerlendirilirken hem de ayrı olarak analiz edilmiştir (149,184,224). Çalışmamızda ise hastaların büyük kısmı daha önceden koruyucu tedavi altında olup, bu özellikli hasta grubunun sayıca düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemeyeceğinden analizler tüm hastaları kapsamakta olup bazı özel durumlar için ayrıca değerlendirme yapılmıştır. İtalya'daki çok merkezli retrospektif GENIUS çalışmasına göre fingolimod öncesi

son bir yıl ile fingolimod sonrası bir yıl karşılaştırıldığında atak sayısında genel hasta grubunda %77, daha önceden koruyucu tedavi alan hasta grubunda %75, daha önceden herhangi bir tedavi almayan hasta grubunda ise %95 oranında bir düşme olduğu not edilmiştir (224). Lübnan'daki tek merkezli bir retrospektif çalışmaya göre de hastaların %11,5'ini daha önceden herhangi bir tedavi almayan hastalar oluşturmakta olup tüm hastalar arasında başlangıçta 1,16 olan ortalama atak sayısının tedavi sonrası %75 oranında azalarak 0,29'a düştüğü belirtilmiştir. (225). PANGAEA'nın Nisan 2019'da yayınlanan 5 yıllık sonuçlarına göre tedavinin 3.yılında azalmış olan yıllık atak sayısı, takip eden 2 yıl boyunca sabit kalmış, başlangıçtaki ortalama EDSS puanı 5 yıl boyunca sabit kalmış ve hastaların %43,6'sında 4 yıllık tedavi süreci boyunca yeni atak izlenmemiştir (226). Çalışmamızda fingolimod tedavisi altında atak geçirme durumu ile durumu cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, IgG indeksi değeri, fingolimod başlangıç yaşı, öncesinde natalizumab kullanım öyküsü arasında ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. GENIUS çalışmasında fingolimod başlangıç yaşı 40 ve altında olanlarda, fingolimod öncesi son iki yılda 1 ve üzerinde atağı olanlarda ve natalizumabdan geçiş olan hastalarda fingolimod sonrası atak geçirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Erkek ve kadın cinsiyet arasında atak riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (224). Geç yaşta tanı alıp iyi ve kötü klinik gidişi olan, genç yaşta tanı alıp erken dönemde atak geçiren veya fingolimoda MRG lezyonu ve klinik açıdan dramatik yanıt veren, fingolimod altında stabil denebilecek bir hastalık seyrindeyken ciddi özürüllüğe yol açan bir

atak geçirdikten sonra sekelli iyileşme gösteren hastalar dahil olmak üzere çalışma oldukça heterojen özellikler gösteren hastaları içermektedir. Çalışmamızda öncesinde natalizumab kullanan hastaların birinde fingolimod sonrası ataksızlık sağlanmışken diğerinde ise hastalık aktivitesi devam etmiştir. Ek olarak fingolimod için seçilmiş hastalar hastalık aktivitesinin diğer MS hasta grubuna göre daha aktif olduğu hastalardır. Bu nedenle daha çok sayıda hastanın olması hastalık özelliklerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesine olanak tanıyabilir.

Fingolimod tedavisine başladıktan sonra atak geçiren hastalarda ilk atağa kadar geçen süre ortalaması $14,3 \pm 10,4$ ay'dır. İlk atağa kadar geçen süre analizinde 11 hasta çeşitli klinik özellikleri açısından incelenmiştir. On bir hastanın sadece biri erkek olması nedeniyle erkek ve kadın cinsiyet arasında ilk atak süresi açısından analiz yapılamamıştır. Atak gelişme süresi ile fingolimod başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$) bir ilişki saptanmıştır. Bu da fingolimoda başlama yaşı artarken ilk atağa kadar geçen sürenin azaldığını göstermektedir. İlk atağa kadar geçen süre ile MS tanı yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Atakların çoğunluğu fingolimod başlangıcı 40 yaşın altında olan, 21-40 yaş arasında MS tanısı alan ve hastalık süresi 10 yıl altında olan hastalarda gelişmiştir. Fingolimod başlangıç yaşı 40 üzerinde olanlarda, MS tanı yaşı 40 üzerinde olan ve hastalık süresi 10 yıl üzerinde olanlarda ilk atak süresi daha kısa gibi görünmektedir. Bu durum ileri yaşın ataksızlık ve NEDA-3 sürdürülebilirliği ile olumlu ilişkisini gösteren çalışmaların tam tersini göstermektedir. Ancak MS tanı yaşı 40 üzeri ve hastalık süresi 10 yılın üzeri olup da atak geçiren hasta sayısı

düşüktür. Bu analizlerin anlamlı çıkmaması hastaların az sayıda olması ve heterojen klinik özellikler taşıması ile ilişkili olabilir. Koruyucu ilacın ilk başlanma süresi ve ilk atağa kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İlk HMEİ başlangıcı 1 yılın altında olan grupta atak geçiren hasta sayısı daha fazladır. Bir çalışmada fingolimod kullanan 367 hasta arasında hastalığın daha genç yaşta başlamasının, bazal atak ile EDSS'nin yüksek olmasının ve bir önceki yıl natalizumab kullanma öyküsü olmasının ilk atak süresinde kısalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet, hastalık süresi ve fingolimod öncesi Gd+ lezyonları ilk atak süresi ile bir ilişkisi saptanmamıştır (150). Çalışmamızda kontrastlı MRG incelemesi olan hasta sayısı azdı. Ek olarak natalizumab kullanan iki hasta olması nedeniyle bu özellikler açısından etkili bir analiz yapılamamaktadır. Erken dönemde tanı kriterlerini karşılamış ve ilaç tedavisi başlanmış hastaların da tedaviden bağımsız olarak atak geçirme risklerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. MS hastalarında yaş ilerledikçe ataklardan sonra düzelme oranı azalmaktadır (68). İlerleyen yaşla birlikte MSS'de onarım, remiyelinizasyon ve diğer fizyolojik işlevler zayıflamaktadır(227). Conway ve arkadaşlarının 193 MS hastası üzerinde yaptığı bir incelemede de RRMS hastalarının artan yaşla birlikte iyileşme potansiyellerinin lineer olarak azalmakta olduğu gösterilmiştir (105). Görüntüleme çalışmaları da yaşamın dördüncü dekadında beyaz cevherde miyelinizasyonun dejenerasyona paralel olarak yavaşladığını ve durduğunu göstermektedir (227). Bu nedenle bu sonuçlar ilaç etkisiyle birlikte hastalığın doğal gidişi ile açıklanabilir. Benzer hasta grupları arasında analiz yapabilmek için ise daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Fingolimod başlangıcı sırasında ortalama EDSS puanı $2,06 \pm 1,54$ olup tedavi başladıktan sonra puanda bir düşme olmamıştır. Tedavinin 1.yılında hastaların %64,4'ünde, 2.yılında %66,7'sinde ve 3.yılında %72'sinde, 4.yılında %66,7'sinde EDSS puanı 2,5 ve altındadır. Fingolimod tedavisi başlanan hastalarda tedavi sonrası EDSS puanlarında düşüşün gözlemlendiği gerçek yaşam veri çalışmaları literatürde mevcuttur (149,152). Ancak genel olarak çalışmalarda fingolimod altında EDSS puanının sabit kaldığı görülmektedir (184–186). EDSS'nin ortalama 2 puan civarında olması ise fingolimoda geçiş için iyi bir başlangıç noktası olabilir. EDSS'nin 2-2,5 civarında olması demek bir veya iki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük anlamına gelmektedir. Bu, hastanın günlük işlerinde tamamen bağımsız olduğu hafif bulgu ve semptomların eşlik ettiği bir hastalık dönemini işaret etmektedir. Confavreux ve arkadaşları MS'in doğal seyri ile ilgili yaptıkları çalışmada EDSS'de 4 puana ulaşma süresinin MS başlangıcından geri dönüşsüz özürlülüğe kadar geçen sürenin öngörücüsü olduğunu saptamışlardır (203). Hastalara ciddi bir özürlülüğe gelişmeden önce fingolimod başlanması gelecekte geri dönüşsüz özürlülüğe yol açabilecek atakların önlenmesi açısından önemlidir. EDSS 4 puana kadar oldukça hassas bir şekilde hesaplanmaktadır. Bu nedenle belirli bir hastalık sürecinden sonra çeşitli sayıda atağa bağlı sekel değişiklikleri olan bu hastalarda fingolimod tedavisi ile birlikte EDSS'nin başlangıçtaki 2 puan ortalamasının altına düşmesi de oldukça zordur. Faz 2 fingolimod çalışmasının devamı olan ACROSS çalışmasında, 10 yıl boyunca takip edilen daha uzun süre fingolimod kullanmış hastalarda EDSS puanı daha kısa süreli kullananlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Çalışmanın sonunda ortalama 20 yıla yaklaşan hastalık süresi olan hastaların %80'inden fazlasında EDSS 6'nın altındadır (228). Çalışmada EDSS puanı 5,5 üzerinde olan 3 hasta vardır. Bu hastaların ikisi fingolimod başlandığı sırada da yüksek EDSS puanına sahipti. Puanı 6,5 olan bir hastanın fingolimod başlanmadan önce düşmeye bağlı gelişen geniş bir subdural hematoma nedeniyle opere edilme öyküsü mevcuttur. Operasyona bağlı MS ile aynı vücut yarısında kuvvet kaybının artması nedeniyle puanı yüksek olarak hesaplanmıştır. EDSS puanı 5,5 üzerinde olan bir diğer hasta ise aktif hastalık nedeniyle 3 yıl boyunca natalizumab kullanmış olup PML riski nedeniyle fingolimoda geçiş yapılan bir hastadır. EDSS puanı 5,5 üzeri olan bir diğer hasta da fingolimoda geçildikten 1 yıl sonra sağ alt ekstremitede pleji şeklinde ağır bir atak geçirmiş, IVMP ve sonrasında plazmaferez tedavisi uygulanmış, yeterli düzelme olmamış, progresif bir hastalık sürecinin başladığına karar verilerek okrelizumaba geçilmiştir.

