T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG-REMİTTİNG VE PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA OKRELİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK İLE MR GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Nur AKKAYA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emine Belgin KOÇER

ANKARA
HAZİRAN 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG-REMİTTİNG VE PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA OKRELİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK İLE MR GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Nur AKKAYA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emine Belgin KOÇER

ANKARA
HAZİRAN 2021

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	SEDA NUR AKKAYA
Baba Adı	TAHİR
Doğum Yeri/Tarihi	ANKARA/21.05.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	14.07.2014/171555
Mezun Olduğu Fakülte	ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	NÖROLOJİ AD.
İhtisas Süresi	**Yıl: 4 YIL** **Ay: 6 AY**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: RELAPSİNG-REMİTTİNG VE PROGRESİF MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA OKRELİZUMAB TEDAVİSİNİN KLİNİK İLE MR GÖRÜNTÜLEME ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI:

Tezi basarı ile savunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

PROF. DR. EMİNE BELGİN KOÇER

ÜYE

PROF. DR. BÜLENT CENGİZ

ÜYE

PROF. DR. MÜNİRE KILINÇ TOPRAK

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarıma,

Tez sürecinde desteği ve tavsiyeleriyle hep yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Emine Belgin Koçer'e

Çalışma ve eğitim hayatımın zorluklarında birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşire ve klinik çalışanlarına,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Hande Baltacı ve Uz. Dr. Yusuf Savrun'a, zorlu tez sürecinin bitmesini benden daha çok isteyen ve destek olan Dr. Çağrı Cansu başta olmak üzere üzerimde her birinin ayrı yeri ve emeği olan, zorluklara karşı hep dayanışma içinde olduğumuz çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hem beni hem de kızımı sabırla ve sonsuz sevgiyle yetiştiren fedakar canım annem ve babama, her zaman yardımıma koşan canım öğretmenim ve annem Sultan Akkaya'ya, her konuda destekçim olan, uzun eğitim sürecimin her aşamasında hoşgörü ve sabırla yanımda olan sevgili eşime, son olarak tezimi bitirebilmem için sevgisi ile beni yüreklendiren kızım Baharım'a çok teşekkür ederim.

Dr. Seda Nur Akkaya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR 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 4

2.3. Etyoloji 8

2.3.1. Genetik 8

2.3.2. Çevresel Faktörler 9

2.4. Immunopatogenez 14

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular 15

2.5.1. Duyusal Semptomlar 16

2.5.2. Görsel Semptomlar 17

2.5.3. Motor Semptomlar 18

2.5.4. Diğer Kranial Sinirlerin Etkilenmesi 19

2.5.5. Serebellar Semptomlar 20

2.5.6. Mesane/Bağırsak Disfonksiyonu ve Cinsel bozukluklar 20

2.5.7. Kognitif Bozukluklar ve Depresyon 21

2.5.8. Patolojik Yorgunluk ve Uyku 21

2.5.9. Diğer Belirtiler 22

2.6. Klinik Seyri ve Tipleri 22
2.6.1. Klinik İzole Sendrom.....23
2.6.2. Radyolojik İzole Sendrom 24
2.6.3. Relapsing Remitting Multipl Skleroz 25
2.6.4. Progresif Multipl Skleroz.....26
2.6.5. Aktif / Non-aktif MS Kavramı 29
2.6.6. Benign ve Malign Multipl Skleroz Kavramları 29
2.7. Tanı 29
2.8. Ayırıcı Tanı 32
2.9. EDSS Puanlama ve MSFC 34
2.10. NEDA (No Evidence of Disease Activity) kavramı 37
2.11. Prognoz.....37
2.11.1. Demografik ve Çevresel Faktörler ile Klinik Özellikler 38
2.11.2. Radyolojik ve Elektrofizyolojik Belirteçler 39
2.11.3. Moleküler Biyobelirteçler 41
2.12. Tedavi.....43
2.12.1. Atak ve Tedavisi.....43
2.12.2. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (HMEİ).....45
2.12.3. Kök Hücre Transplantasyonu.....48
2.13. Okrelizumab 50
2.13.1. Etki Mekanizması.....51
2.13.2. Klinik ve Görüntüleme Üzerine Etkisi 52
2.13.3. Yan Etkiler 55
2.13.4. İlk Doz Okrelizumab Öncesinde Yapılan Değerlendirmeler 57

2.13.5. Tedavi Değişikliğinde Dikkat Edilmesi Gerekenler.....58
2.13.6. Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar.....58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....60
3.1. Hastalar.....60
3.2. Okrelizumab Öncesi Protokol.....60
3.3. İstatistiksel Analiz.....63
4. BULGULAR.....64
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....64
4.2. Okrelizumabın Yıllık Atak Sayısı, EDSS Puanı ve MR Görüntüleme Üzerine Etkileri.....71
4.3. Okrelizumab Tedavisi Altında NEDA-3 Sürdürülebilirliği.....78
4.4. Okrelizumab İlişkili Yan Etkiler ve İlacı Bırakma.....81
5. TARTIŞMA.....85
6. SONUÇLAR.....106
7. KAYNAKLAR.....110
8. ÖZET.....121
9. SUMMARY.....123
10. ÖZGEÇMİŞ.....125

KISALTMALAR

AB	**:**	Avrupa Birliği
ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	**:**	Adrenokortikotropik hormon
AHSCT	**:**	Otolog hematopoetik kök hücre nakli
APC	**:**	Antijen sunan hücre
ARR	**:**	Yıllık atak sayısı
BCR	**:**	B hücre reseptörü
BOS	**:**	Beyin omurilik sıvısı
CMV	**:**	Sitomegalovirüs
COVID-19	**:**	Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus disease 2019)
DSS	**:**	Özürlülük Durumu Ölçeği (Disability Status Scale)
EAE	**:**	Deneysel Alerjik Ensefalomiyelit (Experimental Allergic Encephalomyelitis)
EBNA-1	**:**	Ebstein Barr Virüs Nükleer Antijen
EBV	**:**	Ebstein Barr Virüs
EDSS	**:**	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
EMA	**:**	Avrupa İlaç Ajansı
FDA	**:**	Gıda ve İlaç İdaresi
FLAIR	**:**	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FS	**:**	Fonksiyonel sistem
GFAP	**:**	Glial fibriler asidik protein
GM-CSF	**:**	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
GWAS	**:**	Genom çapı ilişkilendirme çalışması
HLA	**:**	İnsan lökosit antijeni
HMEİ	**:**	Hastalık modifiye edici ilaç
HSV	**:**	Herpes simpleks virüs
IFN- B	**:**	İnterferon beta
IFN-gama	**:**	İnterferon gama

IgG	**:**	İmmunoglobulin G
IL	**:**	İnterlökin
İİR	**:**	İnfüzyon ilişkili reaksiyon
IVMP	**:**	İntravenöz metil prednizolon
İNO	**:**	İnternükleer oftalmopleji
KBB	**:**	Kan beyin bariyeri
KİS	**:**	Klinik izole sendrom
KS	**:**	Kortikosteroid
MAG	**:**	Myelin-associated protein
MBP	**:**	Myelin bazik protein
MHC	**:**	Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
miRNA	**:**	Mikro-ribonükleik asid
MMP	**:**	Matrix metalloproteinaz
MOG	**:**	Myelin oligodendrosit protein
MRG	**:**	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	**:**	Multipl Skleroz
MSC	**:**	Mezenkimal kök hücre (Mesenchymal stem cell)
MSFC	**:**	Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit
MZ	**:**	Monozigotik
NEDA	**:**	Hastalık aktivitesi yokluğu (No Evidence of Disease Activity)
NEPAD	**:**	Hastalık progresyonuna veya aktivitesine ait kanıt olmaması (No Evidence of Progression or Active Disease)
9HPT	**:**	9-delikli peg testi (Nine-hole peg test)
NMSS	**:**	ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği
OCR	**:**	Okrelizumab
OKB	**:**	Oligoklonal bant
PASAT	**:**	Adımlı işitsel seri toplama testi
PE	**:**	Plazma değişimi
PML	**:**	Progresif multifokal lökoensefalopati
PMS	**:**	Progresif multipl skleroz

PPMS	**:**	Primer progresif multipl skleroz
RİS	**:**	Radyolojik izole sendrom
RMS	**:**	Relapsing multipl skleroz
RRMS	**:**	Relapsing remitting multipl skleroz
SDMT	**:**	Sembol Sayı Modaliteleri Testi
SICI	**:**	Kısa intervalli intrakortikal inhibisyon
S1PR	**:**	Sfingozin 1 fosfat reseptörü
SPMS	**:**	Sekonder progresif multipl skleroz
SSS	**:**	Santral sinir sistemi
TNF	**:**	Tümör nekroz faktör
T25FW	**:**	25-adım yürüme testi (Timed 25-foot walk)
UVR	**:**	Ultraviyole radyasyon
VZV	**:**	Varisella zoster virüs
YKL40	**:**	Chitinase-3 like 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların İlk Atak/Semptom Klinik Fenotipleri 67
Şekil 2. Daha Önce Kullanılan Hastalık Modifiye Edici İlaçlar 69
Şekil 3. Okrelizumab tedavisi sonrası ataksız, MRG'de yeni lezyonsuz, özürlülük ilerlemesi olmayan hastalar ve NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından hastalar 81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. MS'de Hastalık Başlangıcındaki Belirtiler ve Sıklıkları 20
Tablo 2. 2017 McDonald Tanı Kriterleri (atak ile başlayan hastalarda) 30
Tablo 3. 2017 McDonald Kriterleri (başlangıçtan itibaren progresyon olan hastalarda) 32
Tablo 4. MS Ayırıcı Tanısı 33
Tablo 5. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) 35
Tablo 6. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar 46
Tablo 7. Semptomatik Tedaviler 50
Tablo 8. Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri 65
Tablo 9. MS Alt Tip Analizleri 66
Tablo 10. Okrelizumab Kullanımına İlişkin Özellikler 66
Tablo 11. Hastaların İlk Atak/Semptom Klinik Fenotipleri 67
Tablo 12. BOS OKB Pozitiflik Paterni ve IgG İndeks İncelemeleri 68
Tablo 13. Hastaların Komorbiditeleri 68
Tablo 14. Daha Önce Kullanılan Hastalık Modifiye Edici İlaçlar 69
Tablo 15. Okrelizumaba Geçiş Nedenleri 70
Tablo 16. Cinsiyete Göre Klinik Özellikler 70
Tablo 17. Okrelizumab Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Durumu 71
Tablo 18. Okrelizumaba Tedavisi Sonrası Ataksızlık Durumu 71
Tablo 19. Okrelizumabın EDSS Puanı Üzerindeki Etkileri 72
Tablo 20. Okrelizumab Tedavisi Altında Yıllara Göre EDSS Puanları 72
Tablo 21. Okrelizumab Tedavisinde EDSS Puan Ortalamaları 73
Tablo 22. Okrelizumab Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Durumu ile EDSS Puanları Arasındaki İlişki 74
Tablo 23. Okrelizumab Tedavisinde EDSS Puan Ortalamaları-2 75
Tablo 24. Okrelizumab Tedavisi Sonrası Yıllık MR Görüntülemesine Göre Lezyonsuzluk 75
Tablo 25. Okrelizumab Sonrası 1. yılda MRG Lezyonları ile İlişkili Hastalık Özellikleri 76

Tablo 26. Okrelizumab Tedavisi Sonrası Özürlülük İlerlemesi Olmama Durumu77
Tablo 27. Okrelizumab Sonrası MS Alt Tiplerine Göre Özürlülük Durumu 77
Tablo 28. Okrelizumab Tedavisi Sonrası NEDA-3 Sürdürülebilirliği.....78
Tablo 29. Okrelizumab Tedavisi Sonrası NEDA-3'ü Sürdürebilen Hastaların Bazı Hastalık Özellikler 80
Tablo 30. Okrelizumab İlk Doz Yan Etkileri 82
Tablo 31. İlk Doz Yan Etki Karşılaştırmaları.....82
Tablo 32. IgG, lenfosit ve nötrofil sayısı ortalamaları 83
Tablo 33. Okrelizumab Tedavisinde Devamsızlık Yaratan Durumlar.....84

1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) sıklıkla genç yetişkinleri etkileyen, inflamatuar, demiyelinizan ve nörodejeneratif hastalığıdır (1). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MS'nin insidans ve prevalansı artmaktadır. MS'de yatkınlığa neden olan faktörlerden bazıları; HLA yatkınlık genleri, D vitamini eksikliği, ultraviyole radyosyana (UVR) maruz kalma, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, obezite ve sigaradır (2). Türkiye'de MS sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Karadeniz Bölgesinde MS prevalansı 43.2/100,000 bulunmuştur (3).

MS temel olarak ataklarla veya ilerleyici (progresif) seyretmesine göre tiplendirilir (2). Relapsing-Remitting MS (RRMS) nörolojik semptomların tekrarlayıcı atak ve iyileşmelerle seyreden hastalığın en yaygın formudur. Primer Progresif MS (PPMS) ise daha nadir görülen, hastalığın başlangıcından itibaren semptomların giderek kötüleşmesiyle karakterize olan formudur (1).

McDonald öncülüğünde 2001 yılında toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş, 2005 ve 2010 yıllarında tanı duyarlılığını arttırmak amacıyla düzenlemeler yapılmıştır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanan 2017 yılında revize edilmiş McDonald kriterleri ile son halini almıştır (4).

Multipl Skleroz daha önce bir T hücre aracılı otoimmün hastalık olarak sınıflandırılmasına rağmen son birkaç dekadda biriken kanıtlar, MS patofizyolojisinde B hücrelerinin de rol oynadığını göstermiştir. Hastalık

sürecinin daha iyi anlaşılması, hem relapsing MS (RMS) hem de progresif MS (PMS) formları için potansiyel ilaçlar olarak B hücresini hedefleyen antikorların gelişmesine yol açmıştır. CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak hedefleyen rekombinant humanize bir monoklonal antikor olan okrelizumab RMS ve PPMS formları olan yetişkin hastaların tedavisi için belirtilen ilk ilaçtır (5).

Okrelizumab (OCR) CD20-pozitif B hücrelerini seçici olarak hedeflemek için tasarlanmış rekombinant humanize bir monoklonal immünoglobulin G1 (IgG1) antikorudur. Klinik çalışmalarda okrelizumab RMS ve PPMS hastalarında olumlu bir yarar/risk profili göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 28 Mart 2017'de RMS ve PPMS'li yetişkin hastaların tedavisi için ilk ilaç olarak ve 08 Ocak 2018'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından aktif RMS ve PPMS tedavisi için onaylanmıştır (6).

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2018-Mart 2021 tarihleri arasında Nöroloji Kliniği'nde yatırılarak takip edilen ve/veya Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 6 ay arayla en az 2 doz okrelizumab kullanmış RRMS ve progresif MS (PMS) tanılı hastaların klinik ve MR görüntüleme bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır. Tedavi yanıtında hastalık risk faktörlerinin ve tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin tanımlanarak tedaviye uygun hasta seçimine katkı sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Jean Martin Charcot ve Edmé Vulpian 1866'da genç erişkinlerde görülen; otopsisinde beyin, beyin sapı ve omurilikte plaklar izlenen, titreme ve felç ile seyreden durumu tariflemiştir (7). Sonrasında Charcot Mayıs 1868'de multipl sklerozu sinir sisteminin yeni bir hastalığı olarak ortaya koyan bir dizi büyük konferans vermiştir. Böylece MS giderek tanınmaya başlanmış çok yönlü bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın tanımlanmasından önce 14.yüzyılda Schiedam'lı Lidwina'nın kayıtlı ilk MS olgusu olduğu düşünülmektedir. 1380 yılında doğan Lidwina'nın ilk olarak 16 yaşındayken, zamanla düzelen tek gözde görme kaybı sonrasında sağ kolda güçsüzlük geliştiği ve yıllar içinde yatağa bağımlı olup 37 yıllık hastalık sürecinin sonunda 1433 yılında öldüğünden bahsedilmiştir (8). Kontrast ajanlarının keşfinin ardından 20. yüzyılın başlarında Dawson (1916), günümüzde plak patolojisi olarak tanımlanan beyinde kan damarları etrafında inflamasyon ve miyelin hasarı olduğunu tarif etmiştir. Ancak hastalığın nedeninin bakteriyoloji ve viroloji çağında olunması nedeniyle, sadece çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. 1933 yılında Rivers hayvanlara sağlıklı spinal kord homojenatı enjekte edildiğinde MS semptomlarının oluşabildiğini göstermiştir. Elde edilen bu modele deneysel alerjik ensefalomiyelit (EAE) modeli denmekte olup, Rivers bu modelle MS'de alerjik bir demiyelinizasyon kavramını desteklemiştir. 1940'larda ve 1950'lerde tedavide gelişmeler oldukça hastalığa olan ilgi de artmıştır. Diğer hastalıklar için geliştirilen tedavi yöntemleri MS'de de denenmiştir. İkinci Dünya Savaşı'ndan

sonra, yeni nesil araştırmacılar çevresel faktörlerin etkisi teorisini terk etmiş ve immünolojik çalışmalar hızla ilerlemiştir. Beyin omurilik sıvısından bakılan immunglobulinlerin tanıda faydalı olduğu 1942 yılında bulunmuştur.