Fingolimod tedavisi sırasında atak geçiren hastalar EDSS puanları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamamakla birlikte atak geçiren hastaların EDSS puanlarının daha yüksek olduğu görülebilir. Prognozu tayin etmek amacıyla yapılan çalışmalarda özellikle ilk 2-5 yıl içindeki atak sayılarının gelecekteki özürllülük ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (102,202,203,229). Ancak ilerleyen yaşla birlikte atak sayısının azaldığı bilinse de hastaların ataklardan sonra iyileşme kapasitesi de azalmaktadır (68,105,227). Ataklar hastalığın hangi döneminde olursa olsun hastalarda ciddi özürllülüğe yol açabilir. Bu nedenle atakların her yaşta önlenmesi tedavinin ana hedefi olmalıdır. Çalışmada daha önce bahsedilen bir hastanın hastalık süresi yaklaşık 15 yıl olup,

Fingolimod başlangıcı sonrası ilk bir yılda 6 aylık aralıklarla doğrulanmış özürllülük ilerlemesi olmayan hasta oranı %96,6'dır. İki ve üç yıl boyunca hastaların hiçbirinde özürllülük ilerlemesi izlenmemiştir. Bunun nedeni ilk bir yılda özürllülük ilerlemesi gösteren 2 hastanın da ilacı 2 yıldan daha kısa süre kullanmakta olmalarıdır. Aralıksız dört yıl boyunca özürllülük progresyonu göstermeyen hastaların oranı ise %88,9'dur. Bir gerçek yaşam veri çalışması olan MS NEXT'te 1 yıl boyunca özürllülükte ilerleme olmayan hastaların oranı %88,8 olup 2 yıl için bu oran %84,9'dur (184). Correira ve arkadaşlarının çalışmasına göre fingolimod başlandıktan sonra ortalama 21 ay takip edilen hastalar arasında özürllülük ilerlemesi görülmeyenlerin oranı %91,07'dir (149). FREEDOMS çalışmasında 1 yılda 3 aylık doğrulanmış özürllülük ilerlemesi olmayan hastaların oranı %82,3; 6 aylık doğrulanmış özürllülük ilerlemesi olmayanların oranı ise %87,5'tir (10). LONGTERMS çalışmasında tedavinin 10.yılında 6 aylık doğrulanmış özürllülük ilerlemesi göstermeyen hastaların oranı %68,1 bulunmuş, hastaların %67,7'sinde 10 yılın sonunda EDSS puanının 4 ve altında kaldığı belirtilmiştir (232). Çalışmamızda diğer gerçek yaşam veri çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmalara benzer olarak ataksızlık sağlanan hastaların oranı

özürlülük ilerlemesinin olmadığı hasta oranlarından bir miktar daha düşüktür. Bunun nedeni her atağın özürlülük ilerlemesi olarak tanımlanan yeterli düzeyde EDSS puan artışına neden olmayışıdır.

Fingolimod başlangıcından önce son 6 ay ve fingolimod başlangıcından sonra yıllık (± 3 ay) MRG incelemelerine göre 1 yıl boyunca saptanabilen herhangi bir MSS bölgesinde yeni lezyon gelişmeyen hasta oranı %48,8 iken iki ve üç yıl boyunca lezyonsuz olan hastaların oranı sırasıyla %46,2 ve %23,5'tir. Takip eden yıllarda MR görüntülemesine ulaşılabilen hastalar oldukça azalması nedeniyle etkili bir analiz yapılamamıştır. MS NEXT çalışmasında fingolimod tedavisi altındaki hastaların tedavinin birinci yılında %69,4'ünde ikinci yılında %53,5'inde MRG aktivitesi izlenmemiştir (184). Çalışmamızdaki hastalar arasında kontrastlı MRG incelemesi yapılan hastalar oldukça az sayıdaydı bu nedenle T2 lezyonları kontrast tutulumu gösteren T1 lezyonları birlikte değerlendirilmiştir. FREEDOMS ve FREEDOMS II'nin NEDA sürdürülebilirliği açısından değerlendirildiği bir çalışmada takiplerinde MRG'de kontrast tutulumu saptanan hastaların hemen hepsinde yeni ve/veya genişleyen T2 lezyonu izlendiği ve tek başına kontrastlı incelemenin NEDA-3 sürdürülebilirliğine etkisinin düşük olduğu belirtilmiştir (9). Bu nedenle incelemelerin kontrastsız olmasının çalışmamızın sonucuna etkisinin düşük olduğu varsayılabilir. Fingolimod ile tedavi edilen hastalarda plasebo ve interferon-beta grubuna göre daha az hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak daha az beyin hacim kaybı (BVL) olduğu saptanmıştır (9,233,234). Çalışmamızda beyin hacim ölçümü yapılmamıştır. Uzatılmış FREEDOMS çalışmasında 4 yıllık takip süresinde fingolimodun, atak oranında azalma, stabil MRG aktivitesi ve stabil

BVL üzerinde etkisinin devam ettiği saptanmıştır (235). LONGTERMS çalışmasında ise fingolimodun klinik ve MRG bulgularında hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerinin uzun dönemde de devam ettiği gösterilmiştir (232).

Fingolimod tedavisinin 1.yılında hastaların %46,3'ü, 2.yılında %42,3 ve 3.yılında %23,5'i NEDA-3'ü sağlamıştır. NEDA-3'ü sağlayan hastaların oranı büyük oranda MRG aktivitesi olmayan hasta oranları ile paralellik göstermektedir. Özürlülük ilerlemesi ile NEDA-3 sürdürülebilirliği arasında daha zayıf bir ilişki olduğu görülmektedir. Benzer şekilde FREEDOMS ve FREEDOMS II'nin NEDA sürdürülebilirliği açısından değerlendirildiği çalışmada da NEDA'nın temel olarak MRG aktivitesi ikincil olarak da ataklar tarafından belirlendiği, özürlülük ilerlemesinin sonuçlara düşük oranda etkisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 2 yılın sonunda fingolimod ile tedavi edilen hastaların %31'i NEDA-3'ü sağlarken plasebo grubunda bu oran %9,9'dur. Yine fingolimod kullanan hastalarda %19,7 oranında NEDA-4 sağlanırken plasebo grubunda bu oran %5,3'tür (9). GENIUS çalışmasına göre fingolimod kullanan hastaların %67,9'unda ilk yıl NEDA-3 sağlanmışken, iki yıl sonunda bu oran %54,6'dır (224). MS-MRIUS çalışma grubunun çalışmasında ise 16 ayın sonunda %59 hastanın NEDA-3'ü sağladığı saptanmıştır (236). NEDA'nın gelecekteki özürlülük gelişimini öngörme becerisini değerlendiren çalışmalar çelişkilidir (237). Yedi yıllık bir çalışmada iki yıl boyunca sürdürülebilen NEDA-3'ün özürlülük ilerlemesi için %78,3'lük bir pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. NEDA-3'ün tedavi ile bile uzun vadede sürdürülmesinin zor olduğu belirtilmiştir (238). Uzatılmış TRANSFORMS çalışmasında da tedaviden bağımsız olarak ilk yılda NEDA'nın

sağlanması uzun vadede prognoz hakkında değerli olduğu gösterilmiştir (239). Uher ve arkadaşları ise ilk yıl içinde NEDA'nın kaybının uzun süreli izlemde özürüllüğün ilerlemesi ile ilişkili olduğunu saptasa da bireysel olarak özgülüğünün düşük olduğunu belirtmişlerdir (240). NEDA'yı sürdüremeyen tüm hastalar kötü prognoza sahip değildir. Yedi yıllık bir çalışmaya göre 2.yıldaki NEDA'nın negatif prediktif değeri %43,1'dir. Atak geçirme ve/veya MRG'de yeni lezyon gelişme durumunda da hastalık uzun vadede iyi seyirli olabilir (238). Ek olarak MRG'de tek veya çok sayıda lezyonun ortaya çıkması durumunda NEDA sürdürülebilirliği bozulmaktadır. Bu da NEDA'nın duyarlılığını ve özgülüğünü etkileyebilir (237). MRG incelemesinin 1,5 veya 3 Tesla ile yapılması dahi sonuçları etkileyebilir. NEDA'nın sürdürülebilirliği klinik muayenelerin ve MRG incelemelerinin sıklığıyla da ilişkilidir. Klinik ve görüntüleme değerlendirmesinin sıklığının ve ölçüm tekniklerinin standartlaştırılması, klinik çalışmaların karşılaştırılmasını kolaylaştırması ve NEDA'nın gerçek hayata uyarlanmasını sağlamak açısından gereklidir (237). Çalışmamızda NEDA-3 kavramı ele alınırken beyin MRG ile birlikte spinal kord incelemeleri elde edilebilen hastalar da analize dahil edilmiştir. Çalışmaların büyük bir kısmında radyolojik aktivite beyin MRG üzerinden araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda genel MRG aktivasyonu şeklinde belirtilmiş olup özellikle beyin ya da spinal kord olarak açıklanmamış, bazılarında ise sadece beyin MRG üzerinden inceleme yapıldığı belirtilmiştir (222,224,225,236,241). MRG aktivitesinin değerlendirilmesine spinal kord görüntülemesinin eklenmesinin MRG'de hastalık aktivitesi olmayan hasta sayısında yıllık %7 ile %11 oranında düşmeye yol açtığı gözlemlenmiş olup

spinal kord görüntülemesinin hastalık aktivitesinin gerçek oranını değerlendirmede önemli olduğu belirtilmiştir (238). Prosperini ve arkadaşlarının natalizumabın NEDA sürdürülebilirliğine etkisini inceledikleri çalışmasında beyin MRG takibiyle birlikte spinal kord MRG incelemesi de yapılması nedeniyle çalışmanın güçlendiği belirtilerek günlük pratikte ve randomize çalışmalarda spinal kord incelemelerinin ihmal edildiği vurgulanmıştır (242).