New York'ta 1950 yılında kardeşi giderek kötüleşen bir MS hastası olan Sylvia Lawry tarafından hastalık hakkında toplumun ve hastaların bilinçlenmesi, tedavi araştırmalarının hızlanması için toplumun desteğinin alınması amacıyla MS dernekleri kurulmuştur. Böylece nörobilimin hastalık ile ilgili olan araştırmalara ilgisi artmıştır.

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), 1970 ve 1980'lerde gelişimi lezyonların daha iyi tanınmasına ve tanıya hızlı bir yaklaşıma neden olmuştur. İnterferon-beta ile ilgili 1977'de yapılan çalışmalarda MS hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. MS patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar hızlandıkça, hastalık modifiye edici ilaçlar (HMEİ) kullanıma girmiştir (9). Hem patofizyolojiyi anlamaya yönelik çalışmalar hem de hastalık progresyonunu, özürlülüğünü durdurmak veya geciktirmeye yönelik ilaç çalışmaları halen devam etmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

MS prevalansı dünya çapında her yıl artmaktadır. Seksen bir ülkenin katılımıyla elde edilen verilere göre hesaplanan prevalans 36/100 000 olup dünyada 3000 kişiden 1'inin MS olduğunu göstermektedir. Dünyada 2013 yılında 2,3 milyon MS olduğu tahmin edilirken 2020 verilerine göre %30'luk bir artış ile 2.8 milyon MS tanılı hasta bulunmaktadır. İnsidans çalışmalarındaki veriler yetersiz olmakla birlikte 75 ülkeden bildirilen verilere göre ortalama insidans

oranı her yıl 2,1/100 000 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler her yıl 107 000 kişinin, her gün 300 kişinin ve her 5 dakikada 1 kişinin MS tanısı aldığını göstermektedir. Ülkeler arasında belirgin farklılık göstermekle birlikte MS tanı yaşı 20 ile 50 arasında, dünyada ortalama olarak 32 yaştır. MS sadece erişkin hastalığı olmayıp dünyada 18 yaş altında 30 000 çocuk ve genç bulunmaktadır. Coğrafi farklılıklar, genetik faktörler, güneşe maruziyet gibi etkenler ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılığa neden olmaktadır (10). Yirminci yüzyıl başlarında kadın erkek oranı eşit iken günümüzde bu oran RRMS hastalarında 3:1 (K:E) , SPMS 'de 3:2 (K:E)'dir. PPMS ise her iki cinsiyette eşit oranda izlenmektedir (11). Kadınlarda sigara kullanımının artışı ve hastaneye ulaşabilmenin kolaylaşması nedeniyle daha erken tanı almalarının bu oranın değişimine sebep olduğu tahmin edilmektedir (12).

Amerika Bileşik Devletleri'nde 1989 ve 2007 yılları arasında yapılan epidemiyolojik çalışmaların gözden geçirilmesinde, çalışmalar arasında yüksek heterojenite izlenmiştir. MS prevalansı en yüksek 191,2/100 000 ile Minnesota eyaletinde yer alan Olmsted ilçesinde, en düşük ise 39,9/100 000 ile Teksas eyaletinde yer alan Lubbock şehrindedir. Kanada'da 1986-2010 yılları arasında yapılmış 12 epidemiyolojik çalışma bulunmakta iken bunlardan 1 tanesi ülke çapında 2000-2001 yılları arasında yeni MS tanısı konan hastaların olduğu ulusal nüfus temelli bir sağlık araştırmasıdır. Bu araştırmaya göre Kanada'da hastalık prevelansı 240/100.000'de olarak bildirilmiştir. Orta ve Güney Amerika'da ise 1992'den 2009'a kadar 4 ülkede yapılan toplam 6 insidans ve prevalans çalışması gözden geçirildiğinde hem prevalans hem de insidansın 17,2/100 000 ve

1,4/100 000 (2002 yılı) ile en yüksek Arjantin'in Patagonya bölgesinde olduğu bildirilmiştir.

Avrupa'da 1985-2011 yılları arasında yapılan epidemiyolojik çalışmaların daha çok İtalya ve Britanya Adalarında yapıldığı gözlenmiştir. Britanya Adalarında tahmini prevalans 96/100 000 olup en yüksek oranların ise 200/100 000'den fazla İskoçya ve Kuzey İrlanda'da olduğu bildirilmiştir. İtalya ve Britanya adalarında yapılan insidans çalışmalarında ise oranlar 7,2-12,2/100 000 arasında değişmektedir. Kadınlarda MS'nin 3 kat fazla olduğu bulunmuştur.

1985 ve 2011 yılları arasında Kuveyt, İsrail, Türkiye, Ürdün, Japonya, Hindistan, Çin, Tayvan, Avusturya ve Yeni Zelanda'da yapılan insidans ve prevalans çalışmaları incelendiğinde ise en düşük oranların Afrika'da en yüksek oranların ise Avustralya'da olduğu gösterilmiştir (13).

Avrupa ve Asya arasında bir geçiş noktası olan Türkiye'de MS prevalansına ilişkin ülke çapında ve yeterli veri bulunmamaktadır. Edirne şehir merkezinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada prevalans 33,9/100 000 bulunmuştur. Türkiye'ye komşu olan Yunanistan'da prevalans 38,9/100 000 (2003) ve Bulgaristan'da 39,3/100 000 (1997) olup Edirne çalışmasına yakın bir oran bildirilmiştir (14).

İstanbul'un Maltepe ilçesinde yapılan çalışmada MS sıklığı 101,4/100 000 idi (15). Benzer metot ile yapılan Karadeniz kıyısında yer alan kırsal bölgelerde yapılan bir prevalans çalışmasında; Kandıra ilçesinde sıklık 61/100 000, Geyve ilçesinde 41/100 000 ve Orta Karadeniz'de bulunan Tokat'ın Erbaa ilçesinde 53/100 000 olarak bulunmuştur (16). Bu çalışmadaki oranlar

Kıbrıs'ta yaşayan Türkler 'in katıldığı MS prevalans çalışmasındaki oran ile benzerdir (55/100 000) (17). Türkiye'nin kuzeydoğu bölgesinde yer alan Kars'ta ise prevalans 68,97/100 000 olarak bulunmuştur. Kars yüksek rakımlı, şiddetli bir kışı olan, yazları kısa ve görece düşük sıcaklıkta olan bir şehirdir (18).

Ağustos 2010 ve Mayıs 2011 yılları arasında Orta Karadeniz Bölgesinde bulunan 6 şehirde (Samsun, Sinop, Ordu, Amasya, Tokat ve Çorum) yapılan 1787 hastanın katıldığı kapsamlı çalışmada MS prevalansı 43,2/100 000 olarak bulunmuştur. Şehir merkezlerinde bu oran ilçelere kıyasla daha fazladır. Bu durum il merkezlerinde tanı oranının yüksek olması, hastanelere ulaşım kolaylığı ve ikinci, üçüncü basamak hastanelerdeki MRG merkezlerinin sayısının fazla ve donanımının daha iyi olmasıyla açıklanabilir. MS prevalansı her iki hemisferde ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. MS daha çok soğukta ve kuzey ülkeleri gibi yağışlı ülkelerde görülmektedir. 36-42° kuzey enlemleri arasında bulunan Türkiye bölgesel anlamda MS'nin en sık görüldüğü 40-60° enlemleri arasında yer alır (3).

Nisan 2017 ve Ocak 2018 yılları arasında Sivas'ta yapılan bir prevalans çalışmasında 6595 kişiden 19'unda MS tanısı doğrulanmış ve Sivas'ta prevalans 288/100 000 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada oranın, Türkiye'de yapılan diğer prevalans çalışmaları ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek olmasında Sivas'ın fazla göç almaması nedeniyle kapalı bir genetik yapısının olması, çevresel faktörler, beslenme özellikleri ve yaşam tarzı özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (19).

2.3. Etyoloji

2.3.1. Genetik

MS'nin birinci derece akrabalarda daha yüksek riskli (%2-% 5) olduğunun kanıtlanması, monozigotik (MZ) ikizlerde yapılan çalışmalarda bu risk oranın (%25) daha yüksek olması ve farklı soydan kişilerde farklı prevalansların gösterilmesi nedeniyle genetik bir bileşene sahip olduğu kanıtlanmıştır (20).

Genetik MS'deki coğrafi varyasyonlara katkıda bulunur ancak MS prevalansının yüksek veya düşük olduğu alanlara göç eden aynı soydaki insanlar arasındaki risk farklılıklarını açıklayamaz. Mendelian kalıtım olabileceğine dair bir kanıt yoktur. Büyük Doku Uygunluk Kompleksinin (Major Histocompatibility Complex, MHC) sınıf II bölgesinde bulunan HLA-DRB1*15: 01 aleli MS'de en erken ve baskın olan tanımlanmış risk faktörüdür.

Sonraki genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) interlökin-2 reseptör alfa geni (IL2RA) ve interlökin 7 reseptör alfa geninin de (IL7RA) kalıtsal risk faktörleri arasında olduğunu göstermiştir (21). Bu çalışmalarda duyarlılık ile ilişkili olan, MHC dışındaki 103 gizli lokusta toplam 110 polimorfizm tanımlamıştır. Sınıf I varyantları HLA-A*02 ve HLA B*44 hastalıktan korunma ile ilişkilidir (20). DRB1*15:01 varlığı ve HLA-A*02 varlığı kombinedir. DRB1*15:01 olan hastaların MRG'de T2 sekansında daha fazla lezyon geliştiği ve beyin hacminde azalma olduğu gözlenirken B*44 olanlarda ise azalmış T2 lezyon yükü ve korunmuş beyin hacmi izlenir. Neredeyse tüm MS ile ilişkili genler, kazanılmış veya edinilmiş bağışıklığı düzenler. MZ ikizlerden ikisinin de etkilendiği durumlarda bile hastalık ikizlerden birinde iyi prognozlu

seyrederken diğerinde dizabilite progresyonu yüksek olabilir. Bu nedenle MS'de primer genetik etkinin hastalığın ciddiyeti veya seyrinden ziyade hastalığa duyarlılık ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (21).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin genetik ile etkileşim içinde olup hem MS duyarlılığını hem de hastalığın seyrini etkilediği bilinmektedir. Çevresel etkiye ait ilk kanıtlar, enlem ve göçün etkisini araştıran çalışmalarda izlenmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça prevalansın artması enlem ile ilişkiyi desteklemektedir. Göç çalışmalarında ergenlikten önce yüksek riskli bir ülkeden düşük riskli bir ülkeye geçen göçmenlerde düşük hastalık oranı izlenirken düşük riskli bir ülkeden yüksek riskli bir ülkeye geçenlerde ise daha yüksek bir risk izlenmiştir. Bu hayatın ilk yirmi yılında bir çevresel faktöre maruz kalmanın hastalık riskini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Bazı çevresel faktörler değiştirilebilir.

2.3.2.1. D Vitamini ve Ultraviyole Radyasyon

D vitamini ve ultraviyole radyasyon (UVR) MS duyarlılığı ile ilişkili olduğu bilinen çevresel faktörler olup enlem etkisini açıklamaya yardımcı olur. Özellikle 20 yaşından önce D vitamini seviyelerinde artış, sonraki yaşamda azalmış MS riski ile ilişkilidir. Çalışmalarda düşük D vitamini düzeyi olanlarda klinik izole sendromdan (KİS) MS'ye dönüşüm oranlarının arttığı, artmış atak riski, MRG'de plak aktivitesinin artışı ve MS-ilişkili dizabilite riskinin artışı gösterilmiştir (21).

D vitamininin bağışıklık sistemi üzerinde geniş etkileri vardır. Hem B hücresi hem de T hücresinin çoğalmasının baskılanmasını ayrıca hücreleri enflamatuar yanıtlardan uzaklaştırıp düzenleyici T hücre (Treg) yanıtlarını ve monosit ile dendritik hücre fenotiplerini düzenler. Düşük D vitamini seviyeleri olan insanlarda enfeksiyon riskinde artış izlenmiştir. Bu nedenle tüm MS hastalarına D vitamini takviyesi yapılması günümüzde yaygınlaşmıştır (22).

UV radyasyonun D vitamini sentezi üzerindeki etkisi ve bağışıklık sistemi üzerindeki bağımsız etkileri yoluyla MS'ye karşı koruyucu olduğu tahmin edilmektedir. UVR'nin hem lokal hem de sistemik immünosupresyon üzerinde etkisi olup bunun yanı sıra melatonin üretiminin inhibisyonu, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salınımı ve alfa melanosit uyarıcı hormon (a-MSH) üretimi yoluyla immünosupresyonu etkiler. Bu da fototerapinin D vitamini takviyesine göre daha uygun olacağını düşündürebilir ve dar bant UVR fototerapinin MS gelişme riskinde azalmaya neden olabileceğini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir (23).

2.3.2.2. Sigara

Sigara, MS gelişimi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara etkisini akciğerlerde T-helper 17 (Th17) cevabını harekete geçirerek ortaya çıkarmaktadır (21).

Oral tütün kullanımının bu etkiye neden olmadığı aksine nikotinin nöroprotektif etkileri olması nedeniyle daha düşük MS riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Sigara içenlerde MS geliştirme rölatif riski, sigara içmeyenlere kıyasla yaklaşık 1,5 kat fazladır. Sigara erkeklerde MS riskini kadınlara göre daha fazla artırmaktadır. Eğer sigara faktörü ortadan kaldırılırsa MS vakalarının %8'i önlenmiş olacaktır.

Sigara kullanan RRMS hastalarında SPMS'ye dönüşüm riski de artmıştır. Bir çalışmada KİS dan MS'ye dönüşüm riskinin sigara içenlerde fazla olduğu bulunmuş ancak tütün tüketiminin göstergesi olarak kan nikotin düzeyinin bakıldığı başka bir çalışma bunu desteklememiştir (24).

2.3.2.3. Epstein-Barr Virüsü

MS'nin enfeksiyöz bir ajana bağlı olduğu düşünülmesine rağmen kesin bir ajan tanımlanamamıştır. MS'nin ilk onaylanan tedavisi olan beta interferon ile ilgili çalışmalar MS'nin viral bir enfeksiyona bağlı olduğu hipotezine dayanır. Enfeksiyoz mononükleoz veya EBV nükleer antijen 1 (EBNA1)'e karşı yüksek antikor titresi olanlarda artmış MS riski olması nedeniyle MS ile Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca MS tanılı bireylerde (>% 99) kontrollere (% 95) göre daha yüksek bir EBV enfeksiyonu prevalansı vardır. EBV için çeşitli patojenik mekanizmalar önerilmiştir. Moleküler taklit mekanizması yoluyla myelin antijeniyle çapraz reaksiyon, enfeksiyöz mononükleoz sırasında otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ve yayılması, otoreaktif B hücrelerinin EBV aracılığıyla uyarılması nedeniyle olabilir (21, 22)

2.3.2.4. Diyet ve Obezite

MS riskinin artmasıyla belirli bir diyet ilişkilendirilmemiştir. Diyet faktörlerinin rolü karmaşık ve bağışıklık üzerindeki etkisi olan A ve D vitaminleri, tuz, omega-3-doymamış yağ asidi ve polifenol gibi pek çok diyet bileşenleriyle ilişkili görünmektedir (21). MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, et, tütsülenmiş ve nitrat içeren et tüketilmesinin ileride MS açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte özellikle balık yağında bol olarak bulunan Omega-6 yağ asidinin relaps oranını azalttığı, diyete Omega-3 yağ asidinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da çoğalttığı gözlenmiştir (25).

Tuzun insan ve fare Th-17 hücrelerinin farklılaşmasını düzenlediği bildirilmiştir. Yüksek-sodyumlu diyet ile beslenen farelerde deneysel otoimmün ensefalomiyelit (EAE) 'in daha agresif seyrettiği gözlenmiştir (21). Ayrıca 122 MS hastasının katıldığı 2 yıllık bir gözlemsel çalışmaya göre yüksek sodyum alımının, klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiş yüksek MS hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Ancak 465 MS hastasının katıldığı 5 yıllık bir longitudinal çalışmada ise sodyum alımı ile hastalık aktivitesi veya KİS'den MS'ye dönüşüm oranı ile ilgili bir ilişki saptanmamıştır (27).

Erken yaşta (çocukluktan genç erişkinliğe kadar) obezite başka bir değiştirilebilir çevresel risk faktörüdür. Obezite MS riskini 2 kat artırmaktadır. Obez bireylerin normal kişilere göre daha düşük D vitamini düzeylerinin olması nedeniyle MS riskinin daha yüksek olması beklenir. Ancak yağ dokusunun immünomodülatör özellikleri ve diğer biyolojik mekanizmalar tam olarak

aydınlatılmamıştır. Adölesan çağda obezite oranı %17'dir ve çocukluk çağında obezite faktörü ortadan kaldırılırsa MS vakalarının yaklaşık %15 'i önlenebilir (24).

2.3.2.5. Mikrobiyomun Rolü

İnsan mikrobiyomu bağırsakta yaşayan ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokuyu düzenleyen trilyonlarca organizmayı kapsar. Bağırsak mikrobiyomunun enfeksiyon, ateroskleroz, kanser, otoimmünite, enflamatuar ve metabolik hastalıklara katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyomunun bağışıklık düzenleyici yolaklara katıldığını ve bu yolla hem hastalıklara katkıda bulunabildiği hem de bireyleri hastalıklardan koruyabildiği gösterilmiştir (28).

Son zamanlarda triptofandan türetilmiş aril hidrokarbon reseptör (AHR) ligandlarının bağırsak florasında üretilerek astrosit fonksiyonunu düzenlemek ve inflamasyon ile nörodejenerasyonu baskılamak için SSS'ye ulaştığı gösterilmiştir. Böylece bağırsak mikrobiyomu SSS otoimmunitesini düzenlemek için immunoregülatör yolağa katılır (21). MS hastalarındaki bağırsak mikrobiyomunu araştıran çalışmalarda kontrollere kıyasla MS'de Methanobrevibacter ve Akkermansia bakteri türlerinde artış ve Butyricimonas bakterisinde azalma bulunmuştur. Hastalık modifiye edici ilaç kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında ise Prevotella ve Sutterella oranının arttığı Sarcina seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (29).

Yüksek intestinal Th17 hücre oranının, mikrobiyal değişiklikler ve MS hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

2.4. Immunopatogenez

MS immünopatogenezi T ve B hücrelerinin kompleks etkileşimi ile oluşmaktadır. Patogenezin temelinde otoreaktif CD4+T lenfositlerinin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. T hücrelerin aktivasyonuyla beraber naif CD4+ T hücreler, IL-12, interferon ɤ, TNFα gibi proinflamatuar sitokinler varlığında Th-1 hücrelere; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 gibi antiinflamatuar sitokinlerin varlığında Th-2 hücrelere farklılaşarak inflamasyonun modülasyonunda rol alırlar. T lenfositleri antijen sunan hücrelerin (APC) sunduğu antijenlerle aktive olur. Antijenlerin tanınabilmesi için MHC, T reseptörü ve antijenden oluşan trimoleküler yapı gereklidir. MHC II, CD4+ T hücrelerine ve MHC I, CD8+ T hücrelerine antijen sunar. Aktive olan otoreaktif T lenfositlerinin yüzeyinde kan beyin bariyeri (KBB) endoteline tutunmalarını sağlayan yüzey adhesive molekülleri eksprese olur, T lenfositlerin ürettiği matrix metalloproteinazlar (MMP, özellikle MMP-9) KBB'yi açarak aktive T lenfositlerin serebral parenkime girmesini sağlar (endotel yüzeyinde yuvarlanır/rolling, adherens, diapedez). Mikroglia tarafından APC'lerde, myelin bazik protein (MBP), myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), myelin proteolipid protein (PLP) ve myelin-associated protein (MAG) ile karşılaşan T hücreler reaktive olarak proinflamatuar sitokinleri üretir. İkincil makrofaj aktivasyonu gelişir. KBB geçirgenliği giderek artarak bu kaskad devam eder ve inflamatuar lezyonlar gelişir. Oligodendroglialar, CD8+ T hücreler tarafından tanınan MHC-Sınıf 1 eksprese ederler ve bahsedilen myelin proteinlerine reaktiftir ve sitotoksik hücre hasarlanması ile hastalığın heterojen karakterine katkıda bulunurlar. B hücreler, T hücreleri stimüle eden myelin, akson ve

nöronların komponentlerinden otoantikorlar sunar, ek olarak, sitokin üreten regülatuar hücrelerdir. Progresif süreçlerde, B hücreler MS hastalarının meninkslerinde B hücre ve plazma hücrelerinden oluşan ektopik lenfoid yapılar oluşturur. BOS'da oligoklonal bandların (OKB) bulunması spesifik B hücre cevabının kanıtıdır ve OKB paterni hastalar arasında farklılık gösterebilir (31-33).

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 (34).

Erişkin SSS'de rezidüel hücreler ve oligodendrosit prekürsörleri aktive olarak miyelin hasarı olan aksonların yeniden yapım süreci yani remyelinizasyonu başlar. Remyelinizasyon sıklıkla lezyonların periferik marjininde ya da tüm ak madde lezyonunda başlar. Yeni oluşan miyelin kılıfı tam eski haline dönemez, myelinin kompozisyonu farklıdır, fonksiyonel olarak yetersiz ve inflamasyona duyarlı MBP izoformlarından oluşur. Bundan dolayı sinir iletimi sağlam liflere göre daha yavaştır (32, 35)

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile seyreden, santral sinir sisteminin (SSS) kronik, enflamatuar bir hastalığı olan MS semptomlarda, hastalık seyrinde ve sonuçlarda heterojenlik ile karakterizedir. İnflamasyonun yerine göre değişkenlik gösteren klinik bulgularla karşımıza çıkar (36).

Hastaların %85'inde atak ile başlar. Atak ile seyreden hastaların bir kısmında yıllar içinde sekonder progresyon görülür. Sonuçta sekel kalmasına neden olmaktadır. Çoğu hastada, atak belirtileri saatler, günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzelme özellikle hastalığın başlarında tamdır, ancak atakların %40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar. Başlangıç belirtileri hafif olabilir ve gözden kaçabilir (37).

2.5.1. Duyusal Semptomlar

MS'nin en sık görülen başlangıç semptomudur (Tablo 1) ve hastalık sürecinde hastaların çoğunda (%90) görülür. MS, pozitif duyusal semptomlara (dizestezi, allodini) neden olabildiği gibi negatif duyusal semptomlara (hipoestezi) da neden olmaktadır. Duyusal semptomlar; karıncalanmalar, rahatsız edici duyular, yanmalar gibi başlayabilmektedir. Haftalar, aylar sürebilir. Semptomun nerede olduğu MS lezyonunun yeri ile ilişkilidir. MS hastalarında görülen önemli bir duyusal bulgu "kullanışsız el" sendromudur. Üst ekstremitede seçici bir proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Yüzde genellikle trigeminal sinirin iki veya tüm alanlarında duyusal semptom bildirilmektedir.

Bazı hastalarda başın fleksiyona doğru getirilmesiyle Lhermitte belirtisi gözlenir. Lhermitte, MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesi ile ortaya çıkan bu elektrik deşarjını 1924 yılında tanımlamıştır. MS hastalarının üçte birinde görülür. Boyundan aşağı omuriliğe giden hızlı ve kısa süreli titreşim ya da elektrik şoku hissedilir. Servikal posterior kolumnadaki plağın aksonu komprese etmesine

bağlı olarak oluşur. Farklı servikal patolojilerde de görülebildiğinden karakteristik değildir (4).

Ağrı, MS'de hastalık sürecinde %70 oranında görülür ve hastaların yaşam kalitesini bozan bir semptomdur. Optik nöritte izlenen oküler ağrı, dizestetik duyusal semptomlar ve trigeminal nevralji ile tonik spazm gibi paroksismal durumlar ağrıya sebep olabilir. Ayrıca sırt ve bel ağrısı ile radiküler ağrı sendromları da izlenebilir. Bu nedenle yapısal hastalıklar ve diğer etyolojiler dışlanmalıdır (38).

2.5.2. Görsel Semptomlar

Optik nörit (ON), optik sinirin herhangi bir yerinde inflamasyon olup relapsing MS'te hastalık sürecinde sıklıkla, çoğunlukla da ilk olarak ortaya çıkan semptomdur. Ağrı ve tek taraflı baş ağrısı ile karakterize optik nöropati hastaların çoğunda (%95) tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Haftalar içerisinde iyileşme periyoduna girer, iyileşme süreci aylarca da devam edebilir. Hastalarda fotofobi ve göz hareketleri ile belirginleşen göz etrafında ağrı (hastaların %90'ında) görülür. Akut lezyonlarda optik diskte soluklaşma veya papillit saptanabilir. İnflamasyon retrobulber ise fundus başlangıçta normaldir. 4-6 hafta içerisinde gelişen diskin genellikle temporalinde olan solukluk, makülopapüler bölgedeki demyelizasyona bağlı oluşur. İpsilateral Marcus Gunn pupili saptanabilir. Herhangi bir görme bozukluğu veya muayene bulgusu olmadan görsel uyarılmış potansiyeller tetkikinde latans uzaması saptanabilir. Optik nörit, diğer destekleyen bulgularla birlikte ise MS'yi

göstermektedir. MRG'sinde lezyon olan hastaların yaklaşık %70'i, olmayanların da %40'ı beş yıl içerisinde multipl skleroza dönüşürler (39).

Multipl skleroza bağlı optik nöropatide "Uhthoff fenomeni" görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Hastalar egzersiz veya sıcağa maruz kaldıklarında görme azalması veya tam görme kaybından yakınırlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Banyo sonrası görme kaybı ve kuvvetsizlikte artış olabilir. Uhthoff fenomeni demiyelinize sinirde iletimin sıcakta bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir (40).

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğu olup en sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus görülebilir. Diğer bir görme problemi de çift görmedir ve beyin sapında III., VI. ve nadiren de IV. kranial sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (İNO), özellikle genç yaşlarda görülürse MS'yi öncelikli olarak düşündürür. MS hastalarında bilateral İNO genelde sıktır. İpsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde nistagmus görülmesidir. Lezyon genellikle pons veya orta beyinde olup pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abdusens nukleusu ve kontralateral üçüncü sinir nukleusunun bağlantısını keser (40).

2.5.3. Motor Semptomlar

Kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu, serebellar ve duyusal yollardaki patolojilerin de birlikteliğiyle ortaya çıkar. Motor belirtiler atak sırasında ya da hastalığın prgresyonunda izlenebilir. En sık görülen motor belirti

ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Paraparezi veya parapleji üst ekstremitelerde güç kaybına oranla daha sıktır. Spastisite hastalık süresince hastaların %70'inde saptanır. Spastisite kas katılığı, kramplar şeklinde hissedilebilir. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir ve buna bağlı olarak oturma ve hareket yeteneğini kısıtlanır. Kalça adduktor kaslarında spastisite olan hastalarda sfinkter sorunları ve cinsel fonksiyonlarda bozulma izlenebilir. Spastisite bazen ağrılara neden olur, günlük yaşamı ve uyku düzenini etkileyebilir. Relaps zamanında, streste ve bazen günün değişik saatlerinde spastisitenin şiddeti değişiklik gösterir. Bazı hastalarda interferon tedavisinden sonraki günlerde spastisite artmaktadır (sitokinlerin direk etkisi ile ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle) (39, 41).

2.5.4. Diğer Kranial Sinirlerin Etkilenmesi

MS hastalarında trigeminal nevralji, fasiyal miyokimi, hemifasial spazm görülebilir. Tek taraflı fasiyal paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir. Baş dönmesi MS hastalarının %15 kadarında ilk semptomdur. Hastalık gidişi boyunca görülme sıklığı %50'ye kadar çıkar. Tat ve işitme kaybı çok nadir görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür (39).

Tablo 1. MS'de Hastalık Başlangıcındaki Belirtiler ve Sıklıkları [42]

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

2.5.5. Serebellar Semptomlar

Vermian ve hemisferik serebellar lezyonlarda serebellar bozukluklar görülür. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizatri ve titubasyon MS'in sık görülen serebellar semptomlarındandır ve MS hastalarının yaşam kalitesini çok bozar. Yürüme ataksisi başlangıç semptomu olarak %11 bulunmuştur. Hastalık sürecinde gövde ataksisi veya intansiyonel tremor %45-50 oranında rapor edilmiştir.

2.5.6. Mesane/Bağırsak Disfonksiyonu ve Cinsel bozukluklar

Miksiyon bozukluğu, MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların %80'inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma olabilir. Detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda üriner enfeksiyon riski artar.

Konstipasyon hastaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyona ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer nedende sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır.

Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken; kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir (39, 41, 43).

2.5.7. Kognitif Bozukluklar ve Depresyon

Kognitif değişiklik MS tanılı yetişkinlerde ve çocuklarda yaygındır. Yetişkinlerde %34 ile % 65 arasında değişir, 18 yaş altında ise %33 olarak bildirilmiştir. Kognitif bozukluk, klinik izole sendrom (KİS), radyolojik izole sendrom (RİS) dahil tüm MS fenotiplerinde görülür. SPMS ve PPMS'de daha sıktır. Aslında, bilişsel bozulma MRG'de yapısal anormallikler ile ilişkili olup hastalığın erken bir belirteci olarak kullanılabilir. Bilgi işleme ve bellek MS'de en çok etkilenen bilişsel alanlardır. Dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu, kelime akıcılığı, vizyospasyal algı bozukluğu diğer etkilenen alanlardır (44).

MS hastalarında depresyon sıklığı 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyonun gelişimi kısmen hastalığın varlığına bir reaksiyon olarak ortaya çıkabildiği gibi hastalığın kendisinin yapısal etkisinin de rolü vardır (41). İntihar oranı da genel toplumun iki katıdır (45).

2.5.8. Patolojik Yorgunluk ve Uyku

Yorgunluk, sorumluluklarını yerine getiremeyecek derecede enerji yokluğu veya iş, sosyal hayata ara vermek şeklinde tanımlanır. Hastaların %78'inde görülür ve en sık dizabiliteye neden olan semptomlardandır. Patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte, beyindeki nörokimyasal bozukluktan ya da demiyelinizasyon veya akson kaybı nedeniyle oluştuğu düşünülür. Depresyon,

ilaç yan etkileri, anemi ve hipotiroidi gibi fiziksel yorgunluğa sebep olabilecek medikal durumlar dışlanmalıdır. MRG'de izlenen anormallikler ile yorgunluk arasında kesin bir ilişki olmamakla birlikte son çalışmalar kortikal lezyonların yorgunluk ile ilişkisi olabileceğini öne sürmektedir.

Uyku bozuklukları MS hastalarında normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır. Depresyon ve supplementer motor alanda bulunan lezyonlar ile uyku şikayetleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (46)

2.5.9. Diğer Belirtiler

MS hastalarında baş ağrısı daha sıktır. Epileptik nöbetler MS hastalarında 2 kat daha sık görülmektedir. Kortikal veya subkortikal bölgedeki lezyon nöbetlerin nedeni olabilir. Anormal terleme, bacaklarda soğukluk hissi, renk değişikliği, solunum yetmezliği, hipotermi gibi nadir otonomik bulgular bildirilmiştir. Ayrıca tonik spazmlar, distonik postur, paroksismal dizartri, hemifasiyal spazm, trigeminal nevralji gibi paroksizmal bozukluklar ile hemiballismus, kinesijenik distoni, paroksismal kinesijenik koreatetoz gibi hareket bozuklukları görülebilir (46).

2.6. Klinik Seyri ve Tipleri

ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği (NMSS), Multipl Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi, demografik araştırmalar için hasta gruplarının tanımlanmasında, klinik çalışmalarda homojenliğin artırılmasında ve klinisyenler ve MS'li bireyler arasındaki iletişimde anlaşılırlık ve tutarlılık ihtiyacı nedeniyle 1996 yılında MS klinik alt tiplerini tanımlamıştır (47). Son düzenleme 2013

yılında yapılmış olup, MS iki yeni hastalık fenotipinin eklenmesiyle radyolojik izole sendrom (RİS), klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS (RRMS), progresif MS (PMS) olarak klinik alt tiplere ayrılmıştır. RRMS ve PMS alt tipleri için de aktif olan ve aktif olmayan hastalık kavramları tanımlanmıştır (48).

2.6.1. Klinik İzole Sendrom

KİS terimi, SSS demiyelinizasyonunu yüksek oranda düşündüren ancak klinik kesin MS tanısı için henüz zamanda yayılım kriterini karşılamayan ilk klinik olayı tanımlar. Ortaya çıkan semptomlar genellikle monofokaldir, günler veya haftalar içinde akut veya subakut olarak gelişir ve optik sinir, medulla spinalis, beyin sapı veya serebellum ilişkili semptomları içerir. Diğer MS atakları gibi, epizodun en az 24 saat sürmesi beklenir ve ateş veya enfeksiyon yokluğunda meydana gelir (49).