Çalışmamızda NEDA-3 sürdürülebilirliğinin bazı hastalık özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde özellikle yüksek bazal atak sayısının NEDA-3 sürdürülebilirliğini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. Cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, IgG indeks değeri, fingolimod başlangıç yaşı, öncesinde natalizumab kullanım öyküsü ile NEDA-3 sürdürülebilirliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bir diğer çalışmada çalışmamızda olduğu gibi bazal atak sayısının daha düşük olmasına ek olarak, hastalık başlangıç yaşının daha yüksek olması, natalizumab kullanım öyküsünün olmaması ve fingolimod öncesi kontrast tutan MRG lezyonlarının olmaması ve/veya sayıca daha az olmasının NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun dışında cinsiyet, hastalık süresi, fingolimod öncesi MRG’de yeni T2 lezyonlarının olmasının NEDA-3 sürdürülebilirliği ile bir ilişkisi saptanamamıştır (150). GENIUS çalışmasında da natalizumab kullanım öyküsü olmaması ve fingolimod başlangıç yaşının 40 yaş üzerinde olmasının NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (224). Çalışmamızda kontrastlı MRG incelemesi yapılan hasta sayısı çok az olması nedeniyle bu açıdan bir analiz yapılamamıştır. Natalizumabdan geçiş

yapılan sadece iki hasta olması nedeniyle de NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İki farklı çalışmanın birinde fingolimod başlangıç yaşının birinde ise hastalık başlangıç yaşının daha ileri olması NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili bulunsa da çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır (150,224). Daha ileri yaş atak sayısı azlığına rağmen ataklardan yetersiz iyileşme kapasitesi ve özürlülük ilerlemesi ile ilişkilidir. Daha erken yaş ise daha sık atak ancak daha iyi iyileşme kapasitesi ile ilişkilidir. NEDA-3 analizine ise özürlülük progresyonunun etkisi ataklardan daha düşük orandadır bu nedenle genç yaşın NEDA-3 sürdürülebilirliği ile olumsuz ilişkisi mantıklı görünebilir.

Çalışmamızda fingolimodun 1 yılın sonunda atak sayısına etkisi cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi ve bazal EDSS parametrelerinin alt grupları için anlamlıdır ($p<0,05$). Yalnızca bazal EDSS puanı 5,5 ve üzeri olan iki hasta üzerinde atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiş ancak fingolimod tedavisi sonrası 1. yılda bu hastalarda da yeni atak gelişmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsız sonuç hem EDSS 5,5 üzerinde olan hasta sayısının düşük olması hem de bu hastaların bazal atak sayılarının düşük olması ile ilişkilidir. Fingolimodun EDSS üzerinde, hasta alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Fingolimodun özellikle aktif MS’te erken hastalık döneminde hem de belirli özürlülük gelişmiş hastalarda atak sayısında anlamlı bir düşme sağladığı bilinmektedir (149,156,224,225). Derfuss ve arkadaşlarının FREEDOMS, FREEDOMS II ve TRANSFORMS çalışmalarından derlediği alt grup analizine göre tedaviden en

yüksek oranda fayda sağlayan grubun ilk basamak tedavi olarak fingolimoda başlanan, daha az özürlülük ve daha kısa hastalık süresi olan genç hastalar olduğu saptanmıştır (156).

Çalışmamızda bir hastada (%2,4) ilk doz uygulandıktan sonra asemptomatik bradikardi gelişmiş olup monitorizasyon süresi uzatıldığında bu etkinin düzelmesi üzerine ilaca devam edilmesi uygun görülmüştür. FREEDOMS çalışmasında, 0,5 mg grubunda dört hastada, 1,25 mg grubunda üç hastada ve bir plasebo alıcısında bradikardi gelişmiştir; fingolimod grubu katılımcıları arasında tüm olgular ilk dozu takiben meydana gelmiştir (10). Fingolimodun kardiyak açıdan güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlayan FIRST çalışmasında 49 (%2,0) hastada tedavinin 1 veya 2. günlerinde kardiyak olaylar görülmüş; bradikardi %0,6 ile en sık yan etki olup çoğu hastada asemptomatik seyretmiş ve tüm vakalarda ilaç tedavisine gerek duyulmadan düzelmiştir. Beta adrenerjik reseptör antagonistleri veya kalsiyum kanal blokerleri alan hastaların %3,3'ünde bradikardi gelişmiştir. Dört hastada kardiyak olaylar nedeniyle fingolimod kesilmiş olup bu hastaların hiçbirinde bilinen bir kalp rahatsızlığı veya kardiyak ilaç kullanımı öyküsü olmadığı belirtilmiştir (243). Çalışmamızda kardiyak yan etki nedeniyle ilacı kesilen bir hasta yoktu. Ayrıca fingolimod altında beta bloker veya kalsiyum kanal blokeri almakta olan bir hasta da bulunmamaktaydı.

Çalışmada üç (%5,1) hastada fingolimod kullanımından sonra yeni gelişen hipertansiyon saptanmıştır. Dört temel fingolimod çalışmasının (Faz II, FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) entegre edilmiş güvenlik analizine göre fingolimod kullananlarda sistolik ve diyastolik kan basıncında

sırasıyla ortalama 3 ve 1 mmHg artış olduğu belirtilmiş ve %8,8 hastada hipertansiyon geliştiği saptanmıştır. Fingolimod ilişkili kan basıncı artışının erken dönemde geliştiği ve zamanla kan basıncının sabit seyrettiği belirtilmektedir (172). Çalışmadaki hastalarda ortaya çıkan kan basıncı artışı da antihipertansif ilaç tedavisi ile kolaylıkla kontrol altına alınmıştır.

Çalışmada AST ve ALT değerlerinde normal üst sınırın 3 katının altında olmak üzere en az bir ölçümde sırasıyla %17,9 ve %25 hastada yükseklik saptanmıştır. İnterferon tedavisi alan bir hastada fingolimoda geçmeden önce hafif düzeyde AST ve ALT yüksekliği mevcuttu ve fingolimod sonrası bu değerler 3 katın üzerine çıksa da tedaviye ara verilip düzeyler normale döndükten sonra ilaç tekrar başlandığında bu etkinin devam etmediği görülmüştür. Bir hastada fingolimod tedavisinin 5.yılında iki ölçümde ALT değerinin normal üst sınırın 3 katı üzerinde seyretmesi nedeniyle tedavisine ara verilmiştir. Çalışmadaki tüm AST ve ALT yükseklikleri asemptomatik olup hepsi rutin yapılan kontrol incelemeler sırasında saptanmıştır. Literatürde fingolimodun karaciğer üzerindeki etkileri temel olarak ALT üzerinden değerlendirilse de bu çalışmada AST ve ALT değerleri birlikte incelenmiştir. FREEDOMS II çalışmasında 0,5 mg dozunda fingolimod kullanan %3 hastada AST yüksekliği gelişmiş, ALT ise %7 hastada normal üst limitin 3 katının, %2 hastada ise 5 katının üzerine çıkmıştır (7). İtalya’da 906 RRMS hastasının incelendiği çok merkezli açık etiketli bir çalışmaya göre fingolimod altında %0,3 hastada AST ve ALT değerlerinin normal üst sınırın 5 katının üzerine çıktığı belirtilmiştir. Hastaların %5,5’unda ALT 90 U/L’nin üzerine çıkmıştır. Altı hastada karaciğer transaminazlarında

asemptomatik yükselme olması nedeniyle fingolimoda ara verilmiştir ve sadece bir hastada tedavinin 1. ayında ciddi ALT yüksekliği (186 U/L) izlenmiştir (244). Fingolimod kullanan hastalarda karaciğer enzim yükseklikleri genellikle tedavinin ilk 6-9 ayında ortaya çıkmaktadır (172). Yükseklik saptanması durumunda neden olabilecek başka bir hastalık veya ilaç kullanımı gibi nedenlerin de araştırılması gerekir.

Fingolimod tedavisi altında hastaların ikisinde (%3,4) kan lenfosit sayısı 200/mm³ altına düşmüştür. İki hastada da ilaca ara verilmiş olup hastaların biri takipten çıkması nedeniyle tedavi durumu bilinmemektedir. İlk hastada tedaviye 1,5 ay süre ile ara verildikten sonra lenfosit sayısının 200/mm³ üzerine çıkmasıyla ilaca tekrar başlanmıştır. Lenfosit sayısı 100/mm³ ve altına düşen bir hasta yoktur. FREEDOMS çalışmasında fingolimod kullanan katılımcıların %18'inde lenfosit sayısının 200/mm³'ün ve %0,7'sinde ise 100/mm³'ün altına indiği belirtilmiştir (172). Fingolimod tedavisi ile görülen lenfopeninin derecesine rağmen, faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarındaki genel enfeksiyon insidansı, fingolimod ve kontrol grupları arasında benzer olarak saptanmıştır (168). Çalışmamızdaki hastalar arasında da enfeksiyon sıklığında belirgin bir artış olan hasta tespit edilmemekle birlikte bir hasta sık üst solunum yolu enfeksiyon geçirdiğini belirterek tedavi değişikliği talep etmiştir. Lübnan'daki bir MS merkezinden gelen çalışmaya göre %8,2 (10) hastada lenfosit sayısı 200/mm³ altına düşmüştür ve bu hastaların 5'inde tedaviye kısa süreli ara verilmiştir. Ek olarak bir hastada VZV radiküliti ve bir hastada ise tekrarlayıcı solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi nedeniyle fingolimod tedavisine kalıcı olarak ara

verildiği belirtilmiştir. VZV radiküliti geçiren hastanın lenfosit sayısının 200/mm³ altında olduğu belirtilmiştir (225). PANGAEA çalışmasında ise 3 yıla kadar takip edilen hastaların %0,1’inde lenfosit sayısının 200/mm³ altına düştüğü belirtilmiştir (245). Izquierdo ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasına göre ise fingolimod sonrası lenfosit sayısı %2,8 hastada 200/mm³ altına düşmüştür (246). Çalışmamızda bir hastada 3 yıl fingolimod kullanımı sonrası göz çevresinde veziküler lezyonlar şeklinde gelişen zoster enfeksiyonu ortaya çıkmış bu süreçte 20 gün fingolimoda ara verilmiş, fingolimod tekrar başlandığında 1 ay sonra sol omuz bölgesinde benzer döküntüler meydana gelmiştir. Bu süreçte hasta toplamda 6 ay valasiklovir tedavisi kullanmış olup fingolimod tedavisinde kalıcı bir kesintiye gidilmemiştir. Hastaya fingolimod öncesi kanda bakılan varisella zoster IgG antikoru pozitif. Ek olarak hastanın enfeksiyon geçirdiği sırada kan lenfosit sayısı 440/mm³ olup 200/mm³’ün üzerindeydi. Çalışmamızda fingolimod tedavisi altında ciddi bir enfeksiyon geçiren hasta olmamıştır.