KİS ve MS arasındaki ilişki çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte, optik nörit, beyin sapı sendromları ve transvers myelit gibi farklı olayları takiben MS'ye dönüşüm oranının tüm KİS türleri için benzer olduğu sonucuna varılmıştır (50, 51).

Belirli demografik ve görüntüleme özellikleri klinik olarak kesin MS'ye dönüşüm riskini etkiler. Yüksek IgG indeksi veya OKB varlığı gibi anormal BOS profili, MRG'de T2 beyaz cevher lezyonlarının varlığı ve sayısı klinik uygulamada en sık kullanılan iki belirleyicidir.

KİS hastalarının %50-%70'inin başlangıç MRG'lerinde asemptomatik demiyelizan lezyonlarla uyumlu T2 beyaz cevher anormallikleri vardır ve bu hastalarda 20 yıllık takipte %80'e varan kesin MS'ye dönüşüm oranı olduğu gösterilmiştir (49, 51). Kortikal lezyonlar MS'nin ayırt edici bir özelliği olup KİS'den MS'ye dönüşüm riskinin yüksek olduğunu gösterir. Santral ven işaretinin ise MS'ye dönüşüm açısından prognostik değeri olup olmadığı halen bilinmemektedir (52).

Anormal BOS profilinin varlığı ise normal beyin MRG'si olan KİS hastalarında prediktif değeri daha da artarak MS'ye dönüşüm riskini % 4'ten 23'e yükseltmektedir (36).

Erken dönemde hastalık modifiye edici tedavi başlanan KİS hastalarında ikinci atak riskinde ve MRG aktivitesinde azalma gösterilmiştir (53-55).

2.6.2. Radyolojik İzole Sendrom

İlk olarak 2009'da tanımlanan RİS terimi klinik belirti veya semptomların yokluğunda MRG'de tesadüfen demiyelinizasyonu düşündüren anormalliklere sahip hastaları tanımlar (56). Tanısı için migren veya vasküler hastalıklar gibi etyolojilerin neden olduğu spesifik olmayan beyaz cevher değişikliklerinden ayrımı ve tanısal kesinliği arttırmak için uzayda yayılım ve lezyona özgü morfolojik özellikleri içeren orijinal Barkhof kriterleri kullanılmıştır (57). Klinik olarak bir demiyelizan hastalık özelliği göstermediğinden bir MS alt tipi olarak kabul edilmese de bu hastalarda gelecekte kesin MS gelişme riski yüksek olduğundan, gelecekteki uzun vadeli sonuçlar için prognostik önemi olan temel faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (48).

Kırk dört RİS hastasında KİS'e dönüşüm veya radyolojik ilerleme ile ilgili sonuçların incelendiği bir çalışmada 5,4 yıllık takip süresi içinde KİS veya MS'ye % 30'luk bir dönüşüm oranı bildirilmiştir. Ortalama 2,7 yıllık bir süre boyunca hastaların % 59'unda radyolojik ilerleme olduğu ve başlangıçtaki MRG'de kontrast tutan lezyonların varlığının radyolojik ilerleme riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (56).

Başka bir çalışmada 5 yıllık takipte ilk klinik olay geliştirme riskini değerlendirirken aynı zamanda ilişkili olabilecek demografik, klinik ve radyolojik risk faktörleri de araştırılmıştır. Önceki çalışmalara benzer şekilde, 5 yıl içinde ilk klinik olay riskinin % 34 olduğu bulunmuştur. Hastaların% 9,6'sında ise başlangıçtan itibaren progresif hastalık seyri izlenmiştir. Medulla spinalis lezyonları, erkek cinsiyet ve erken yaş diğer risk faktörleri olarak bulunmuştur. Hastalık modifiye edici tedavi başlamanın RİS'de ilk klinik olay gelişme süresine etkisi olmadığı bildirilmiştir (58).

2.6.3. Relapsing Remitting Multipl Skleroz

MS hastalarının yaklaşık % 85'ini oluşturan RRMS, değişen nörolojik işlev bozukluğu dönemleri (relapslar) ve göreceli klinik stabilite dönemleri (remisyonlarla) karakterizedir.

Nükslerin sıklığı hastadan hastaya değişebilir, ancak genellikle yılda 1,5'i geçmez. Nüks sırasında, enfeksiyon veya metabolik düzensizlik olmadan en az 24 saat süren güçsüzlük, duyu değişikliği, denge bozukluğu, görme keskinliği bozukluğu ve renkli görme veya çift görme gibi çeşitli nörolojik semptomlar olabilir. Relapslar, atakların yarısında kalıcı defisitlere yol açarak, kademeli

olarak bozulmaya neden olur. Patolojik olarak, inflamasyon alanlarında nükslerin kaynağı olan demiyelinizasyon ve aksonal değişime neden olan yoğun perivasküler lenfosit infiltrasyonu bulunur. Nüksün çözülmesi sırasında semptomların düzelmesi, MS'nin erken enflamatuar fazında en aktif olan remiyelinizasyonu düşündürür (36).

Enfeksiyonlar ile relaps oranında artma, relaps süresinde uzama ve dizabilite progresyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir ancak henüz spesifik bir patojen tanımlanmamıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonları en sık tetikleyici olup idrar yolu enfeksiyonları ve gastroenterit de relaps riskini artırmaktadır (59).

Hastalar stresin MS ataklarını tetiklediğini bildirmesine rağmen bir nedensel ilişki bulunamamış ve stresin diğer tetikleyici faktörlere ek bir rolü olduğu düşünülmüştür (60).

MS'de gebelik ve buna bağlı biyokimyasal değişikliklerin relaps oranını etkilediği bilinmektedir. Gebelik sırasında relaps oranı düşmekte, doğum sonrası 3 aylık dönemde ise artmaktadır. Bu etkinin, gebeliğin daha sonra doğum sırasında kaybolan doğal immünoleran etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (61).

2.6.4. Progresif Multipl Skleroz

Hastaların %15'inde başlangıçtan itibaren progresif bir seyir olup PPMS ve başlangıçta RRMS olan hastaların %70 'inde ise 10-15 yıl sonra akut alevlenmeler olsun ya da olmasın hastalığın progresif seyirli olduğu SPMS olarak tanımlanır. Progresif seyre geçişin tam olarak ne zaman başladığını belirlemek

zordur, hastalık seyrinin öyküsü alınarak geriye dönük olarak teşhis edilir. Hem PPMS hem de SPMS ‘de progresyon sıklıkla 40-50 yaşlarında başlar. PPMS’de kadın erkek oranı eşit olup erkeklerde SPMS’ye dönüşüm daha hızlı (ortalama fark 4 yıl) olmasına rağmen SPMS, kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir (62, 63).

SPMS; ≥ 3 ay ara ile ataktan bağımsız olarak yapılan klinik değerlendirmede, Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDDS) skoru ≤ 5.5 olan hastalarda 1 puan veya EDSS skoru ≥ 6 olan hastalarda 0.5 puanlık dizabilite progresyonu ile minimum EDSS skorunun 4 ve piramidal fonksiyonel sistem (FS) skorunun ise 2 olması şeklinde tanımlanmıştır (64). SPMS tanısı konmadan önce hastalar ile klinisyenler ortalama 2,9 ± 0,8 yıl süren tanısal belirsizlikle karşılaşmaktadır (65).

RRMS’nin SPMS'ye dönüştüğünü belirleyen net klinik, görüntüleme, immünolojik veya patolojik kriterler yoktur. RRMS başlangıcında daha yüksek yaş, tüm çalışmalarda tutarlı olmasa da erkek cinsiyet, MRG’de medulla spinalis lezyonu olması ve atak sonrasında iyileşmenin tam olmaması SPMS'ye daha erken ilerleme ile ilişkilendirilmiştir (66).

RRMS’de aktif lezyonlar yaygın iken PMS’de, hem kronik aktif hem de kronik inaktif lezyonlar baskındır. PMS’de inflamasyon sağlam olan KBB’de devam ederek hasarlanmaya neden olur. PMS’de inflamasyon BOS’da oligoklonal bantların varlığı ile gösterilebilir. İnflamasyon progresif hastalık sürecinde giderek azalır. PMS'de B lenfositlerin önemli bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Sağlam bir KBB’den alınan meningeal lenfoid agregatlarda B

hücrelerinin ve plazma hücreleri kümeleri içeren lenfoid foliküllerin yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Meningeal agregatlar kortikal lezyonların varlığını ve gri cevher volüm kaybını kısmen açıklayabilir.

Mikroglial aktivasyon PMS'de dejeneratif değişiklikleri tetiklediği düşünülen belirgin bir patolojik özelliktir. PMS'de mikroglia, kortekste ve normal görünümlü beyaz cevherde fokal lezyonların çoğunlukla da kronik aktif lezyonların çevresinde bulunur. Nörodejenerasyonda yararlı veya zararlı hücreler olarak mikroglia'nın rolü halen tartışmalıdır. Mikroglial aktivasyon, akson hasarına neden olan reaktif oksijen türevleri ve nitrik oksit üretimiyle sonuçlanır. Ek olarak, mikroglia antijen ve inflamasyon sunumu yoluyla bağışıklık aktivasyonunu destekleyen bir rol oynayabilir.

Makrofajlarda ve mikrogliada artan glutamat üretimi, reaktif oksijen türlerinin birikimine neden olur. Ayrıca artmış glutamat miyelin üzerine doğrudan toksik etki göstererek ve aksonlar ile oligodendrositler içindeki kalsiyum homeostazının düzenini bozarak daha fazla hasarlanmaya neden olabilir.

Akson kaybı, PMS hastalarında postmortem yapılan muayenelerde öne çıkan bir özelliktir. Demiyelinize aksonlar boyunca voltaj kapılı sodyum kanallarının yeniden düzenlenmesi, artan enerji gereksinimlerine, ATP üretiminin başarısız olmasına ve hücre içi kalsiyum birikimine yol açarak mitokondriyal disfonksiyon ve aksonal hasara neden olur ki bu mitokondrinin nörodejenerasyondaki rolünü açıklayan bir mekanizmadır (67).

2.6.5. Aktif / Non-aktif MS Kavramı

Klinik relapslar ve / veya MRG'de kontrast tutan lezyonlar, yeni ve kesin olarak genişleyen T2 lezyonları olan RRMS'li hastalar için "aktif " ; tersine değerlendirme sırasında kontrast tutan aktivite, yeni veya kesin olarak genişleyen T2 lezyonları olmayan hastaları belirtmek için "non-aktif" terimi kullanılır. Belirlenmiş bir zaman dilimi içinde değerlendirilmeyen hastalar ise "belirsiz aktivite" olarak kabul edilir (48).

2.6.6. Benign ve Malign Multipl Skleroz Kavramları

Benign ve malign terimleri MS fenotip tanımlayıcıları değildir, daha çok zaman içinde hastalık şiddetinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Herhangi bir MS fenotipi için geçerli olabilir ancak benign MS kavramı tipik olarak en az 10 yıldır RRMS'li, EDSS skoru 3.0'ın altında olan hastalar için kullanılmaktadır.

MS gibi süreklilik gösteren bir hastalıkta, hastalığın ciddiyeti ve aktivitesi tahmin edilemeyecek şekilde değişebilir. Ayrıca kognitif etkilenim gibi EDSS ölçeği tarafından değerlendirilemeyen ve dizabiliteye neden olan durumlar nedeniyle bu terimlerin yanlış kullanımından kaçınılmalıdır (48, 68).

2.7. Tanı

MS tanısı, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve ayırıcı tanısında olan benzer bulgularla giden hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularının kombinasyonundan oluşan tanı kriterleri 1950'lerden beri zamanla değişmiştir. Yeni bilgiler, teknolojinin gelişmesi

nedeniyle tanı kriterleri periyodik şekilde güncellenmektedir. McDonald kriterleri ilk olarak 2001 yılında oluşturulmuş ve son olarak 2010 kriterleri gözden geçirilerek 2017 revizyonu yayınlanmıştır (4, 42).

Tablo 2. 2017 McDonald Tanı Kriterleri (atak ile başlayan hastalarda)[4, 42]

Atak	**Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı**	**MS tanısı için gerekli ek veri**
≥2 atak	≥2	Yok[a]
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak[b]	Yok[a]
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı

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

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümante edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

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

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

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

Tablo 2'de özetlenen 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.

KİS'de; MRG'de zamanda yayılım kriterleri karşılanmadan, ikinci atak veya MRG'de yeni / aktif bir lezyon olmasını beklemeden BOS'da OKB varlığı gösterildiğinde kesin MS tanısı konabilir.

Çalışmalarda semptomatik lezyonların zamanda ve mekanda yayılım kriterlerine dahil edilmesinin spesifiteyi düşürmeden tanı duyarlılığını artırdığı gösterilmiş ve bu nedenle 2017'de yapılan düzenlemede sadece asemptomatik değil semptomatik lezyonlar da zamanda ve mekanda yayılım kriterlerine dahil edilmiştir. 2016 MAGNIMS kriterleri arasında beşinci anatomik bölge olarak önerilmesine rağmen istisna olarak optik nörit kliniği ile gelen hastada optik sinirdeki lezyonu mekanda yayılım kriterlerine dahil edebilmek için yeterli veri bulunamamıştır.

MRG tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle kortikal lezyonları tanımak kolaylaşmış ve tanıya katkı sağlamıştır. Bu nedenle jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak kortikal lezyonların da mekanda yayılım kriterine eklenmesi önerilmiştir.

2017'de PPMS için tanı kriterleri semptomatik ve asemptomatik lezyon ayrımının kaldırılması ve kortikal lezyonların kriterlere eklenmesi dışında 2010 McDonald kriterleri ile aynı kalmıştır (4).

Tablo 3. 2017 McDonald Kriterleri (başlangıçtan itibaren progresyon olan hastalarda) [4]

Primer Progresif Multipl Skleroz Tanısı:
• Hastalığın bir yıl süre ile ataklardan bağımsız progresyon göstermesi (retrospektif veya prospektif) Ek olarak aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin bulunması: • Periventrikuler, kortikal veya jukstakortikal, infratentoriyal alanlardan en az birinde 1 veya daha fazla MS'e spesifik T2-hiperintens[a] lezyonun gösterilmesi • Spinal kordda 2 veya daha fazla T2-hiperintens[a] lezyonun gösterilmesi • BOS-spesifik oligoklonal bantların varlığı a: 2010 McDonald kritelerinin aksine MRG'de semptomatik ve asemptomatik lezyon farkı yoktur.

2.8. Ayırıcı Tanı

MS geniş klinik semptomatolojisi ve taklitçisi olması nedeniyle pek çok nörolojik hastalıkla karışabilir. Non-spesifik klinik ve görüntüleme bulgularını yanlış yorumlama ve MS tanı kriterlerini yanlış uygulama nedeniyle abartılmış yanlış tanılar konmaktadır. Bu durum hem hasta hem de sağlık sistemi için önemli ciddi klinik, psiko-sosyal ve ekonomik sonuçlara yol açabilir (69).

MS tanısı/ayırıcı tanısında hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, sifiliz serolojisi, anti nükleer antikor (ANA) (>1/320 paternleri), ANA pozitif ise anti-ekstre nükleer antijen profili (ENA) ve antikardiolipin antikorları gibi laboratuvar incelemelerinin ilk başvuruda yapılması önerilmektedir (42). Ayırıcı tanıda yer alan başlıca hastalıklar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. MS Ayırıcı Tanısı [42]

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

- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
- NMO spektrum hastalıkları (NMOSD)
- Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar
- Diğer (atipik SSS'yi enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları)
- Tümefaktif MS
- Balo'nun konsantrik sklerozu
- Akut MS (Marburg tip MS)

MS ile karışabilecek SSS'de demyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar

Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar

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

Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar

- CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)

Herediter hastalıklar

Lökodistrofiler

- Adrenolökodistrofi
- Metakromatik lökodistrofi
- Globoid (Krabbe) lökodistrofi
- Erişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi
- Herediter erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı

Enfeksiyöz hastalıklar

- Toksoplazmoz
- Tüberküloz
- Lyme
- Progresif multifokal lökoensefelopati
- HIV

Granülomatoz hastalıklar

- Sarkoidoz

Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar

- SSS tümörleri ve metastatik tümörler
- Primer SSS lenfoması.

Paraneoplastik hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar

Nütrisyonel hastalıklar

- Vitamin B12 eksikliği

2.9. EDSS Puanlama ve MSFC

MS hastalarının değerlendirilmesinde, takibinde ve çalışmalarda kullanılması amacıyla 1955 yılında Kurtzke tarafından Özürlülük Durum Ölçeği (DSS) oluşturulmuş sonrasında hastalık şiddetini tanımlamada yetersiz olması nedeniyle 1983 yılında 20 basamaklı Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) oluşturulmuştur. EDSS, sekiz fonksiyonel sistemdeki (FS) semptomları ve belirtileri tanımlayarak nörolojik muayeneye dayalı olarak MS hastalarında engelliliğin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, ambulatuvar işlevi ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisini kapsar (70). Nüks veya değerlendirme hataları ile ilişkili geri dönüşümlü ilerleme ile gerçek ilerlemeyi ayırabilmek için 3-6 ay sonra muayene tekrarlanmalıdır (71). Puanlama 0 (normal nörolojik muayene) ile 10 (MS nedeniyle ölüm) arasında değişen ve basamaklar arasında 0,5 puanın olduğu sıralı bir ölçek şeklindedir. Puanlamada 0'dan 4.5'a kadar olan puanlar, FS skoru tarafından belirlenir. FS skorlarından her biri 0 (özürlülük yok) ile 5 veya 6 (çok ciddi özürlülük) arasında puanlanır. 5.0'den 9.5'a kadar olan puanlar ise ambulasyona ve yürüme yardımlarının kullanımına göre tanımlanır (72).

Tablo 5. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) [70]

0	Normal nörolojk 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 ambulatuar 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 ambulatuar (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 ambulatuar, 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, genellikler 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

EDSS yaygın kullanılmasına rağmen, ambulasyonu engelliliğin temel ölçütü olarak ele alması nedeniyle bazen eleştirilmektedir. Ayrıca EDSS puanlamasında değerlendiriciler arası değişkenlik olabilir. Bu, özellikle daha düşük EDSS aralığında nörolojik muayenenin öznel doğası ile açıklanabilir. Ayrıca, FS için karmaşık ve belirsiz puanlama kuralları da değişkenliği açıklayabilir. EDSS'nin doğrusal olmaması başka bir sınırlamadır. Ortadaki skorlarda kalma süresi en kısadır ve bu, 1.0-3.0 ve 6.0-7.0 zirveleri olan iki modlu bir dağılımla sonuçlanır. EDSS 4.0'dan yüksek puanlarda FS puanlarındaki değişikliklerden daha az etkilenir. Örneğin, EDSS 6.0 olan bir hastada parezi gelişimi, daha yüksek EDSS ile sonuçlanmayacaktır. Son olarak, MS hastalarında sıklıkla görülen kognitif etkilenim, duygudurum bozukluğu, yorgunluk ve yaşam kalitesinde bozulma gibi birkaç alan EDSS ile yeterince değerlendirilmemiştir.

EDSS'nin sınırlamaları nedeniyle, 1990'ların başında Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit (Multipl Sclerosis Functional Composite, MSFC) klinik değerlendirmeyi iyileştirmek için geliştirilmiştir. MSFC alt ekstremite, üst ekstremite ve bilişsel işlevi değerlendiren üç alanı kapsar. Ambulatuvar fonksiyon, yürüme hızını değerlendiren zamanlı 25-adım yürüme testi (Timed 25-foot walk, T25FW) ile ölçülür. Üst ekstremite fonksiyonu dokuz delikli peg testi (Nine-hole peg test, 9HPT) ile değerlendirilir. Adımlı işitsel seri toplama testi (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) ise işlem hızını ve çalışma belleğini ölçerek bilişsel fonksiyonu değerlendirir. Ancak belirli bir matematiksel yetenek gerektirmesi ve zaman sınırı strese neden olduğu için hastalar tarafından testin yapılmasında zorluklar olabilmektedir. PASAT'ın yerini alabilecek bilişsel

test ise sembol sayı modaliteleri testidir (Symbol Digit Modality Test, SDMT). Kolay uygulanması, hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi ve PASAT'tan daha güvenilir olması bu testin avantajlarındandır (72).

2.10. NEDA (No Evidence of Disease Activity) kavramı

Yeni ve etkili ilaç seçeneklerinin artması nedeniyle MS tedavisinde hedef hastalık aktivitesine ait bulgu olmamasıdır. Bu nedenle NEDA (No Evidence of Disease Activity) kavramı geliştirilmiştir. NEDA-3 atak ve 12 haftalık takipte özürlülük artışı olmaması ile MRG'de aktivite (T2 ağırlıklı kesitlerde yeni veya genişleyen ya da T1'de kontrast tutan lezyon) izlenmemesi durumudur. Tedavinin ilk 2 yılında hastaların çoğu NEDA durumunu sürdürür. Daha az sayıdaki hasta NEDA durumunu uzun yıllar sürdürebilir (52).

Beyin atrofisi ve kognitif bozulma hastalık aktivasyonu göstergesi olarak halen rutinde kullanılmasa da NEDA-4 (+beyin atrofisi) ve NEDA-5 (+kognitif bozulma) kavramlarının da kullanılması, kan ve BOS'ta nörofilament (NfL) ölçümlerinin de takibe eklenmesi önerilmektedir (73).

2.11. Prognoz

MS hastalarında prognostik faktörlerin bilinmesi riskli olguların ayırt edilmesi, tedavilerin bireyselleştirilmesi ve uygun tedavilerin erken başlanması açısından önemlidir. Prognoz tayini için demografik ve çevresel faktörler, klinik ve radyolojik özellikler ile kullanımı giderek yaygınlaşan biyobelirteçler önemlidir (74).

2.11.1. Demografik ve Çevresel Faktörler ile Klinik Özellikler

Yaş hastalık prognozunda önemli bir demografik faktördür. MS'de beyin ve spinal korddaki gri ve beyaz madde rezervinde yaşla birlikte etkilenme olur. Ayrıca yaşlanmayla remiyelinizasyon potansiyelinde azalma izlenir. Bu nedenle atak sonrası iyileşme yaşlanmayla birlikte azalır (75). Bir meta-analizde hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğinin de ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir (76). Hastalık başlangıcında daha yaşlı olan hastalarda (40-50 yaş üzeri) dizabilite daha hızlı gelişmektedir ancak hastalık başlangıcı genç olanlarda, özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlayanlarda dizabilite daha erken yaşta gelişir. Bu nedenle hastalığın erken yaşta başlaması iyi prognoz kriteri sayılmaz (77).

Erkek cinsiyet birçok çalışmada kötü prognostik bir faktör olarak bildirilmektedir. Prognostik çalışmalara göre dizabilite erkeklerde daha hızlı gelişmekte ve progresyon daha erken yaşta başlamaktadır. Geniş bir kohortu olan (2,837 hasta) bir çalışmada ise ne cinsiyet ne de yaşın hastalığın kötü gidişi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet tek başına bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmemelidir (78).

Siyah ırkta hastalık başlangıcı beyaz ırktakilere göre daha geç yaştadır, dizabilite daha fazla ve daha hızlı gelişmektedir. Sigara maruziyeti, D vitamini düzeyinin düşüklüğü, obezite gibi değiştirilebilir faktörler de hem MS'e yatkınlık hem de hastalığın prognozu ile ilişkilendirilmektedir.

MS'te ilk demiyelinizan atağın özellikleri ve hastalık subgruplarının ayırt edilmesi hastalık prognozu açısından önemlidir. İlk atak başlangıç semptomatolojisi motor, serebellar veya sfinkter disfonksiyonu olan ve ilk atakta

yüksek EDSS skoru olan hastalarda kötü prognoz izlenirken duyusal semptomlar ve optik nörit ile başlangıç ise iyi prognoz göstergesidir. İkinci atağa kadar geçen süre, ilk 5 yıldaki atak sayısı, 3.0 EDSS skoruna ulaşılan süre de prognozu etkileyen faktörlerdir. RRMS, progresif tip MS'ten daha iyi prognoza sahiptir. PPMS'te dizabilite daha hızlı gelişir (77).

Kantarcı ve ark. Türkiye'de 1259 MS hastası ile yaptığı çok merkezli bir çalışmada erkek cinsiyet, sfinkter semptomu ile başlangıç, ilk 5 yılda atak sayısının fazla olması, progresif seyir (primer sekonderden daha kötü) literatürü destekler şekilde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (79).

2.11.2. Radyolojik ve Elektrofizyolojik Belirteçler

Hastalık başlangıcındaki MRG'de izlenen T2-hiperintens lezyonların sayısı ve sonraki birkaç yıl içinde T2-hiperintens lezyon yükündeki değişim, dizabilite progresyon riskini tahmin etmeye yardımcı olur. KİS'de infratentoryal bölge ve spinal kordda asemptomatik lezyonlar olması engelliliğin ilerleyeceğini öngörür. Hastalığın ilk 3 yılı içinde kontrast tutulumu olan yeni spinal kord lezyonlarının gösterilmesi SPMS gelişimiyle ve 15 yıl sonra engelliliğin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.

3 veya 7 Tesla MRG'lerde duyarlılık temelli sekanslar kullanılarak demir birikimi olan lezyonlar yavaş büyüyen lezyonları (slowly expanding lesion, SEL) göstermekte olup hastalık dizabilitesinin daha yüksek olduğunu gösterir.

Double inversion recovery (DIR), phase-sensitive inversion recovery (PSIR) gibi MRG teknikleriyle tespit edilebilen kortikal lezyon yükü ve zaman

içindeki birikimi PMS'de yüksek olup engellilik ve kognitif bozuklukla ilişkilidir. Kontrast madde sonrası çekilen FLAIR kesitlerde izlenen leptomeningeal tutulum meningeal inflamasyonu göstermekte olup 3 Tesla MRG'de MS hastalarının %25'inde ve 7 Tesla MRG'de ise MS hastalarının %90'ında bulunmuştur. Leptomeningal inflamasyon ve kortikal patoloji arasındaki ilişki halen tartışmalı olup kortikal lezyon yükü ve kortikal atrofi ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır.

MRG'de atrofi nörodejenerasyonun göstergesi olup hastalığın progresyonunu göstermektedir. Progresif hastalarda ayrıca şiddetli servikal kord atrofisi vardır. Servikal kord atrofisi, klinik engellilik ve zayıf lokomotor fonksiyon ile ilişkilidir.

Konvansiyonel görüntülemede normal gözüken beyaz cevher ve gri cevherin kantitatif MRG teknikleri (manyetizasyon transfer oranı-MTR, diffüzyon, relaksometri gibi) ile değerlendirilmesi normal gözüken dokudaki mikrostrüktürel hasarlanma ve dizabilite progresyonuna eğilim hakkında bilgi verebilir (71).

Uyarılmış potansiyeller (Evoked potential, EP) ile yapılan birkaç nörofizyolojik çalışmada hastalık dizabilite ve progresyonunun tanımlanabileceği bildirilmekte ancak pek çok çalışmada alt ektremiteye odaklanılmış olup olası üst ekstremite etkilenimi dikkate alınmamıştır. Bu nedenle RRMS'den SPMS'ye dönüşümü tanımlamak için daha fazla hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Non-konvansiyonel nörofizyolojik çalışmalar arasında SPMS hastalarını tanımak açısından en çok umut vaat eden kortikal ve subkortikal gri cevher yolaklarını

yansıtan kısa intervalli intrakortikal inhibisyon (SICI) ile ilgili çalışmalar olmuştur. SICI SPMS hastalarında RRMS'ye ve sağlıklı kontrollere göre azalmış ve anlamlı derecede EDSS ile korele olduğu bulunmuştur. MS'de kortikal plastisiteyi değerlendirmek için yapılan transmanyetik stimulasyon (TMS) çalışmaları ise çelişkili sonuçlar içermektedir (80).

2.11.3. Moleküler Biyobelirteçler

Oligoklonal bant (OKB) KİS'den MS'ye geçişte prognostik bir öneme sahipken RRMS ve SPMS hastalarında BOS'da OKB varlığında veya sayısında fark izlenmemiştir.

Nöronal iskelet aktin, mikrotübül ve nörofilamentlerden oluşur. Nörolofilamentler (NfM) ve ağır (NfH) zincirden oluşan heteropolimer yapıdadırlar. Nöroaksonal hasar olduğunda BOS'a ve sonrasında kana geçerler. Fosforile NfH serumda RRMS hastalarında düşük oranda, SPMS hastalarının ise %40'ında bulunur. Yüksek NfH düzeyi ile MS şiddet ölçeği (MSSS) ve MRG'de lezyon volümü arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca BOS'da yüksek NfL ile RRMS'den SPMS'ye hızlı dönüşüm arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Ancak 2 meta-analizde de NfL seviyelerinin RRMS, SPMS veya PPMS hastalarında farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu çelişkili sonuçlar ve yetersiz bilgi birikimi nedeniyle nörofilamentler henüz biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır.

Serumda veya BOS'ta sitokin profillerinin prognoza etkisi ilgi çekici olup araştırılmaktadır. Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve interlökin(IL)-4 serumda ve BOS'da RRMS ile karşılaştırıldığında SPMS hastalarında düşük seviyelerde

bulunmuştur (80). Pasquali ve ark. periferik kanda SPMS'de RRMS'ye kıyasla düşük interferon (IFN)-gamma ve IL-17 seviyeleri ve yüksek transforming growth faktör (TGF)-beta 1 seviyeleri olduğunu bildirmiştir (81).

Chitinase-3 like 1 (YKL40); glialar, makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, solunum yolu epiteli ve kondrositler için bir aktivasyon belirtecidir. Birçok farklı inflamatuvar durumda ve otoimmün hastalıklarda yüksek düzeyde bulunabilir. MS'de kronik aktif lezyonlarda reaktif astrositler ve makrofajlarca yüksek oranda eksprese edilir. Çalışmalarda BOS'da YKL40 düzeyleri MS'ye dönüşen KİS olgularında, MS'ye dönüşmeyenlere göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. MS'ye daha kısa sürede dönüşme ve daha hızlı progresyon ile de korelasyon saptanmıştır. Modwig ve ark. da bazal BOS YKL40 düzeylerini uzun dönem izlemde (ortalama 13,6 yıl) kognitif bozukluk için öngörücü bulmuşlardır (74, 82).

Glial fibriller asidik protein (GFAP) astrositik aktivasyonun gliozisin ve yavaş gelişen bir nöronal hasarın göstergesidir. BOS GFAP düzeyi kesitsel çalışmalarda EDSS ile ılımlı derecede korele bulunmuştur. BOS GFAP düzeyi ile 8-10 yıllık izlemde EDSS'nin 3.0 düzeyine ulaşma zamanı için öngörücü olarak değerlendirilmiştir. BOS GFAP düzeyleri, gücü düşük olsa da uzun dönem dizabilitenin bir belirteci olabilir (74).

Mikro-RNA (miRNA)'lar kodlama yapamayan, gen ekspresyonunu düzenleyen 19-23 nükleotidden oluşan tek zincirli RNA sekanslarıdır. Proliferasyon, diferansiasyon, büyüme ve inflamasyon gibi pek çok hücresel süreçleri düzenler. MS hastalarında miRNA ekspresyonunun değiştiği

bildirilmiştir. Farklı miRNA patenleriyle MS hastaları sağlıklı kontrollerden ayrılabilir. Birkaç çalışmada BOS ve serumda bakılan miRNA'ların RRMS ve SPMS hastalarında farklı olduğu ve böylece hastalık subtiplerini birbirinden ayırmada kullanılabileceği bildirilmiştir. miRNA'ların hedefinin T helper (Th)1 ve Th17 hücrelerine karşı oluşan immun cevap, sitokin üretimi, immun hücrelerin porliferasyonu ve yaşaması olduğu gösterilmiştir. Gandhi ve ark. hem serum hem de plazmada miRNA'ların tanıda, hastalık evreleri ile ilişkilendirmede ve EDSS ile korelasyonu ile bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. miRNA'ların çalışmalarda farklı tekniklerle izole edilmesi ve analizinin yapılması, farklı sayılarda miRNA analizlerinin olması nedeniyle henüz standart bir protokol belirlenmemesi bir kısıtlılık olup bu konuda düzenlemelere ihtiyaç vardır (80).

2.12. Tedavi

2.12.1. Atak ve Tedavisi

Yeni bulguların ortaya çıktığı veya önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren nörolojik kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Ataklar RRMS'nin belirgin özelliğidir ancak SPMS'de hatta PPMS hastalarında da görülebilir. Paroksismal belirtiler de (tonik spazmlar ya da trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun sürdüğünde atak olarak değerlendirilmelidir (83, 84).

Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlarla birlikte olabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların

kötüleşmesi durumudur. Her atak tedavi edilmeyebilir. Hastada fonksiyonel kayıplara neden olan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyen orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilmelidir. Ancak hastaya rahatsızlık veren sensoryel belirtiler (örneğin; parestetik semptomlar, santral nöropatik ağrı, şiddetli kaşıntı hisleri vb.) tedavi edilebilir (85).