Çalışmada 1 hastada (%1,7) tedavinin 4.yılında asemptomatik maküla ödemi gelişmiş ve takiplerinde düzeldiği not edilmiştir. Bu sırada ilaç değişikliğine gidilmemiştir. FREEDOMS ve TRANSFORMS çalışmalarında fingolimod ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %0,5’inde 3-4 ay içinde maküler ödem ortaya çıkmıştır. Genellikle ilaç kesiminden sonra bu etki tamamen ortadan kalkmaktadır. Diyabeti veya üveit öyküsü olan hastalar maküla ödemi açısından daha yüksek risk altındadırlar (175). İngiltere’den yapılan bir çalışmada 228 fingolimod kullanan MS hastasının ikisinde tedaviden sonra 120 gün içinde diğerinde ise tedavinin 637.gününde olmak üzere toplamda 3 hastada (%1,32)

maküla ödemi izlendiği belirtilmiştir. Fingolimod ilişkili maküla ödeminin nasıl yönetileceği ile ilgili seviye 3 bir kanıt yoktur. Hangi hastalarda fingolimodun kesilmesi gerektiği belirsizdir (247). Çalışmamızda maküla ödemi gelişen hastada üveit veya diyabet öyküsü yoktu. Çalışmalarda maküla ödeminin plasebo alan grupta da ortaya çıktığı görülmektedir (7,153). Ek olarak çalışmamızdaki hastada oldukça geç bir dönemde maküla ödemi gelişmiş olup bunun fingolimod ile ilişkisinin de belirsiz olduğu söylenebilir.

Fingolimod kullanımı sırasında bir hastada plansız gebelik gelişmiş bu hastada da spontan abortus olmuştur. MS hastalığının spontan abortus veya konjenital anomali riskinde artışa neden olduğuna dair bir kanıt yoktur (248). Hayvan çalışmalarında fingolimodun teratojenik etkileri olabileceği gösterilmiştir (177). S1P'nin kardiyovasküler sistemin ve MSS'nin embriyonik gelişiminde kritik rol oynadığı bilinmektedir (249). Faz 2, 3, ve 4 çalışmalarında fingolimod tedavisi altında gelişen gebelikler incelendiğinde fallot tetralojisi, ektopik gebelik, intrauterin kayba bağlı elektif abortus uygulanmış bunun dışında spontan abortuslar ve konjenital malformasyonlar da (birinde akrania, diğerinde posteromedial tibia angulasyonu) ortaya çıkmıştır. Tüm gebeliklerin %15-20'sinde spontan düşük, %4-8'inde ise majör konjenital anomaliler geliştiği, çalışmada yeterli vaka olmasa da fingolimod altında bu oranların aşıldığı belirtilmiştir (250). Bu nedenle ilacın gebelik durumundan 2 ay öncesinden kesilmiş olması önerilmektedir (176). Çalışmamızda sadece bir hastada plansız gebelik sonrası spontan abortus gelişmesi nedeniyle bu olayın fingolimod ile ilişkisini kestirebilmek mümkün değildir.

Çalışmamızdaki bir hastada fingolimod tedavisinin 2.yılındayken sırtta kabarık, düzensiz sınırlı kırmızı-mor renkte ve her iki diz arka yüzünde eritemli lezyonlar izlenmesi nedeniyle fingolimod tedavisi kesilmiştir. Hastanın incelenen vaskülit belirteçleri negatif bulunmuş, bu süreçte yapılan cilt biyopsi süperfisiyal perivasküler dermatit ile uyumlu saptanmış olup malignite lehine bulgu izlenmemiştir. Tedavinin sonlandırılması ile ciltteki mevcut lezyonlarda tam düzelme izlenmiştir. Ciltte bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve malign melanom gelişebileceği MS'te fingolimodun klinik çalışmalarında bildirilmiştir (7,8,10,153). Biyopside malignite dışlanmış olsa da gelecekteki malignite riski açısından ilacın kesilmesi uygun görülmüştür. Bu olgu fingolimoda bağlı ciltte süperfisiyal perivasküler dermatit gelişebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ek olarak 1 yılın sonunda 59 hasta arasından fingolimod tedavisinde kalan hastaların oranı %91,5 iken, 2 yılın sonunda 41 hasta arasından %82,9'ü, üç yılın sonunda 26 hasta arasından %92,3'ü hasta tedavide kalmıştır. Dört ve 5 yılın sonunda tedavisi kesilen bir hasta yoktur. Altı yılın sonunda 4 hastanın 3'ü (%75) 7 yılın sonunda 2 hastadan 1'i (%50) tedavide kalmıştır. PREFERMS çalışmasına göre RRMS hastaları arasında 1 yılın sonunda fingolimoda randomize edilenlerin %81,3'ü tedavide kalırken, enjekte edilebilir HMEİ alanlarda bu oran %29,2'dir (251). Gerçek yaşam veri çalışmalarını inceleyen sistematik bir gözden geçirmede ise 1 yıl boyunca fingolimod tedavisine devam eden hasta oranlarının %72 ile %100 arasında değişkenlik göstermekte olduğu ve bu çalışmalara göre tahmin edilmiş oranın ise ortalama %82 olduğu hesaplanmıştır (154). PANGAEA çalışmasında ise 3 yıllık takipte

tedavide kalan hastaların oranının %70,4 olduğu belirtilmiştir (245). Fingolimodun enjekte edilebilir tedavilere kıyasla hem oral olması, hem yan etki profilinin düşük olması hem de etkinliğinin yüksek olması nedeniyle bu çalışmada olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmalarda da tedavide kalan hasta oranlarının yüksek olması şaşırtıcı değildir. İkişer hastada lenfopeni ve karaciğer transaminaz yüksekliği nedeniyle tedavilere geçici ve kısa süreli olarak ara verilmiştir. Sekiz hastada (%13,5) düşük etkinlik/SPMS'e dönüş, 2 (%3,4) hastada gebelik planı nedeniyle tedaviye kalıcı olarak ara verilmiştir. Bir hasta ise ilaç altında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini belirtmesi nedeniyle ilaç değişimi talep etmiştir. Lübnan'daki tek merkezli retrospektif bir çalışmada fingolimod tedavisine hastaların %10,7'sine SPMS'e dönüş, %12,3'üne yetersiz etkinlik, %1,6'sına yan etki ve %1,6'sına da gebelik nedeniyle tedaviye ara verilmiştir (225). PANGAEA çalışmasında ise 3 yıl boyunca takip edilen hastaların 24,6'sında yan etki, %12,6'sında yetersiz etkinlik/hastalık ilerlemesi nedeniyle fingolimodun kesildiği belirtilmiştir (245).

Çalışmada gebelik planı nedeniyle fingolimod tedavisine 30.ayda hastalık kontrol altında iken ara verilmiş bir hastada 3,5 ay sonra sol elde parestezi ve hafif düzeyde beceriksizlik gelişmesi nedeniyle çekilen kontrastlı Beyin MRG'sinde yeni lezyonlarla birlikte eski lezyonlarda da belirgin, ödemli, yaygın infratentorial ve supratentorial kontrast tutulumları izlenmiş ve bu tablo fingolimod kesilmesi ilişkili hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta fingolimod kesilme gününe kadar analizlere dahil edilmiştir. Aktif MS'li bir hastada, tedavileri değişimi sırasında olduğu gibi tedavide herhangi bir kesinti olması,

hastayı ataklara karşı savunmasız bırakabilmektedir (252). Özellikle natalizumab ve fingolimod kesilmesi sonrası rebound klinik ve MRG değişikliklerinin bildirildiği vakalar literatürde mevcuttur (253–257). FDA da 2019 yılında fingolimod prospektüsünü güncelleyerek ilaç kesilmesi durumunda hastalık aktivitesinde artış olabileceğini belirtmiştir (176). Patofizyolojisi tam olarak bilinmese de natalizumab ve fingolimodun lenfosit trafiğini azaltarak MSS'ye lenfosit geçişini azaltıcı etkileri, ara verilme veya kesilme durumunda gelişen rebound fenomeni için açıklayıcı olabilir (258). Fingolimod kesilmesi sonrası gelişen bu tablonun aktif hastalık süreci nedeniyle ilacın etkisinin ortadan kalkması sonucu beklenen bir aktivasyonu mu yoksa gerçekten bir rebound mu olduğu konusu belirsizdir. Ek olarak çalışmalarda fingolimod kesildikten sonraki rebound oranları rebound tanımında bir fikir birliği olmaması nedeniyle de değişkenlik göstermektedir (259). PPMS hasta grubunda fingolimodun etkinliğinin araştırıldığı INFORMS çalışmasında iki hastada fingolimod kesildikten 3 ve 4 ay sonrasında MS atağı geliştiği bildirilmiştir (260). Bir vaka serisine göre fingolimod kesilmesi sonrası rebound durumunda tümefaktif lezyonlar, sayısız küçük T2 ve Gd+ T1 lezyonları veya klasik MS için daha tipik olan lezyonların görüldüğü üç farklı MRG paterni olabileceği gösterilmiştir. Seride incelenen 8 vakanın fingolimod kullanım süresi 2 ile 4 yıl arasında değişkenlik göstermekte olup sadece bir hastada fingolimod altında atak öyküsü ve/veya MRG aktivitesi olduğu diğerlerinin hastalık aktivitesi açısından stabil olduğu bildirilmiştir. Fingolimod kesildikten sonraki 3 ile 5 ay arasındaki dönemde rebound gelişmiştir. Hastaların kliniklerinin oldukça şiddetli olduğu ve

birinin de öldüğü belirtilmiştir (261). Bu seride tanımlanmış 3 tip paterne göre tarif edilen vakamız tümefaktif ve klasik MS paternine uyan MRG özellikleri göstermektedir. Bu hastada MR görüntülemesi oldukça aktif hastalık sürecini düşündürse de hastada belirgin özürlülüğe yol açacak bir klinik tablo yoktu. Hastaya 7 günlük 1000 mg IVMP sonrası fingolimod tedavisine tekrar başlanmasına karar verilmiş gebelik planına ara verilmesi önerilmiştir. Fingolimod başlandıktan 6 ay sonra görülen kontrol MR görüntülemesinde kontrast tutan lezyonların büyük oranda azaldığı, kontrast tutan aktif lezyonların çevresindeki ödem alanının da gerilediği görülmüştür. Bu sırada hastada yeni bir atak da gelişmemiştir. Fingolimod kesilirken rebound riskini azaltmak amacıyla önerilen ilacın azaltılarak kesilmesi, ilaç kesildikten sonra köprü tedavisi şeklinde aylık IVMP verilmesi veya kesildikten 10 gün sonra 3 günlük IVMP tedavisi verilmesi gibi çeşitli yöntemler vardır (262–264). Bir kohortta, başlangıçtaki yıllık atak sayısının daha yüksek olması fingolimod kesilmesi sonrası ciddi hastalık aktivitesi gelişmesinde risk faktörü gibi görünse de bir önceki seride belirtildiği üzere hastaların çoğu fingolimod altında hastalık aktivitesi göstermemiştir, bu nedenle hangi hastalarda rebound gelişeceği konusunda net bir veri yoktur (261,265). Yine de klinik uygulamada fingolimod öncesinde veya ilaç tedavisi sırasında hastalık aktivitesi yüksek olanlarda ilacı keserken daha dikkatli olunmalıdır.

MS'te klinik gidiş iki evreye bölünebilir. Biri erken dönemde inflamatuvar, diğeri geç dönemde aksonal dejenerasyondur. MS immünopatogenezinde erken dönemde de saptanmakla birlikte hastalık ilerledikçe nörodejenerasyon klinik

olarak daha görünür olmaktadır. Bu nedenle uygun tedavi seçimi önem kazanmaktadır. MS patolojisinde erken aktif MS lezyonları için 4 temel patern tanımlanmıştır. Tip 1 patern’de (%15) temel olarak T hücre hakimiyeti varken immunoglobulin (Ig) ve komplemanlar yoktur, tip 2 paternde (%58) T lenfositlere ek olarak Ig’ler ve komplemanlar da yer alır, tip 3 paternde (%26) T hücre infiltrasyonu ile birlikte oligodendrositlerde apoptoz, miyelin proteinlerinden miyelin ilişkili protein (MAG) ve siklik nükleotid fosfodiesterazın (CNP) yıkımı, tip patern 4’te (%1) ise nonapoptotik oligodendrosit kaybının belirgin olduğu görülür. Bu çeşitlilik gösteren patolojilerin hastalık ilerledikçe tek tipleştiği belirtilmiştir. Ek olarak bu patolojik mekanizmaların her hastada değişkenlik gösterdiği tek bir hastada ise aynı olduğu belirtilmiştir (50). Bu da farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların uygun hastalarda tercih edilmesini yani bireysel tedaviyi ön plana çıkarmaktadır. Erken dönemde etkili ilaçlarla tedavi sonraki dönemdeki özürllülüğü geciktirebilir. Nöroinflamasyonun azaldığı dönemde başlanacak bir tedavinin de etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir.

Enjeksiyon tedavilerinin çok daha uzun yıllardan beri kullanılmakta olması nedeniyle güvenlik ve yan etki ile ilişkili tecrübeleri de oldukça fazladır. MS uzun soluklu ve kronik bir hastalıktır ve haftada bir bile olsa enjeksiyon tedavilerini uygulamak yerine oral olarak kullanabilecekleri tedavi yöntemlerini tercih eden hastalar da oldukça fazladır. MS’te küratif tedavi araştırmaları sürerken hastalık aktivitesini enjeksiyon tedavilerine göre anlamlı olarak daha etkin bir biçimde baskılayan fingolimod ve yakın zamanda FDA onayı almış siponimod ve ozanimod gibi ilaçlar enjeksiyon tedavilerinin yerini alabilir veya daha erken

dönemde bu ilaçlara geçiş yapılabilir. Fingolimodun on dört yıla varan kullanım sürelerini içeren gerçek yaşam veri çalışmalarına göre yan etki açısından güvenli ve PML riskinin de oldukça düşük olduğu görülmektedir (170,232). Bu nedenle hastalığı daha erken döneminde yani hastalık aktivitesinin en yüksek olduğu dönemde baskılamak gelecekte gelişebilecek özürlülük açısından da önemlidir.

Bu çalışmada fingolimodun yüksek hastalık aktivitesi gösteren RRMS olgularında bireysel tedavi yaklaşımı ile 1 ya da 2. basamak tedavide etkin ve güvenli koruyucu bir tedavi seçimi olacağı gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen fingolimod tedavisi altındaki hastalarda hastalık özellikleri, ilacın klinik ve MR görüntüleme üzerindeki etkinliği ve güvenilirliği incelendi.
2. Fingolimod başlangıç yaşları 20 ile 59 arasında değişen 45'i kadın (%76,3), 14'ü erkek (%23,7) hasta dahil edildi ve ortalama yaş $36,2 \pm 10,8$ 'di.
3. Hastaların ortalama hastalık süresi $9 \pm 6,03$ yıl, fingolimod öncesi son bir yıldaki atak ortalaması $1,07 \pm 0,74$ ve fingolimoda geçiş öncesi EDSS puan ortalaması ise $2,06 \pm 1,5$ 'tür.
4. Hastaların ilk atak yaşı 14 ile 48 arasında değişmekte olup ortalama $27,15 \pm 9,6$ yıl iken MS tanı yaşı ise 15 ile 53 arasında değişmekte olup ortalama $28,9 \pm 10,4$ yıldır. Hastaların %86,4'ü 40 yaş ve altında MS tanısı almıştır.
5. Erkek ve kadın hastalar ilk MS atak yaşı, bazal atak sayısı ve fingolimod başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak benzer özellikler göstermektedir.
6. İlk atak klinik fenotipi olarak hastaların %49,2'sinde duyuşsal, %30,5'inde motor semptomlar, %20,3'ünde optik nörit, %20,3'ünde diplopi, %18,6'sında vertigo, %5,1'inde periferik fasyal paralizi, %1,7'sinde üveit, %1,7'sinde baş ağrısı ortaya çıkmışken %42,4 hastada birden çok semptom ortaya çıkmıştır.
7. Lomber ponksiyon yapılmış ve sonuçlarına ulaşılabilen hastaların %75,7'sinde BOS OKB pozitifliği tip 2 patern , %2,7'sinde tip 3 patern, %21,6'sında tip 1 patern göstermekteydi. BOS IgG indeksi %89,2 hastada 0,6 üzerindedir.

8. MS'in ilk atağından sonra 2 yıl içinde herhangi bir koruyucu tedavi başlanan hasta oranı %79,7 iken, ilk bir yıl içinde bu oran %69,5'tir.
9. Hastalar arasında en sık görülen ek hastalıklar her birinde %8,5 sıklığında olmak üzere migren, anksiyete/depresyon ve hipotiroidi olmuştur.
10. Çalışmamızda hastaların 42'sinde (%71,1) bir önceki hastalık modifiye edici ilaca yetersiz klinik ve/veya MRG'de devam eden hastalık aktivitesi nedeniyle, 7'sinde (%11,8) uzun süre enjeksiyon tedavisi sonrası oral ilaca geçme talebi nedeniyle, 11'inde (%18,6) önceki tedavilerle ilişkili yan etkiler nedeniyle fingolimoda geçilmesi uygun görülmüş, 2 hastaya (%3,4) natalizumab kullanımı sonrası, 2 hastaya yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle direk olarak fingolimoda geçilmiştir.
11. Fingolimoda geçiş öncesi hastaların %59,3'ü interferon, %16,9'u ise glatiramer asetat ve %3,4'ü natalizumab tedavilerini kullanmışken, az sayıda da dimetil fumarat, teriflunomid, azatiyoprin kullanan hasta vardır. Ek olarak hastaların %13,5'i fingolimoda geçiş öncesi en az son bir yıldır herhangi bir koruyucu ilaç kullanmamıştır.
12. Fingolimod başlandıktan sonraki 1.yıl atak sayısı ortalaması $0,15 \pm 0,36$ olup %86 oranında düşmüştür. Takip eden yıllarda da bu etki devam etmiştir. Tedavinin 1.yılında hastaların %84,7'si, 2.yılında %80,5'i ve 3.yılında %79,9'u ataksız seyretmiştir.
13. Fingolimod başlandıktan sonra gelişen ilk atağa kadar geçen süre ortalaması $14 \pm 10,4$ aydır. Atak geçirenlerin yalnızca bir tanesi erkektir.

14. Fingolimod başlangıç yaşı 40 üzerinde olanlarda ilk atak süresi anlamlı olarak ($p=0,048$) kısa sürede gelişmiştir. Ek olarak atakların çoğunluğu kadınlarda, hastalık süresi 10 yıl ve altında olanlarda, MS tanı yaşı 21-40 arasında olanlarda ve koruyucu ilacın tanıdan sonra 1 yıl içinde başladığı grupta gelişmiştir.
15. Fingolimod başladıktan sonra EDSS puanlarının stabil seyrettiği görülmektedir. Tedavinin 1.yılında hastaların %64,4'ünde, 2.yılında %66,7'sinde ve 3.yılında %72'sinde EDSS puanı 2,5 ve altındadır.
16. Çalışmamızda fingolimod altında atak geçiren hastalar ile EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemekle birlikte değer olarak daha fazla atak geçirenlerin EDSS ortalamaları daha yüksek gibi görünmektedir.
17. Fingolimod tedavisi altında atak geçirme durumu ile cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, IgG indeksi değeri, fingolimod başlangıç yaşı, öncesinde natalizumab kullanım öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
18. Fingolimod başlangıç sonrası hastaların %96,6'sı ilk 1 yılda 6 aylık doğrulanmış özürlülük ilerlemesi göstermemişken, 2. ve 3. yıllar için bu oran %100'dür.
19. Fingolimod tedavisinin 1.yılında yeni MRG lezyonu gelişmeyen hastaların oranı %48,8 iken, tedavinin 2. ve 3.yıllarında lezyonsuz olarak izlenen hastaların oranı sırasıyla %46,2 ve %23,5'tir.