2.12.1.1. Metilprednizolon ve Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Metilprednizolon (MP) dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksek ve kan-beyin bariyerini geçebilen bir moleküldür. İntravenöz MP (IVMP) uygulanımı ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekte ancak ülkemizde yüksek doz oral MP olmadığı için tercih edilmemektedir. Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması önerilmektedir (85).

Hamilelikte ataklar azalmakla birlikte tedaviyi gerektiren ataklar için kısa dönem kortikosteroidler (1g/gün IVMP) kullanılabilir. Birinci trimesterde kortikosteroidlerin yarık dudak ve damak anormalliklerine yol açtığı tartışmalı bir konu olup mümkünse bu dönemde tedaviden kaçınılması önerilmektedir. Emziren annelerde de kısa süreli IVMP tedavisinin kontrendikasyonu yoktur. Tedavi edilen postpartum ataklarda anne sütündeki MP düzeyi annenin aldığı dozun %1,45'i kadardır. İnfüzyon sonrası 2-4 saat sonra daha da düşmektedir (86).

ACTH, başarılı bir şekilde çalışılan ve atak tedavisi için onaylanan ilk ajandır. ACTH'nin oligodendrosit progenitör hücrelerinin proliferasyonunu

uyardığı gösterilmiştir. ACTH'nin bu hücrelerin sayısını artırarak, olgun oligodendrositlerin gelişimlerini hızlandırarak ve toksik olaylar nedeniyle meydana gelen oligodendrosit progenitör hücre ölümünü azaltarak fayda sağladığı bulunmuştur (87).

2.12.1.2. Plazmaferez (PE)

American Academy of Neurology (AAN) 2011 kılavuzu relapsing MS'de ve yüksek doz kortikosteroid tedavisine cevapsız akut fulminan SSS demiyelizan hastalıklarında sekonder tedavi olarak plazma değişimi önermektedir (88). Bir çalışmada yüksek doz kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen akut, ciddi SSS demiyelizan hastalık atağı olan 41 hastanın %39'unda PE sonrası ortalama 12 günde klinik olarak önemli iyileşme olduğu izlenmiştir. 6 aylık takipte ise hastaların %63'ünün EDSS skorlarında iyileşme görülmüş olup PE tedavisine erken başlananlarda daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (89).

2.12.2. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (HMEİ)

MS'nin kesin tedavisi olmamakla birlikte mevcut tedaviler atak riskini ve dizabilite progresyonunu azaltmayı amaçlar. İlk olarak 1993 yılında interferon (IFN) ile başlayan tedavi seçeneklerinde hızlı gelişmeler olmuştur. Hasta özellikleri ve komorbiditeler, hastalık aktivitesi, ilaç güvenlik profili ve ilacın erişilebilirliği dikkate alınarak tedavi planlaması yapılmalıdır. Mevcut ilaçların etkinliği, kimin tedavi alacağı ve tedaviye başlamak için en uygun zaman halen tartışmalı konulardır. KİS ve MRG'de MS'yi destekleyen lezyonları olan hastalarda MS kriterlerini tam olarak karşılamasa bile interferon veya glatiramer asetat verilmesi önerilmektedir. Aktif RRMS ve MS kriterlerini karşılayan KİS

tanılı hastalarda da yine erken dönemde hastalık modifiye edici ilaçlar (HMEİ) önerilmektedir. Aktif SPMS'de okrelizumab ve kladribin ya da yan etkileri göz önünde bulundurularak mitoksantron verilebilir. PPMS'de ise okrelizumab onay almış tek ilaçtır (1).

Tablo 6. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar [90]

İlaç	**Onay Tarihi**	**Uygulama şekli**	**Uygulama sıklığı**	**Etki mekanizması**	**Yan etki**
IFN-1a	1993	i.m. s.c.	Haftada 1 kez Haftada 3 kez	Proinflamatuar sitokinlerin azalması ve anti-inflamatuar sitokinlerin artışı; KBB'den inflamatuar hücrelerin geçişinin azalması; Th17 azalması; T ve B hücrelerinin regülasyonu	Grip benzeri semptom, lökopeni, karaciğer hasarı
pegIFN-1a	2014	s.c.	İki haftada 1	Proinflamatuar sitokinlerin azalması ve anti-inflamatuar sitokinlerin artışı; KBB'den inflamatuar hücrelerin geçişinin azalması; Th17 azalması; T ve B hücrelerinin regülasyonu	Grip benzeri semptom, lökopeni, karaciğer hasarı
IFN-1b	1993	s.c.	Gün aşırı	Proinflamatuar sitokinlerin azalması ve anti-inflamatuar sitokinlerin artışı; KBB'den inflamatuar hücrelerin geçişinin azalması; Th17 azalması; T ve B hücrelerinin regülasyonu; antijen sunumunda azalma	Grip benzeri semptom, lökopeni, karaciğer hasarı
Glatiramer asetat	1996	s.c.	Her gün 20 mg veya haftada 3 kez 40 mg	Proinflamatuar sitokinlerin azalması ve anti-inflamatuar sitokinlerin artışı; Th17 azalması; Th2 ve Treg hücrelerinin artışı; pMHC baskılanması	Eritem, çarpıntı,dispne, terleme, anksiyete
Dimetil fumarat	2013	oral	Günde 2 veya 3 kez	Th-2 artışı ile anti-inflamatuar, antioksidan, Nrf-2 yolağını aktive ederek nöroprotektif etki	Flushing, bulantı-kusma, diyare, lökopeni
Teriflunomid	2012	oral	Her gün 1 kez	Dihidroorotat dehidrogenaz inhibisyonu; T and B hücrelerinin inhibisyonu	Lenfopeni, kusma, hipertansiyon, yorgunluk, baş ağrısı, diyare, periferik nöropati, akut böbrek yetmezliği, alopesi

Fingolimod	2010	oral	Her gün 1 kez	S1P-1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmalarını önleyerek oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engeller	Bradikari, AV blok,hipertansiyon, makuler ödem, KCFT yüksekliği, lenfopeni
Siponimod	2019	oral	Her gün 1 kez	S1P-1 ve S1P-5 'e bağlanır	Lenfopeni, KCFT yüksekliği, bradikardi, makuler ödem, hipertansiyon, VZV reaktivasyonu
Ozanimod	2020	oral	Her gün 1 kez	S1P reseptör agonisti	Kardiyak yan etki gözlenmemiştir.
Laquinimod		oral	Her gün 1 kez	T hücreleri, dendritik hücreler ve monositlerin modülasyonu; astrositlerin nöroproteksiyonu; Proinflamatur sitokinlerin azalması ve anti inflamatuar sitokinlerin artışı; SSS'ye hücre infiltrasyonunun azalması	Faz 3 klinik çalışmaları boyunca ciddi kardiyak yan etki gözlenmemiştir.
Kladribin	2017	oral	Yılda 1	T ve B hücrelerinin dolaşımının azalması	Lenfopeni, enfeksiyon ve kanser riski
Mitoxantrone	2000	i.v.	Üç ayda 1	B ve T hücre sitotoksitesi; Th1 sitokinlerin azalması; tip 2 topoizomeraz inhibisyonu	Kardiyotoksik, lösemi
Natalizumab	2004	i.v.	Dört haftada 1	α 4-integrin inhibisyonu	Progresif multifokal lökoensefalopati
Ofatumumab	2020	i.v.	İki haftada 1	CD20'yi hedefler	
Ocrelizumab	2017	i.v.	Altı ayda 1	CD20'yi hedefler	Enfeksiyon, infüzyon ilişkili reaksiyon
Alemtuzumab	2013	i.v.	Yılda 1	CD52'yi hedefler	Artmış enseksiyon riski, otoimmun tiroidit,ımmun trombositopeni, glomerülonefrit
Daclizumab		s.c.	Ayda 1	CD25'i hedefler	KCFT yüksekliği, enfeksiyon
Rituksimab		i.v.	Altı ayda 1	CD20'yi hedefler	Enfeksiyon riski
Ublituximab		i.v.	Altı ayda 1	CD20'yi hedefler	Enfeksiyon riski
i.m.: intramusküler s.c.:dubkutan i.v:intravenöz					

2.12.3. Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (AHSCT) MS hastaları arasında büyük ilgi uyandırmaktadır ancak faydaları yüksek derecede aktif enflamatuvar hastalığı olanlar ile sınırlıdır. Progresif MS'li hastalarda hematopoetik kök hücre naklinin önemli bir faydası olmadığı gösterilmiştir.

Mezenkimal kök hücreler (MSC) nöroprotektif geniş yelpazesi ve onarım işlevleri nedeniyle remiyelinizasyon potansiyeli olduğundan progresif MS'de halen ilgi çekici olmaya devam etmektedir. MSC'ler pluripotent, hematopoetik olmayan adipoz ve kemik iliği gibi dokulardan izole edilebilen öncü hücrelerdir. MSC'lerin doku hasarı durumunda, immunomodulatör ve çözülebilir trofik faktörlerin salınması aracılığıyla myelin onarım mekanizmalarının stimulasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Progresif MS'de yapılmış birkaç küçük, erken faz MSC transplantasyonu çalışmasında prosedürün genel olarak güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gözlenen yan etkiler; geçici ve düşük dereceli ateş, baş ağrıları, infüzyon reaksiyonları ve aseptik menenjit olmuştur. Bazı çalışmalarda MRG'de ve hastalık aktivitesinde klinik fayda gösterilmiş ancak tedavinin etkinliği henüz belirlenmemiştir.

MSC transplantasyon sürecinde uygulama yolu, otolog veya allojenik transplantlar, MSC'lerin kaynağı, doz, dozlama aralığı, verimi en üst düzeye çıkarmak için hücre kültürü protokolleri, hücre farklılaşma protokolleri ve hücrenin özelliklerini korumak için yapılan kriyoprezervasyon ve çözme prosedürlerindeki farklılıklar nedeniyle çalışmalar arasında önemli bir heterojenite vardır. MSC'lerin yararlı olup olmadığını netleştirmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir (91).

2.12.4. Nöroprotektif Tedaviler

Progresif MS'de nöroprotektif etkisi olduğu gösterilen tedaviler ile ilgili çalışmalar olup henüz onaylanan tedavi yoktur. Faz 2 çalışmasında simvastatin 80 mg SPMS hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında beyin hacim kaybını %43 azaltmıştır. Sonuçlara göre Faz 3 çalışmalarına başlanmıştır (92). Fosfodiesteraz-2 inhibitörü olan ibudulast 2 yıl boyunca 255 PPMS ve SPMS hastası üzerinde çalışılmış ve primer sonlanım noktası olan beyin hacim kaybında azalma gösterilmesi üzerine Faz 3 çalışmasına başlanmıştır (93). Yüksek doz biotinin plasebo kontrollü faz-3 çalışmasında EDSS skorunda hafif düzelme izlenmiştir (94). MS-SMART (Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial) faz-2 çalışmasında ise riluzol, fluoksetin ve amiloridin etkileri plasebo kontrollü olarak SPMS hastalarında çalışılmış ancak bu tedavilerin hiç birinde olumlu sonuçlar elde edilememiştir (95).

2.12.5. Semptomatik Tedaviler

SSS hasarının sonucunda ortaya çıkan semptomları hedefleyen farmasötik ve fiziksel terapilerdir. Genel anlamda bu tedaviler MS'ye özgü değildir (Tablo 7). Hastalar haftada 4 ya da 5 seans aerobik egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir. Ancak atak sırasında semptomlar kötüleşebileceğinden aşırı egzersizden kaçınılmalıdır. Nörodizabilite konusunda tecrübeli bir fizyoterapist ile birlikte egzersiz yapılması önerilir (2).

Tablo 7. Semptomatik Tedaviler [13]

Semptom	**Tedavi**
Yorgunluk	Modafinil, amantadin, stimulanlar, SSRI'lar
Depresyon	SSRI'lar, SNRI'lar, bupropiyon, psikoterapi
Yürüme zorluğu	Fampridin
Nistagmus	Baklofen, klonazepam, gabapentin, memantin
Spastisite	Baklofen (oral veya intratekal), benzodiazepinler, botulinum toxin
Mesane disfonksiyonu	Oksibutinin, terazosin, desmopressin, intraveziküler botulinum toxin type A, temiz aralıklı katater (TAK)
Ağrı veya parestezi	NSAID'ler, antiepileptikler, antidepresanlar, trigeminal nevralji için operasyon
Tremor	Antiepileptikler, propranolol, klonazepam, derin beyin stimulasyonu (DBS)
Psödobulber disfonksiyon	Dekstrometorfan veya kinidin
Seksüel disfonksiyon	Fosfodiesteraz 5 inhibitorleri (Sildenafil)

2.13. Okrelizumab

B hücrelerinin antijen sunucu hücre fonksiyonu olması nedeniyle MS patofizyolojisinde önemli bir rolü vardır. MS hastalarında anti-CD20 tedavilerinin kullanımı yaygınlaşmıştır (96). Okrelizumab seçici olarak CD20-pozitif B hücrelerini hedefleyen rekombinant humanize bir monoklonal IgG1 antikorudur. Humanize olması nedeniyle rituksimab ile kıyaslandığında tekrarlayan dozlarda daha az ımmunojenik ve daha fazla fayda-risk profili olması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 28 Mart 2017'de RMS ve PPMS'li yetişkin hastaların tedavisi için ilk ilaç olarak ve 08 Ocak 2018'de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından aktif RMS ve PPMS tedavisi için onaylanmıştır (6).

2.13.1. Etki Mekanizması

Okrelizumabın MS'de terapötik klinik etkilerini gösterdiği kesin mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır ama CD20 eksprese eden B hücrelerinin (pre-B hücrelerinden erken plazmablast evresine kadar) sayısı ve fonksiyonunda azalmayla immunomodülasyona neden olduğu varsayılır. Hücre yüzeyindeki bağlanmanın ardından okrelizumab, antikor bağımlı sellüler fagositoz (ADCP), antikor bağımlı sellüler sitotoksisite (ADCC), kompleman bağımlı sitotoksisite (CDC) ve apoptoz aracılığıyla CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak tüketir. B hücresi rekonstitüsyon kapasitesi ve önceden var olan humoral bağışıklık korunur (97). CD20 eksprese eden bir kısım T hücresi olmasına rağmen okrelizumabın bunlarda değişiklik yapmadığı izlenmiştir. Okrelizumab ile B hücrelerinde azalma rituksimabdan faklı olarak CDC 'den çok ADCC ile olur (98). Okrelizumab, infüzyonu sonrasında 2 hafta içinde B hücrelerinde azalmaya neden olur ve hücrelerin bazal seviyeye dönüşümü doz bağımlıdır. 200 mg/m^2 dozunda bazal seviyeye yükselme 3 ay içinde başlarken 375 mg/m^2 dozunda ve 750 mg/m^2 dozunda 12 ay içinde başlar (99). 50 mg x 2 ve 1000 mg x 2 dozlarında 4. haftada hastaların %0'ında, 24. Haftada hastaların %11-60'ında ve 72. haftada hastaların %55-88'inde B-hücre sayımı ≥40/μL bulunmuştur (97).

CD20 membran-bağlayan 4-A ailesinin bir üyesi olup 11. kromozomdaki MS4A1 geni tarafından kodlanır. CD20 moleküler ağırlığı 33–36 kD, intraselüler bölgesi farklı olarak serin ve treonin rezidüleri ile fosforillenmiş olan nonglikozile bir moleküldür. Hücre yüzeyinde, B-hücre aktivasyonu sırasında intraselüler

depolardan kalsiyum salınımında rol aldığına inanılan lipid yığınları ile ilişkili tetramerlerin arasında yer alır. IgG antikorları iki immunglobulin ağır zincir ve iki immunglobulin hafif zincir molekülünden oluşur. Ağır zincir antikorun efektör fonksiyonunu sağlayan fragment crystallizable (Fc) parçasını oluşturur. Anti-CD20 antikorları B hücre azalmasında görevlerine göre tip 1 ve tip 2 olarak ayrılır. Tip 1 anti-CD20 antikorlar CD20 molekül kümelerinin lipid yığınları arasına çökmesi ile etkili CDC aktivasyonuna neden olur. Tip 2 anti-CD20 antikorlar ise komplemanı aktive etmez onun yerine tip1 antikorların yaptığından daha etkili olan programlı hücre ölümüne sebep olur. Tüm anti-CD20 antikorları, antikorun Fc parçasına bağlanarak ADCC'ye neden olabilir (100).