20. Fingolimod tedavisinin 1.yılında NEDA-3 sürdürebilen hastaların oranı %46,3 iken, 2. ve 3.yıllarda NEDA-3'ü sürdüren hastaların oranları sırasıyla %42,3 ve %23,5'tir.
21. Çalışmamıza göre NEDA-3 sürdürülebilirliğinin büyük oranda MRG aktivitesi tarafından belirlendiği görülmüştür.
22. Çalışmamızda bazal atak sayısının yüksek olmasının NEDA-3 sürdürülebilirliğini olumsuz yönde etkilediği görülmüşken ($p=0,005$); cinsiyet, MS tanı yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, IgG indeksi değeri, fingolimod başlangıç yaşı ve öncesinde natalizumab kullanım öyküsünün NEDA-3 sürdürülebilirliği üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.
23. Takip verilerine ulaşılabilen 42 hasta arasından 1'inde (%2,4) fingolimod ilk doz sonrası asemptomatik bradikardi nedenle monitorizasyon süresi uzatılmıştır. Bunun dışında diğer hastalarda ilk doz sonrası ciddi kardiyak bir yan etki ortaya çıkmamıştır.
24. Çalışmamızda fingolimod sonrası takip edilen hastaların %5,1'inde hipertansiyon ortaya çıkmıştır.
25. Çalışmamızda normal üst sınırın 3 katının altında olmak üzere en az bir ölçümde hastaların %17,9'unda AST, %25'inde ise ALT yüksekliği saptanmıştır. Bir hastada (%2,8) AST, iki hastada ise (%3,6) ALT normal üst sınırın 5 katının üzerine çıkmıştır. Hastaların ikisinde (%3,4) en az bir ölçümde lenfosit sayısı $200/mm^3$ altında izlenmiştir.

26. Bir hastada fingolimod tedavisi altındayken biri göz çevresinde diğeri omuz bölgesinde olmak üzere iki kez varisella zoster enfeksiyonu gelişmiştir, ancak antiviral tedaviden fayda görmesi ve tekrarlamaması nedeniyle fingolimoda kısa süreli ara verilse de ilaç tamamen kesilmemiştir.
27. Bir hastada asemptomatik maküla ödemi izlenmiş ve tedaviye ara verilmemiştir. Bir hastada ise fingolimod tedavisi altında iken spontan abortus meydana gelmiştir. Bir hastada ilaç tedavisi altında perivasküler süperfisiyal dermatit lezyonları gelişmiş, biyopside malignite dışlanmış olsa bile malignite riski açısından fingolimod tedavisi kesilmiştir.
28. Çalışmamızda 1 yılın sonunda 59 hasta arasından fingolimod tedavisinde kalan hastaların oranı %91,5 iken, 2 yılın sonunda 41 hasta arasından %82,9'ü, üç yılın sonunda 26 hasta arasından %92,3'ü hasta tedavide kalmıştır. Dört ve 5 yılın sonunda tedavisi kesilen bir hasta yoktur. Altı yılın sonunda 4 hastanın 3'ü (%75) 7 yılın sonunda 2 hastadan 1'i (%50) tedavide kalmıştır.
29. İki hastada gebelik planı nedeniyle fingolimod tedavisine ara verilmiş ve bu hastaların birinde fingolimoda ara verildikten yaklaşık 3,5 ay sonra MRG aktivitesinde belirgin bir artış olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26(1):27–40
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–1636
3. Ramagopalan S V, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 2010;9(7):727–739
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173.
5. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(15):1649–1660
6. Altunrende B, Birday E, Kasap M, Demir GA. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Turk J Neurol*. 2017;23(4):176–85
7. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(6):545–556
8. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402–415
9. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(10):1297–1305
10. Kappos L, Radue EW, O’Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et

al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387–401

11. Murray TJ. *Multiple Sclerosis The History of a Disease*. 2005
12. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain* 2018;141(12):3482–3488
13. Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observations on Attempts to Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis in Monkeys. *J Exp Med* 1933;58(1):39–53
14. Yahr MD, Kabat EA. Cerebrospinal fluid and serum gamma globulin levels in multiple sclerosis: changes induced by large doses of prednisone. *Trans Am Neurol Assoc* 1957;82nd Meeti:115–8; discussion 118-119
15. Lowenthal A, Vansande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. *J Neurochem* 1960;6:51–6
16. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955;5(8):580–583
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1452
18. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122(1):552-568
19. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227–231
20. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*

1981;2(8255):1063–1066

21. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011/03/10. 2011;69(2):292–302
23. Glaser GH, Merritt HH. Effects of corticotropin (ACTH) and cortisone on disorders of the nervous system. *J Am Med Assoc* 1952;148(11):898–904
24. Compston DA, Milligan NM, Hughes PJ, Gibbs J, McBroom V, Morgan BP, et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 2. Laboratory results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(5):517–522
25. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. 2013;136(12):3609-3617
26. Bermel RA, Rae-Grant AD, Fox RJ. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Mult Scler* 2010;16(11):1335–1340
27. Federation MSI. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. London: Multiple Sclerosis International Federation. 2013.
28. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000;123 (Pt 5):968–974
29. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 2013;136(Pt 9):2904–2917
30. Detels R, Visscher BR, Haile RW, Malmgren RM, Dudley JP, Coulson AH. Multiple sclerosis and age at migration. *Am J Epidemiol*

1978;108(5):386–393

31. Boru UT, Tasdemir M, Guler N, Ayik ED, Kumas A, Yildirim S, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology* 2011;37(3–4):231–235
32. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27(1):17–21
33. Celik Y, Birgili O, Kiyat A, Guldiken B, Ozkan H, Yilmaz H, et al. Prevalence Of Multiple Sclerosis In The Metropolitan Area Of Edirne City, Turkey. *Balkan Medical Journal* 2011;28(2):193-196
34. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(8):626–631
35. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545–558
36. Gilmore CP, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: A comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):182–187.
37. Swinnen C, Lunsken S, Deryck O, Casselman J, Vanopdenbosch L. MRI characteristics of trigeminal nerve involvement in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(3):200–203
38. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132(Pt 5):1175–1189
39. Yuseff MI, Lennon-Duménil AM. B cells use conserved polarity cues to

regulate their antigen processing and presentation functions. *Front Immunol.* 2015;6(MAY):1–7

40. van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol.* 2020;11(May):1–12
41. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol.* 2017;6(1):e126-17
42. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–688.
43. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):1–27
44. Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji 2013. 208–210 p.
45. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;333(1–2):1–4
46. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125(Pt 2):327–337
47. Bsibsi M, Peferoen LAN, Holtman IR, Nacken PJ, Gerritsen WH, Witte ME, et al. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN- γ and alpha B-crystallin. *Acta Neuropathol.* 2014;128(2):215–229.
48. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4⁺ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell.* 2018;175(1):85-100.e23.
49. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2188–2197

50. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 2012;7:185–217
51. Moll NM, Rietsch AM, Ransohoff AJ, Cossoy MB, Huang D, Eichler FS, et al. Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences. *Neurology* 2008;70(5):336–343
52. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):389–400.
53. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(7):723–732
54. Fischer MT, Wimmer I, Hoftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain* 2013;136(Pt 6):1799–1815
55. Tallantyre EC, Bo L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe J, et al. Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease. *Brain* 2009;132(Pt 5):1190–1199
56. Brynedal B, Duvefelt K, Jonasdottir G, Roos IM, Akesson E, Palmgren J, et al. HLA-A confers an HLA-DRB1 independent influence on the risk of multiple sclerosis. *PLoS One* 2007;2(7):e664
57. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2015;47(10):1107–1113
58. Patsopoulos N, Baranzini S, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, Wong G, ... De Jager P. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019;365(6460)
59. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple

sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1111–1119

60. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13(1):25–36
61. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(7):788–793
62. Hedstrom AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler* 2014;20(8):1081–1085
63. Hedstrom AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon beta-1a. *Mult Scler* 2014;20(4):445–450
64. Sundqvist E, Bergstrom T, Daialhosein H, Nystrom M, Sundstrom P, Hillert J, et al. Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(2):165–173
65. Levin LI, Munger KL, Rubertone M V, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293(20):2496–2500
66. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swinger R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):386–391
67. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389(10076):1336–1346.
68. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(11):1511–1522

69. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–1517
70. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278–286
71. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907–911
72. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014;21(12):2065–2071
73. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157–1174
74. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005;4(6):341–348
75. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(4):635–641
76. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998;121 (Pt 3):495–503
77. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):702–706

78. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503–1511
79. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):898–904
80. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242–1249
81. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ (Online)* 2016;354:i3518
82. Fambias A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, Prat A, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler* 2020;26(1):79–90
83. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(10):903–912
84. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9):800–805
85. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509
86. 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(8):918–927
87. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglese M, et al.

Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol* 2016;79(2):288–294

88. De Stefano N, Cocco E, Lai M, Battaglini M, Spissu A, Marchi P, et al. Imaging brain damage in first-degree relatives of sporadic and familial multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59(4):634–639
89. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Contin (Minneapolis)* 2019;25(3):655–669
90. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007;256 Suppl 1:S5-13
91. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ* 2015;350:h1765
92. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(2):95–103
93. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of “No Evidence of Disease Activity” in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:231–238
94. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254–260
95. Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors’ welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2(2):65–67
96. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(11):2059–2069
97. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stuve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat*

Rev Neurol 2013;9(5):267–276

98. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015;44(4):199–214
99. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006;63(12):1686–1691
100. Degenhardt A, Ramagopalan S V, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* 2009;5(12):672–682
101. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(2):266–276
102. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(7):1914–1929
103. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(1):45–54
104. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Neurologists UC. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1368–1374
105. Conway BL, Zeydan B, Uygunoglu U, Novotna M, Siva A, Pittock SJ, et al. Age is a critical determinant in recovery from multiple sclerosis relapses. *Mult Scler* 2019;25(13):1754–1763
106. Paz Soldan MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(1):81–88

107. Harding KE, Liang K, Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):141–147
108. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol* 2017;8(NOV):577
109. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80(1):89–100
110. Tintore M, Rovira A, Rio J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138(7):1863–1874
111. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(8):909–914
112. Gh Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12(1):11
113. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese ICM, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85(1):18–28.
114. Jonas SN, Izbudak I, Frazier AA, Harrison DM. Longitudinal persistence of meningeal enhancement on postcontrast 7T 3D-FLAIR MRI in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(10):1799–1805.
115. Zurawski J, Tauhid S, Chu R, Khalid F, Healy BC, Weiner HL, et al. 7T MRI cerebral leptomeningeal enhancement is common in relapsing-remitting multiple sclerosis and is associated with cortical and thalamic lesions. *Mult Scler* 2020;26(2):177–187
116. Tumani H. Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis. *J*

Neurol 2008;255(SUPPL.6):36–42

117. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9997):974–981
118. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46(6):878–886
119. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58(1):143–146
120. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96–120
121. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):217–233
122. Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM (Minneapolis)* 2019;25(3):736–752
123. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19(17 Suppl):s321–331
124. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378(2):169–180
125. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD008933

126. Ali R, Nicholas RS, Muraro PA. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2013;73(7):625–650
127. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102279
128. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209–220
129. Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Current Status. *BioDrugs* 2020;34(3):307-325
130. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13(7):391–405
131. Volpi C, Orabona C, Macchiarulo A, Bianchi R, Puccetti P, Grohmann U. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Discov* 2019;14(11):1199–212
132. Brinkmann V, Pinschewer D, Chiba K, Feng L. FTY720: a novel transplantation drug that modulates lymphocyte traffic rather than activation. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21(2):49–52
133. Türk Nöroloji Derneği Multipl Skleroz Çalışma Grubu. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
134. Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(8 Suppl 3):S20-27
135. Baumruker T, Billich A, Brinkmann V. FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(3):283–289

136. Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71(16):1261–1267
137. Rudnicka J, Czerwicz M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, et al. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients - preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 2015;40(3):354–359
138. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, Hess C, Kappos L, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75(5):403–410
139. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(9):872–879
140. Grutzke B, Hucke S, Gross CC, Herold M V, Posevitz-Fejfar A, Wildemann BT, et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(2):119–130
141. Kowarik MC, Pellkofer HL, Cepok S, Korn T, Kumpfel T, Buck D, et al. Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology* 2011;76(14):1214–1221
142. Luessi F, Kraus S, Trinschek B, Lerch S, Ploen R, Paterka M, et al. FTY720 (fingolimod) treatment tips the balance towards less immunogenic antigen-presenting cells in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(14):1811–1822
143. Johnson TA, Evans BL, Durafour BA, Blain M, Lapierre Y, Bar-Or A, et al. Reduction of the peripheral blood CD56(bright) NK lymphocyte subset in FTY720-treated multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2011;187(1):570–579
144. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(2):469–475

145. Soliven B, Miron V, Chun J. The neurobiology of sphingosine 1-phosphate signaling and sphingosine 1-phosphate receptor modulators. *Neurology*. 2011;76(8 Suppl 3):S9-14
146. Yazdi A, Baharvand H, Javan M. Enhanced remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice under treatment with fingolimod (FTY720). *Neuroscience* 2015;311:34–44
147. Scott LJ. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25(8):673–698
148. Fonseca J. Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice. *Neurosci J*. 2015;2015:389-360
149. Correia I, Batista S, Marques IB, Sousa M, Ferreira R, Nunes C, et al. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:41–48
150. Esposito F, Ferre L, Clarelli F, Rocca MA, Sferruzza G, Storelli L, et al. Effectiveness and baseline factors associated to fingolimod response in a real-world study on multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2018;265(4):896–905
151. Fox E, Vieira MC, Johnson K, Peeples M, Bensimon AG, Signorovitch J, et al. Real-world durability of relapse rate reduction in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod for up to 3years: a retrospective US claims database analysis. *J Neurol Sci*. 2019;398:163–170
152. Zecca C, Roth S, Findling O, Perriard G, Bachmann V, Pless ML, et al. Real-life long-term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(5):762–767
153. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10023):1075–1084
154. Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W, et al. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A

systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2018;388:168–174

155. Ghezzi A, Chitnis T, Laflamme KA, Meinert R, Haring DA, Pohl D. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. *Neurol Ther.* 2019;8(2):461–475
156. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:124–130
157. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Seze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):436–441
158. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012;18(11):1640–1643
159. Cree BAC, Arnold DL, Cascione M, Fox EJ, Williams IM, Meng X, et al. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418774338
160. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(4):458–468
161. Prosperini L, Lucchini M, Haggiag S, Bellantonio P, Bianco A, Buscarinu MC, et al. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real-world propensity score-matched study. *Neurology* 2018;91(2):e153–161
162. Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(4):637–645

163. Ziemssen T, Medin J, Couto CA, Mitchell CR. Multiple sclerosis in the real world: A systematic review of fingolimod as a case study. *Autoimmun Rev* 2017;16(4):355–376
164. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, et al. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol Scand* 2018;137(2):181–187
165. Prosperini L, Sacca F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2017;264(2):284–294
166. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al. The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0163296
167. Curti E, Tsantes E, Baldi E, Caniatti LM, Ferraro D, Sola P, et al. The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult Scler Relat Disord* 2019;33:146–152
168. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014;20(4):471–480
169. Grebenciucova E, Reder AT, Bernard JT. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:158–162
170. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018;90(20):e1815–1821
171. Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013;13(6):589–602

172. Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(4):494–504
173. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74(12):1411–1433
174. Boulton C, David OJ, Meiser K, Schmouder R. Tolerability and Pulmonary Pharmacodynamic Effects During Treatment Initiation of Once-Daily Oral Fingolimod in Subjects With Moderate Asthma. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2(1):2–10
175. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology* 2012;78(9):672–680
176. Gilenya™ (fingolimod), full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA 2019
177. Gilenya™ (fingolimod), Summary of product characteristics. Novartis Europharm Limited, UK. 2011
178. Zecca C, Merlini A, Disanto G, Rodegher M, Panicari L, Romeo MAL, et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler* 2018;24(2):167–174
179. Mayzent™ (siponimod), full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA 2019
180. Zeposia™ (ozanimod), full prescribing information. Celgene Corporation, USA 2020.
181. Olsson T, Boster A, Fernandez O, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(11):1198–1208
182. Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Camm AJ, Derfuss T, Sprenger T, et al. Two-year results from a phase 2 extension study of oral amiselimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(12):1605–1616

183. Krosser S, Wolna P, Fischer TZ, Boschert U, Stoltz R, Zhou M, et al. Effect of ceralifimod (ONO-4641) on lymphocytes and cardiac function: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label fingolimod arm. *J Clin Pharmacol* 2015;55(9):1051–1060
184. Barrero F, Mallada-Frechin J, Martínez-Ginés ML, Marzo ME, Meca-Lallana V, Izquierdo G, et al. Spanish real-world experience with fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: MS NEXT study. *PLoS One* 2020;15(4):1–13.
185. Baldi E, Guareschi A, Vitetta F, Senesi C, Curti E, Montepietra S, et al. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin* 2014;30(9):1849–1855
186. Walczak A, Kurkowska-Jastrzebska I, Zakrzewska-Pniewska B, Dorobek M, Broła W, Zajdel R, et al. Real-world effectiveness of fingolimod in Polish group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105453
187. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129(Pt 3):606–616
188. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, et al. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1326
189. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology*. 1998;51(3):765–772
190. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922–1928
191. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A Bayesian analysis. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):13-21

192. Riise T, Grønning M, Fernández O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand.* 1992;85(3):212–218
193. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: Clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci.* 1999;168(2):96–106
194. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013;262(1–2):1–10
195. Simonsen CS, Flemmen HO, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020;6(1):2055217319901291
196. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008;70(13 Pt 2):1079-1083
197. Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(1):27-30
198. Lechner-Scott J, Spencer B, De Malmanche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Mult Scler J.* 2012;18(7):974-982
199. Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, Keyser J De. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(7):797-800
200. Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: Clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology.* 2006;67(6):1062-1064
201. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Archives of*

Neurology. 2005;62(6):865-870

202. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(3):260–274
203. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain*. 2003;126(4):770–782
204. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013–1024
205. West T, Wyatt M, High A, Bostrom A, Waubant E. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology*. 2006;67(5):809-813
206. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Zhao Y, Ekuma O, Lu X, et al. Five years before multiple sclerosis onset: Phenotyping the prodrome. *Mult Scler J*. 2019;25(8):1092–101
207. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler J*. 2015;21(3):263–281
208. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Broła W, Szczepański M, et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102051
209. Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality among People with Multiple Sclerosis in England. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):1–9
210. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: Implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017;13(6):375–382
211. Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castelló J, Tur C, et al. Change

in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):899–904

212. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(2):327-333
213. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):307–323
214. Dorr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(6):354
215. Maniscalco GT, Saccà F, Lanzillo R, Annovazzi P, Baroncini D, Binello E, et al. First therapy choice in newly diagnosed Multiple Sclerosis patients: A multicenter Italian study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102059
216. Puthenparampil M, Cazzola C, Zywicki S, Federle L, Stropparo E, Anglani M, et al. NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418805713
217. Vollmer BL, Nair K V, Sillau S, Corboy JR, Vollmer T, Alvarez E. Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(2):252–262
218. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, et al. Long-term real-world evidence for sustained clinical benefits of fingolimod following switch from natalizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2019;39:101893
219. Taylor MR, Gaco D. Symptomatic sinus bradycardia after a treatment course of high-dose oral prednisone. *J Emerg Med*. 2013;45(3):e55-58
220. Kundu A, Fitzgibbons TP. Acute symptomatic sinus bradycardia in a woman treated with pulse dose steroids for multiple sclerosis: A case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:216

221. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;309(1–2):75–78
222. Walczak A, Kurkowska-Jastrzebska I, Zakrzewska-Pniewska B, Dorobek M, Broła W, Zajdel R, et al. Real-world effectiveness of fingolimod in Polish group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105453
223. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353–1360
224. Comi G, Pozzilli C, Morra VB, Bertolotto A, Sangalli F, Prosperini L, et al. Effectiveness of fingolimod in real-world relapsing-remitting multiple sclerosis Italian patients: the GENIUS study. [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *Neurol Sci* 2020
225. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J Neuroimmunol*. 2015;289:93–97
226. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, Schmidt S, Albrecht H, Haas J, et al. PANGAEA: Effectiveness and safety of fingolimod over 5 years in daily clinical practice (P3.2-086). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):P3.2-086.
227. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, Zivadinov R, Teter BE, Ramanathan M, et al. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;22(6):717–725
228. Derfuss T, Sastre-Garriga J, Montalban X, Rodegher M, Wuerfel J, Gaetano L, et al. The ACROSS study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2020;6(1):2055217320907951
229. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281–288.