2.13.2. Klinik ve Görüntüleme Üzerine Etkisi

Okrelizumabın RRMS hastalarında iki doz rejiminin (600 mg-2000mg) plaseboya karşı ve aktif bir karşılaştırıcı olarak da intramusküler IFN-β 1a (30μg, 1/hafta)'nın kullanıldığı etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışması sonrasında yapılan faz 3 çalışmalara öncü olmuştur. Çalışmada; 24. haftada kontrast tutan T1 lezyon sayısında plasebo ile karşılaştırıldığında 600 mg OCR'de %89, 2000 mg OCR'de %96 azalma olmuştur. Atak oranında ise plaseboya göre 600 mg OCR'de %80, 2000 mg OCR'de %73 azalma olmuştur. 2000 mg OCR alan grupta bir hasta 12.haftada ölmüş ve ilaç ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunun dışında 600 mg ile 2000 mg arasında yan etki açısından önemli fark izlenmemiştir. Faz 3 çalışmalar 600 mg OCR ile devam etmiştir (101).

OPERA I ve OPERA II, OCR'nin RRMS'deki etkinlik ve güvenilirliğini subkutan IFN-β 1a (3/hafta) ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren çok merkezli, randomize, çift kör, çift plasebolu, aktif kontrollü, paralel gruplu, 821 ve 835 hastanın katıldığı iki faz 3 çalışmasıdır.

Çalışmaya 18-55 yaş arası, revize 2010 McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış, EDSS skoru 0-5.5 olan, son 2 yılda en az 2 veya son 1 yılda en az 1 atak geçirmiş, MS ile uyumlu MRG lezyonları olan, başlangıçta ve taramadan önce en az 30 gün içerisinde nörolojik kötüleşmesi olmayan hastalar dahil edilmiştir. PPMS tanılı, öncesinde B hücrelerini hedefleyen bir tedavi almış olan ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olmasına rağmen EDSS skoru ≤2.0 olan hastalar dışlanmıştır.

Çalışmanın sonucunda 96. haftada OCR kullanan hastalar IFN-β 1a grubu ile karşılaştırıldığında atak oranında OPERA I çalışmasında %46, OPERA II çalışmasında ise %47 azalma izlenmiştir. Çalışmaların ikisindeki hastalar birlikte değerlendirildiğinde 12.haftada ve 24. haftada özürlülük artış riski OCR kullanan grupta %40 daha az bulunmuştur. Özürlülükte azalma ise OCR kullanan grupta 12. haftada %33 daha fazla bulunmuş ancak istatiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmalar tek tek ele alındığında ise OPERA I 'de özürlülük artış riskindeki azalma istatiksel olarak anlamlı iken OPERA II'de anlamlı fark bulunmamıştır.

MRG'de T1 'de kontrast tutan lezyon sayısına bakıldığında OCR alan grupta IFN-β 1a'ya göre OPERA I çalışmasında %94, OPERA II 'de %95 azalma; T2'de izlenen yeni veya genişleyen lezyonlar açısından bakıldığında ise OPERA I

çalışmasında %77, OPERA II 'de %83 azalma bildirilmiştir. OCR kullanan grupta T2'de yeni veya genişleyen lezyonlar çoğunlukla başlangıç ile 24. hafta arasında izlenmiş olup 24-48 ve 48-96. haftalarda yeni lezyon sayısı giderek azalmıştır.

Doksan altıncı haftada NEDA oranları ise OPERA I çalışmasında OCR grubunda %47,9, IFN-β 1a grubunda %29,2 iken OPERA II 'de bu oranlar sırasıyla %47,5 ve %25,1 olarak değerlendirilmiştir (102).

PPMS hastalarında rituksimabın kullanıldığı faz 2-3 çalışması OLYMPUS'da primer sonlanım noktası olan hastalık progresyon süresinde plasebo ile karşılaştırıldığında rituksimabın herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ancak daha genç (<51 yaş) hastaların alındığı alt grup analizinde hastalık progresyonunda gecikme izlenmiştir (103). Bu çalışma, OCR'nin PPMS hastalarında etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III ORATORIO çalışmasına öncülük etmiştir. ORATORIO çalışmasında OLYMPUS ile karşılaştırıldığında hastaların ortalama yaşının daha genç, hastalık süresinin daha kısa ve başlangıçtaki EDSS ortalamasının daha düşük olduğu dikkati çekmiştir (104).

ORATORIO çalışmasında 732 PPMS hastası 2:1 oranında randomize edilmiş ve 24 haftada bir 600 mg OCR veya plasebo uygulanmıştır. Çalışmaya 18-55 yaş arası, 2005 revize edilmiş McDonald kriterlerine göre PPMS tanısı almış, EDSS skoru 3.0-6.5 ve piramidal fonksiyonlarda FS skoru en az 2 olan, hastalık süresi 15 yıldan az olanlarda EDSS 5 ve üzeri olanlar ile hastalık süresi 10 yıldan az olanlarda ise EDSS 5 ve altı olanlar, IgG indeksinin yüksek olduğu veya BOS'da en az 1 oligoklonal bandın izlendiği ya da bu durumların geçmişte

dökümante edildiği hastalar dahil edilmiştir. RRMS, SPMS veya PRMS öyküsü olan, MRG çekilmesinin kontrendikasyon olduğu, oral veya intravenöz glukokortikoidlerin kontrendikasyonları veya kabul edilemez yan etkilerinin olduğu, öncesinde B hücrelerini hedefleyen bir tedavi veya diğer immunsupresif tedavileri almış olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Dizabilite progresyonunda OCR plaseboyla kıyaslandığında önemli ancak sınırlı bir fayda göstermiş olup rölatif risk azalması 12. Haftada %24, 24. Haftada ise %25 olarak bildirilmiştir. Yüzyirminci haftada değerlendirilen 25-adım yürüme testinde (T25W) rölatif risk azalması OCR alan grupta %29,3 bulunmuştur.

Başlangıç MRG ile karşılaştırıldığında 120. haftada T2'de yeni veya genişleyen hiperintens lezyonların sayısında OCR grubunda plaseboya göre azalma olmuştur. T2'de hiperintens lezyonların hacminde OCR grubunda azalma, plasebo grubunda artış izlenirken beyin hacminde ortalama değişimin ise OCR grubunda daha az olduğu izlenmiştir (105).

2.13.3. Yan Etkiler

OPERA I ve OPERA II çalışmalarında OCR kullanan grupta en sık izlenen yan etkiler; infüzyon-ilişkili reaksiyon (İİR), nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve baş ağrısıdır. Ciddi yan etkilerin OCR grubunda IFN β-1a grubuna göre daha az olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda toplam 3 kişi ölmüş olup 1 kişi (intihar) OCR grubunda, 2 kişi (1'i intihar, 2.si mekanik ileus) ise IFN β-1a grubundadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu (%15,2-%10,5), nazofarenjit (% 14,8-%10,2) ve herpesvirüs-ilişkili enfeksiyon (%5,9-

%3,4) OCR grubunda daha sık izlenirken üriner sistem enfeksiyonunun (%11,6-%12,1) IFN β-1a grubunda daha sık olduğu bulunmuştur. İnfüzyon-ilişkili reaksiyonlar OCR grubunda %34,3, IFN β-1a grubunda %9,7 olarak izlenirken bunlar arasında en sık izlenenler; kaşıntı, döküntü, boğaz irritasyonu ve flushingtir. OPERA I çalışmasında 1 hastada ilk doz OCR sırasında bronkospazm olması nedeniyle hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmalarda 96 hafta içinde OCR grubunda 4 hastada (hastaların %0,5'i), IFN β-1a grubunda ise 2 hastada (hastaların %0,2'si) neoplazi izlenmiştir (102).

ORATORIO çalışmasında OCR grubunda en az bir yan etki bildiren hasta oranı %95,1 ve plasebo grubunda %90,0 iken bunlar arasında ciddi yan etki oranı OCR grubunda %20,4 plasebo grubunda ise %22,2 olarak bildirilmiştir. OCR kullanan grupta en sık (%39,9) İİR görülmekte olup tekrarlayan dozlarda azalmıştır ve hayati tehlike yaratmamıştır. OCR grubundan 2 hasta İİR nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Çalışmada en çok izlenen enfeksiyonlardan üst solunum yolu enfeksiyonu (%10,9-%5,9) ve influenza (%11,5-%8,8) OCR kullanan grupta daha sık izlenirken üriner sistem enfeksiyonu (%19,8-%22,6) ve nazofarenjit (%22,6-%27,2) plasebo grubunda daha sık izlenmiştir. Kontrollü tedavi periyodu sırasında OCR grubunda 11 kişide (hastaların %2,3'ü), plasebo grubunda ise 2 kişide (hastaların %0,8'i) neoplazm izlenmiştir (105). Açık etiketli uzatma çalışmalarında neoplazm olan hasta sayısı epidemiyolojik sınırlar içinde kaldığından insidans düşmüş ve OCR'nin neoplaziye neden olan tek patoloji olmadığı ve bundan kuşkulanılacak bir kanıt olmadığı bildirilmiştir. OCR ve MS ile ilgili yapılan çalışmalarda PML vakası bildirilmemiş ancak Mayıs 2017 ile

Şubat 2019 arasında natalizumab veya fingolimoddan OCR'ye geçen 7 kişide muhtemelen önceki ilacın devam eden etkisi nedeniyle PML izlenmiştir (104).

2.13.4. İlk Doz Okrelizumab Öncesinde Yapılan Değerlendirmeler

Aktif hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu OCR kullanımı için kontrendike olduğundan başlangıçta hastaların mutlaka değerlendirilmesi gerekir. HBsAg negatif olup HB core antikoru (HBcAb) pozitif olan veya HBV taşıyıcısı olan hastalar ilaca başlanmadan önce ve tedavi süresince enfeksiyon hastalıkları tarafından da değerlendirilmelidir.

Düşük serum immunglobulin düzeyi olan hastalarda ciddi enfeksiyon oranı artabildiğinden, OCR tedavisine başlanmadan önce immünoloji uzmanına danışılmalıdır. Hipogammaglobulinemi uzamışsa intravenöz immunglobulinler ile tedavi gerekebilir.

Canlı ve canlı-atenue aşılar tedavi sırasında veya B hücrelerinde yenilenme olana kadar önerilmediğinden mümkünse OCR'den en az 4 hafta önce, canlı olmayan aşılar ise en az 2 hafta önce uygulanmalıdır. OCR canlı olmayan aşıların etkinliğini değiştirebilir. Her infüzyon öncesinde hastada aktif enfeksiyon olasılığı değerlendirilmeli ve enfeksiyon saptanırsa düzelme olana kadar OCR infüzyonu ertelenmelidir.

İnfüzyon reaksiyonu sıklığını ve şiddetini azaltmak için her OCR infüzyonundan yaklaşık 30 dakika önce intravenöz 100 mg metilprednisolon (veya eşdeğer kortikosteroid) ve 30-60 dk önce bir antihistaminik (difenhidramin) ile premedikasyon uygulanmalıdır. Ek olarak antipiretik (asetaminofen) de

yapılabilir. Başlangıç dozu 2 hafta arayla 300 mg olarak verilirken sonrasında her 6 ayda bir 600 mg OCR uygulanır (106).

2.13.5. Tedavi Değişikliğinde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Natalizumab veya fingolimoddan okrelizumaba geçişte hastalık aktivitesini inceleyen bir çalışmada wash-out süresi içinde 35 atak kaydedilmiştir. Önceki tedavinin fingolimod olması, 1 yıl öncesinde atakların olması ve relapsing-remitting seyir yüksek atak oranı ile ilişkili bulunmuştur. OCR başlandıktan sonra 6 ay içinde 12 hastada klinik ve MRG aktivitesi izlenmiştir. OCR başlangıcında yüksek EDSS skoru ve yüksek lenfosit sayısı ile düşük atak olasılığının ilişkili olduğu bildirilmiştir (107). Başka bir çalışmada fingolimoddan OCR'ye geçişte 1 aylık wash-out süresi içinde atak olasılığının %35 olduğu bildirilmiş ve ataklardan kaçınmak için wash-out süresinin kısaltılması önerilmiştir (108).

Anti-CD20 ajanlarından başka bir ilaca geçerken ise genellikle bir wash-out süresi beklenmez. Hastalık aktivitesinde canlanmadan kaçınmak için iki tedavi arasındaki sürenin B hücre yenilenmesinin takibine göre karar verilmesi ve kısa olması önemlidir. Anti-CD20 ajanlarının kesilmesinden sonra en erken 3-6 ay arasında B hücre yenilenmesi olur. Yüksek riskli vakalarda CD19 seviyesi takip edilebilir (109).

2.13.6. Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Okrelizumab, aktif HBV enfeksiyonu olanlarda ve hayati tehlike oluşturan infüzyon reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

OCR IgG subtipi olan bir monoklonal antikordur ve immunglobulinlerin plasentaya geçtiği bilinmektedir. Gebelikte OCR kullanımı ile ilgili yeterli veri olmayıp gebelik kategorisi C'dir. Ancak gebelik sırasında anti-CD20 antikorlarına maruz kalan infantlarda geçici periferal B hücre düşüklüğü ve lenfositopeni bildirilmiştir. Gebe maymunlara OCR verildiğinde fetüste, perinatal mortalite artışı, B-hücre popülasyonunda düşme, böbrek, kemik iliği ve testis toksisitesi izlenirken maternal toksisite izlenmemiştir. OCR'nin süte geçişi, sütün infantlarda etkisi veya ilacın süt üretimine etkisi ile ilgi veri yoktur. OCR verilen maymunların sütünde ilaç tespit edilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınların OCR alırken ve aldıktan sonraki 6 ay içinde efektif bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması gerekir.

Pediatrik hastalarda etkinlik ve güvenilirlik belirlenmemiştir. OCR'nin klinik çalışmalarında 65 yaş üzerinde hasta olmadığı için gençlerden farklı olabilecek etkileri de bilinmemektedir. Çalışmalara hafif böbrek veya hafif karaciğer etkilenimi olan hastalar da dahil edilmiş olup bu hastalarda OCR'nin farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik izlenmemiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2018- Mart 2021 tarihleri arasında Nöroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen ve/veya Nöroloji polikliniğine başvuran, 6 ay arayla en az 2 doz okrelizumab kullanmış RRMS ve progresif MS (PMS) tanılı 49 hasta çalışmaya dahil edilerek klinik ve MR görüntülemeleri incelenmiştir. Yetersiz muayene, klinik bilgi ve görüntüleme verisi olan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu kriterlere uygun hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak incelenmiş sosyodemografik özellikler, vücut kitle indeksi (VKİ), risk faktörleri, ilk atak klinik fenotipi, hastalık süresi, SPMS'de hastalığın progresif evreye geçtiği süre, elde edilebilen hastalarda BOS OKB durumu ve IgG indeks düzeyleri, yıllık atak sayısı, bazal EDSS, daha önce kullandığı ilaçlar, okrelizumab başlangıç yaşı ve okrelizumab başlanana kadar geçen hastalık süresi, okrelizumab öncesi ve sonrası yıllık atak sayısı ve EDSS skorları, okrelizumab öncesi ve sonrasında yıllık (±90gün) yapılan nörogörüntüleme bulguları ve okrelizumaba 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. Okrelizumab Öncesi Protokol

Okrelizumab başlanmadan önce hastaların sosyodemografik özellikleri, vücut kitle indeksi (VKİ), risk faktörleri, ilk atak klinik fenotipleri, ilk atak yaşları

ve hastalık süresi, SPMS'de hastalığın progresif evreye geçtiği süre, 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, tam kan sayımı (CBC), rutin total biyokimya, vitamin B12, vitamin D, hepatit belirteçleri, anti-HIV, anti-HCV, varisella zoster virus IgG ve IgM, HSV-1 IgG ve IgM, HSV-2 IgG ve IgM, Anti-Toksoplazma IgG ve IgM, kızamık IgG ve IgM, kabakulak IgG ve IgM, Anti-Rubella IgG ve IgM, Parvovirus B-19 IgG ve IgM, EBV VCA IgG ve IgM, total IgG, IgM, IgA ve Quantiferon bakılmıştır. Okrelizumab öncesi hastalar enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilerek gerekli aşılamaların önerilmesi ve bağışıklık gelişmesi sağlanmıştır. Quantiferon pozitif olan hastaların profilaktik izoniazid tedavileri enfeksiyon hastalıkları önerilerine uyularak verilmiştir. Ek olarak okrelizumab başlanmadan ±90 gün önce 1,5 veya 3 Tesla olmak üzere beyin±spinal MRG incelemeleri (beyin için aksiyel T1, T2, FLAIR, sagital FLAIR; spinal kord için aksiyal ve sagital T1 ve T2) rutin protokolde uygulanmaktadır. İlaç başlanmasında herhangi bir kontrendikasyon saptanmayan hastalara ilk doz tedavi nöroloji kliniğine yatış yapılarak verilmiş ve en az 12 saat takip edilmiştir. İlk dozu sırasında monitörize edilen hastaların nabız, kan basıncı, solunum sayısı, saturasyon ve ateş takipleri yapılmıştır. Bu dönemde vital bulgularında anormallik veya herhangi bir yan etki gelişen hastalar not edilmiştir. Gerek görülen hastaların gözlem süresi uzatılmıştır. Okrelizumab başlandıktan sonra rutin olarak 6 ayda bir hastanın kanları tekrarlanmıştır. Eğer sonuçlarda bir anormallik saptandıysa gerek görüldüğü durumda ilaca ara verilmiş ya da kesilmiştir. İlacı kullanmaya devam eden hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla yıllık ±90 gün olmak üzere beyin±spinal MRG incelemeleri

yapılmıştır. 2 doz okrelizumab tedavisi almış olan hastaların henüz 1. yılı dolmadığı için MRG incelemesi yapılmamış ve MRG'leri değerlendirmeye alınmamış sadece diğer parametreleri değerlendirilmiştir. 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. MRG aktivitesi, T1'de kontrast tutan lezyon veya T2'de yeni/genişleyen lezyon olması şeklinde değerlendirilmiştir.