230. Mowry EM, Deen S, Malikova I, Pelletier J, Bacchetti P, Waubant E. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):400-403
231. Deen S, Bacchetti P, High A, Waubant E. Predictors of the location of multiple sclerosis relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1190-1193
232. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419878324
233. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de Vera A, et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(8):784–793
234. Sormani MP, De Stefano N, Francis G, Sprenger T, Chin P, Radue EW, et al. Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability. *Mult Scler* 2015;21(7):916–924
235. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015;84(15):1582–1591
236. Weinstock-Guttman B, Medin J, Khan N, Korn JR, Lathi E, Silverstein J, et al. Assessing “No Evidence of Disease Activity” Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study. *CNS Drugs* 2018;32(1):75–84
237. Mayssam EN, Eid C, Khoury SJ, Hannoun S. “No evidence of disease activity”: Is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101935
238. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015;72(2):152–158

239. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):468–475.
240. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2017;23(2):242-252
241. Diem L, Nedeltchev K, Kahles T, Achtnichts L, Findling O. Long-term evaluation of NEDA-3 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients after switching from natalizumab to fingolimod. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418791103
242. Prosperini L, Fanelli F, Pozzilli C. Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;364:145-147
243. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261(2):267–276
244. Laroni A, Brogi D, Brescia Morra V, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol Sci*. 2017;38(1):53–59
245. Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, et al. Real-world persistence and benefit-risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6(3):e548
246. Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176174
247. Goh LY, Kirthi V, Silber E, Harvey JP, Jackson TL. Real-world incidence of fingolimod-associated macular oedema. *Mult Scler Relat Disord*.

2020;42:102125

248. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):446-452
249. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: Mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115(1):84–105
250. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(8):674–680
251. Crayton H, Steingo B, Huang D, Meng X, Schofield L, Johnson K, et al. Real-World Patient Retention and Satisfaction on Fingolimod versus Platform Injectable Disease-Modifying Therapies in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; Results from PREFERMS (P6.167). *Neurology* 2016 Apr 5;86(16 Supplement):P6.167
252. Berkovich R. Clinical and MRI outcomes after stopping or switching disease-modifying therapy in stable MS patients: a case series report. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:123-127
253. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2008;70(13 Pt 2):1150-1151.
254. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpefel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012;69(2):262-264
255. Ghezzi A, Rocca MA, Baroncini D, Annovazzi P, Zaffaroni M, Minonzio G, et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in two multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology* 2013;260(1):327-329
256. Beran RG, Hegazi Y, Schwartz RS, Cordato DJ. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(3):252-255

257. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:1-3
258. Giovannoni G, Hawkes C, Waubant E, Lublin F. The 'Field Hypothesis': rebound activity after stopping disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017;15:A1-A2
259. Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurology and Therapy* 2019;8(2):241-250
260. Davion JB, Cambron M, Duhin E, Chouraki A, Lacour A, Labauge P, et al. Two cases of relapses in primary progressive multiple sclerosis after fingolimod withdrawal. *J Neurol* 2016;263(7):1361-1363
261. Lapucci C, Baroncini D, Cellerino M, Boffa G, Callegari I, Pardini M, et al. Different MRI patterns in MS worsening after stopping fingolimod. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation* 2019;6(4):e566
262. Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Goncalves MVM, Parolin LF, Rosa G, et al. Severe Exacerbation of Multiple Sclerosis Following Withdrawal of Fingolimod. *Clin Drug Investig* 2019;39(9):909-913
263. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Luetzen N, Farenkopf U, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015;282:118-122
264. Sánchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:95-98
265. Uygunoglu U, Tutuncu M, Altintas A, Saip S, Siva A. Factors Predictive of Severe Multiple Sclerosis Disease Reactivation After Fingolimod Cessation. *Neurologist*. 2018;23(1):12-16

8. ÖZET

Multipl Skleroz’da farklı etki mekanizmaları olan çeşitli hastalık modifiye edici ve immun sistemi baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu tedaviler arasında ilk oral ilaç olarak kullanıma giren fingolimod Türkiye’de 2.basamak tedavi ilacı olarak onay almış olup özel izinle yüksek hastalık aktivitesi gösteren RRMS hastalarında 1.basamak olarak da kullanılabilir. Fingolimod hem randomize kontrollü hem de gerçek yaşam veri çalışmalarıyla etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir ilaçtır.

Çalışmamızda 1 yıldan 8 yıla kadar fingolimod kullanmış 59 RRMS hastası retrospektif olarak incelenmiştir. İlacın yıllık atak sayısı, MRG lezyonu, özürlülük ilerlemesi ve NEDA-3 üzerindeki etkileri araştırılmış, fingolimoda geçiş nedenleri, yan etkiler, tedaviye devamsızlık yaratan durumlar ve tedavide kalma oranları tartışılmış, bazı önemli olaylar ise tek tek hastalar üzerinden anlatılarak kliniğimizdeki fingolimod kullanımıyla ilgili edinilen tecrübeler aktarılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda literatür verileri ile de uyumlu şekilde fingolimodun önceden kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerden, yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak hastalık aktivitesi (ataklar ve MRG’de lezyonlar) üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, EDSS puanında stabilizasyon sağladığı saptanmıştır. Tedavinin 1.yılında atak sayısı bazale göre %86 oranında düşmüş ve bu etki devam eden yıllarda da sürmüştür. Dört yılın sonunda hastaların %66,7’sinde $EDSS \leq 2,5$ olarak seyretmeye devam etmiştir. Tedavinin 1. yılında NEDA-3’ü sürdürebilen hasta oranı %46,3 iken 2. yıl ve 3. yıllar için sırasıyla %42,3 ve %23,5’tür.

Fingolimod tedavisi altında ataksızlık ile diğer hastalık özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bazal atak sayısının daha yüksek olmasının NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından daha yüksek risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Birinci yılın sonunda %91,5 hasta tedavide kalırken, bu oran 2 yılın sonunda %82,9, üç yılın sonunda %92,3'tür. Hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etki gelişmemiş, ilaca ara verilen durumlar olsa da tüm takip süresi boyunca hastaların %27,1'inde ilacı tamamen kesme zorunluluğu meydana gelmiştir. Bir hastada VZV enfeksiyonu gelişmiş ancak bu da antiviral tedavi ile kolaylıkla kontrol edilebilmiştir. İlaça gebelik planı nedeniyle ara verilen bir hastada hastalık aktivasyonu gelişmiş ve neyse ki bu hastada hastalık aktivitesini tekrar kontrol altına almak zor olmamıştır. Fingolimoda ara verilmeden önce hastaları hastalık aktivasyonu konusunda bilgilendirmek önemlidir.

Çalışmamızda fingolimod altında ataksızlık ve NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilgili alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememesinin nedeni az sayıda hasta olması ve bu hastaların heterojen hastalık özellikleri taşıması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak tek merkezli bu retrospektif çalışmada fingolimodun hastaların çoğunluğunda klinik ve MRG üzerinde olumlu etkinliğinin olduğu ve güvenlik profilinin de oldukça iyi olduğu söylenebilir. Çalışma sonuçları tedaviden daha iyi oranda fayda görebilecek hasta alt gruplarının tespit edilebilmesi açısından bilgi vermektedir.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan ve Düzelen Multipl Skleroz, Fingolimod, Etkinlik, Özürlülük, Yan Etkiler



9. SUMMARY

There are variable disease modifying and immunosuppressive drugs which have different action mechanisms for Multiple Sclerosis. Fingolimod is the first oral medication that is approved for second line treatment in RRMS patients and also can be used as a first line treatment in highly active RRMS patients in Turkey. Fingolimod is a safe and effective drug demonstrated by randomized controlled trials and real world studies.

In our study, 59 MS patients who used fingolimod 1 year to 8 years were analyzed retrospectively. Effects of fingolimod on annualized relaps rates, new/enlarging MRI lesions, disability progression and NEDA-3 sustainability were investigated. The reasons for switching to fingolimod, permanent and temporary discontinuations were discussed; persistence with fingolimod and adverse events were noted. The experiences gained from using fingolimod in our clinic have been shared and some important events have been explained over individual patients.

It was found that fingolimod had favorable effects on disease activity (MRI lesions and relapses) and provided stable EDSS scores in years independent of age, sex and previous disease modifying therapies, in line with the literature. Annualized relapse rates decreased by 86% compared to baseline and this effect continued in the ongoing years. EDSS remained $\leq 2,5$ in 66,7% of patients after four years. The proportion of patients who can sustain NEDA-3 in the first year of treatment is 46,3%; it is 42,3% and 23,5% for the 2nd and 3rd years, respectively. However, demographic features and disease characteristics were not found to be

associated to these favorable effects of fingolimod. Only higher baseline relaps rates was found to be associated to lower rates of sustained NEDA-3.

Ninety one percent of patients remained in treatment at the end of the first year, this rate was 82.9% at the end of 2 years and 92.3% at the end of three year. None of the patiens using fingolimod has had serius side effects. One patient had VZV infection but easily treated with anti viral theraphy. There were cases when the drug was discontinued temporarily. Twent seven percent of patients requiered to discontinuation of fingolimod permanently. After discontinuation the drug for a pregnancy plan, one patient developed serious MRI activity which responded well to steroids. It is important to inform patients about disease reactivation that may develop after drug discontinuation.

In our study, the reason for the lack of statistically significant results in subgroups of effects of fingolimod in the sustainability of NEDA-3 and relapses may be related to the small number of patients and the heterogeneous disease characteristics of these patients.

In conclusion, in the majority of patients, fingolimod has positive effects on clinical and MRI and its safety profile is quite good in this single-center retrospective study. The results of the study provide information to identify the subgroups of patients who can benefit from the treatment at a better rate.

Key words: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Fingolimod, Efficacy, Disability, Adverse Effects

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Hande

Soyadı : Baltacı

Doğum Yeri ve Tarihi : Bolu / 14.11.1991

Eğitimi:

Hacettepe Üniversitesi Kastamonu Tıp Fakültesi, Ankara (2009-2015)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Ankara (2015-2020)

Yabancı Dili : İngilizce

Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

1. Cengiz B, Fidancı H, Kiyak Keçeli Y, Baltacı H, Kuruoğlu R. Impaired short- and long-latency afferent inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2019;59(6):699-704
2. Cengiz B, Fidancı H, Baltacı H, Turksoy E, Kuruoğlu R. (2019) P64-S Reduced phosphene prevalence in ALS despite normal threshold. *Clinical Neurophysiology*. 130.e111.10.1016/j.clinph.2019.04.592.
3. Akın S, Baltacı H, Batur Çağlayan H, Nazlıel B, Öner AY, Beyin Omurilik Sıvısı Kaçağına Bağlı Rekürren Menenjit: Olgu Sunumu Poster, 57. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2017
4. Baltacı H, Batur Çağlayan H, Boran H, Erkoç Ataoğlu E, Nazlıel B WEBINO (Wall- Eyed Bilateral Internükleer Oftalmopleji): Olgu Sunumu Poster, 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2019