İlaç kullanımı sırasında MS atağı geçiren, yan etki gelişen, nörolojik muayenesi kötüleşen, EDSS skorları ilerleyen hastalar not edilmiştir. Çalışmamızda MS atağı ateş ve enfeksiyon yokluğunda hasta tarafından bildirilen yeni veya eski semptomlar ve MS için tipik nesnel bulguların olduğu, MSS'de fokal veya multifokal inflamatuar 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. En az 1 yıl takip edilen hastalarda NEDA değerlendirilmiştir. NEDA atak veya özürlülük ilerlemesi ile MRG aktivitesi olmaması durumudur. Takipte yan etkinin ciddiyetine göre gerekirse tedavilerde 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 ± 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. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri "Chi-Square" koşulu sağlandığı durumlarda "Chi-Square" testi ile sağlanmadığı durumlarda ise "Fisher's Exact" testi ile gerçekleştirilmiştir. Bağımlı grupların ikili karşılaştırılmalarında uygunluğa göre "Paired Samples T" veya "Wilcoxon" testleri kullanılmıştır. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05'ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından değerlendirilmiş olup, 21.09.2020 tarihinde 2020-634 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 33'ü kadın (%67,3), 16'sı erkek (%32,7) olmak üzere toplam 49 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 47,4±10,4 olup hastaların %55,1'i 45 yaşın üzerindedir. Hastaların %75,5'i evli olup 1 hastanın (%2) medeni durum bilgisine ulaşılamamıştır. Vücut kitle indeksi 18,5-24,9 arasında olan 22 hasta (%44,9) varken 9 hastanın VKİ ≥ 30 (%18.4) olup obezitesi olduğu bulunmuştur. Hastaların %22,4'ü RRMS, %18.4'ü PPMS olup çoğunluğu %59,2 ile SPMS tanılı hastalar oluşturmaktadır. SPMS hastalarında RRMS'den progresif evreye kadar geçen süre ortalama 6,3±5,8 yıldır. RRMS ve PMS hastalarının yaş ortalaması benzer olup hastalık süresi ve okrelizumaba geçiş süresi açısından da fark bulunmamıştır.

Okrelizumaba geçmeden önceki bir yılda ortalama yıllık atak sayısı 1,2±0,4 iken ortalama bazal EDSS puanı 5,2±1,5'dir. Hastaların %14,3'ünün EDSS puanı 2.5 ve altında, %34,7'sinin EDSS puanı 3-5.5 arasında, %51'inin EDSS puanı ise 5.5 üzerindedir. Hastaların demografik özellikleri, bazal EDSS skor aralıkları, bazal yıllık atak sayısı 0, 1 ve 1'den fazla olmak üzere alt gruplara ayrılarak Tablo 8'de ve MS alt tiplerinin bazı özellikleri de Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri

Değişkenler	**n:49 (%)**
Cinsiyet [n (%)]	
Kadın	33 (67,3)
Erkek	16 (32,7)
Medeni Durum[n (%)]	
Bekar	11 (22,4)
Evli	37 (75,5)
Bilinmiyor	1 (2)
VKİ [n (%)]	
18,5-24,9	22 (44,9)
25-29,9	18 (36,7)
≥ 30	9 (18,4)
Yaş (yıl) [ort±ss]	47,4±10,4
≤45 [n (%)]	22 (44,9)
>45	27 (55,1)
İlk atak/semptom yaşı (yıl)[ort±ss]	33,6±9,8
≤ 20 yaş [n (%)]	4 (8,1)
21 – 40	34 (69,3)
> 40 yaş	11(22,4)
MS alt tipi [n (%)]	
RRMS	11 (22,4)
SPMS	29 (59,2)
PPMS	9 (18,4)
Hastalık süresi (yıl) [ort±ss]	12,5±5,6
0 – 9 [n (%)]	15(30,6)
10 – 19	28 (57,1)
≥ 20	6 (12,6)
Bazal atak sayısı [ort±ss]	1,2±0,4
0 [n (%)]	31 (63,3)
1	14 (28,6)
>1	4 (8,2)
Bazal EDSS puanı [ort±ss]	5,2±1,5
0– 2,5 [n (%)]	7 (14,3)
3– 5,5	17 (34,7)
> 5,5	25 (51)

n:sayı, ort: ortalama, ss: standart sapma, MS: multiple skleroz, EDSS: genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 9. MS Alt Tip Analizleri

MS Alt Tipi	İlk Atak/Semptom Yaşı	Hastalık Süresi	Okrelizumaba Geçiş Süresi
RRMS	33,2±10,1	10,5±7,9	10,2±7,6
PMS	33,7±9,9	13,1±4,7	13,0±5,5
p	0,886	0,188	0,192

RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, PMS: Progresif multipl skleroz

Okrelizumab başlangıç yaşı 24 ile 68 yaş arasında değişmekte olup ortalama 46,0±10,5 yıldır. Okrelizumaba geçişe kadarki hastalık süresi 12,3±6,0 yıldır. Okrelizumab toplam doz sayısı 2 ile 6 arasında olup ortalama 3,3±1,1'dir. Okrelizumab kullanım süresi 7 ay ile 33 ay arasında değişmekte olup ortalama 18,9±7,5 aydır (Tablo 10).

Tablo 10. Okrelizumab Kullanımına İlişkin Özellikler

n:49	**Min**	**Maks**	**Ort**	**SS**
Okrelizumab başlangıç yaşı (yıl)	24	68	46,0	10,5
Okrelizumab toplam doz (n)	2	6	3,3	1,1
Okrelizumab kullanım süresi (ay)	7	33	18,9	7,5
Okrelizumab geçişe kadar hastalık süresi	1	25	12,3	6,0

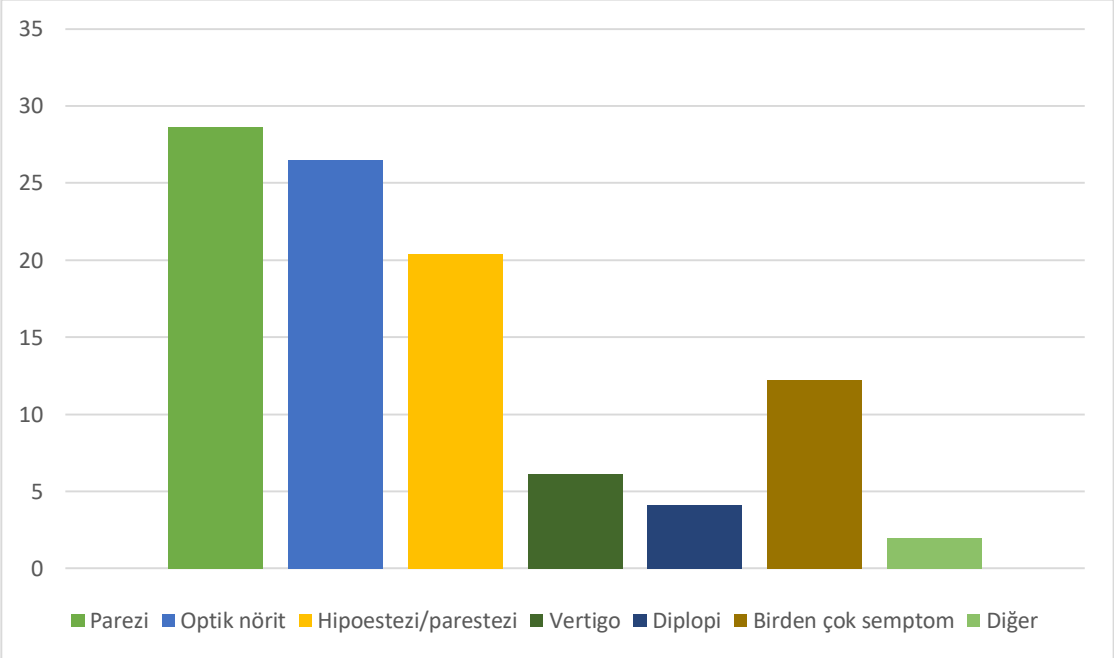
N:Sayı, MS: Multipl Skleroz, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların ilk atak/semptomları sırasıyla %28,6'sında parezi, %26,5'inde optik nörit, %20,4'ünde duyusal yakınmalar, %6,1 vertigo, %4,1 diplopi bulunmuştur. Hastaların (6 kişi) %12,2'sinde ilk MS atağı çoklu nörolojik semptomlarla ortaya çıkmıştır. İlk atak klinik fenotipleri ile SPMS'de hastalığın progresyon evresine geçiş süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,189). İlk atak/semptom klinik fenotipleri ile ilgili ayrıntılı sonuçlar Tablo 11 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların İlk Atak/Semptom Klinik Fenotipleri

	n:49 (%)
Parezi	14 (28,6)
Optik nörit	13 (26,5)
Hipoestezi/parestezi	10 (20,4)
Vertigo	3 (6,1)
Diplopi	2 (4,1)
Birden çok semptom	6 (12,2)
Diğer	1 (2)

n: sayı



Şekil 1. Hastaların İlk Atak/Semptom Klinik Fenotipleri

Çalışmada incelenen ve verilerine ulaşılabilen 20 hastanın 16'sında IgG indeksi 0,6 üzerindedir. On beş hastada tip 2 paterninde OKB pozitifliği var iken, birinde tip 3 paterninde OKB pozitifliği saptanmış, 4 hastada ise OKB negatif bulunmuştur. Diğer hastaların verilerine ulaşılamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. BOS OKB Pozitiflik Paterni ve IgG İndeks İncelemeleri

	n (%)
IgG indeks	
< 0,6	4 (20)
> 0,6	16 (80)
OKB pozitiflik paterni	
Tip 1 (negatif)	4 (20)
Tip 2	15 (75)
Tip 3	1 (5)

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

Hastaların %22,4'ünde MS'ye en sık eşlik eden hastalığın anksiyete/depresyon, %22,4'ünde ise birden çok ek hastalık olduğu bulunmuştur. Birden fazla hastalığı olan 11 kişi içerisinden ise 8 (%72,7) kişinin anksiyete/depresyon tanısı vardır. Hastaların %28,8'inin MS dışında bilinen bir hastalığı bulunmamaktaydı. Hastaların komorbiditeleri Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastaların Komorbiditeleri

Hastalık	n (%)
Anksiyete / Depresyon	11 (22,4)
Hipotiroidi	2(4,1)
Lomber/servikal diskopati	2 (4,1)
Hipertansiyon	2 (4,1)
Ankilozan spondilit	2 (4,1)
Astım / Allerji	1 (2,0)
Diyabetes mellitus	1 (2,0)
Venöz yetmezlik	1 (2,0)
Koroner arter hastalığı	1 (2,0)
Dermatolojik	1 (2,0)
Birden fazla	11 (22,4)

n:sayı

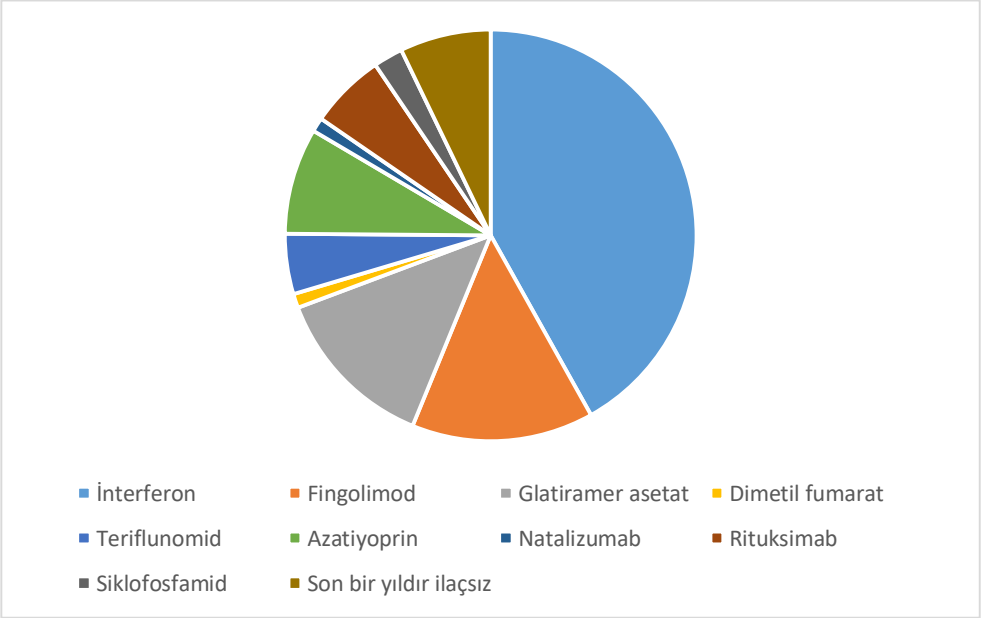
İnterferon subkütan ve intramüsküler formlarıyla birlikte okrelizumab öncesinde %41,65 ile en yüksek oranda kullanılan hastalık modifiye edici tedaviydi. PPMS tanılı 1 hasta dışında azatiyoprin tedavisi diğer tedavilerle birlikte kullanılmıştır. Okrelizumab öncesinde hiç tedavi almamış olan 6 hasta olup bunlardan 4'ü PPMS tanılı 2'si ise yüksek hastalık aktivitesi olması

nedeniyle ilk tedavi olarak okrelizumab başlanan hastalardır. Tedavide kullanılan diğer ilaçlara ait bilgiler Tablo 14'te özetlenmiştir (Şekil 2).

Tablo 14. Daha Önce Kullanılan Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

*	n (%)
İnterferon	35 (41,6)
Fingolimod	12 (14,2)
Glatiramer asetat	11 (13,0)
Dimetil fumarat	1 (1,1)
Teriflunomid	4 (4,7)
Azatiyoprin	7 (8,3)
Natalizumab	1 (1,1)
Rituksimab	5 (5,9)
Siklofosfamid	2 (2,3)
Son bir yıldır ilaçsız	6 (7,1)

n:sayı *Bir hasta birden fazla ilaç kullanmış olabilir.



Şekil 2. Daha Önce Kullanılan Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

Okrelizumab tedavisine geçişin en önemli nedeni %49 oranında yüksek hastalık aktivitesi iken diğer ilaçlara yanıtsızlık nedeniyle %32,7 ve PPMS

nedeniyle okrelizumab kullanımı ise %18,3'tür. İki hastaya (%4,08) ise yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle ilk tedavi olarak okrelizumab başlanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Okrelizumaba Geçiş Nedenleri

	n (%)
Yüksek-aktif hastalık	24 (49)
Diğer ilaçlara yanıtsızlık	16 (32,7)
PPMS	9 (18,3)

n: Sayı, PPMS: primer progresif multipl skleroz

Kadınlarda ilk atak yaş ortalaması erkeklere göre daha yüksek ve istatiksel açıdan (p=0,011) anlamlı bulunmuştur. Bazal yıllık atak sayısı ve okrelizumab başlangıç yaş ortalaması kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan (p=0,696 ve p=0,07) bu fark anlamlı değildir (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyete Göre Klinik Özellikler

Cinsiyet	**İlk Atak/Semptom Yaşı (yıl)**	**Bazal Yıllık Atak Sayısı**	**Okrelizumaba Başlangıç Yaşı (yıl)**
Kadın			
Ort±ss	36,0±9,4	3,9±4,8	47,9±10,3
Min	22	0	24
Maks	59	24	68
Erkek			
Ort±ss	28,6±8,9	3,3±2,4	42,1±9,9
Min	17	0	29
Maks	55	8	68
Toplam			
Ort±ss	33,6±9,8	3,7±4,1	46,0±10,5
Min	17	0	24
Maks	59	24	68
p	**0,011**	0,696	0,07

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

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

Okrelizumab tedavisi ile birlikte ortalama atak sayılarında bazale göre belirgin bir düşüş olmuştur. Okrelizumab öncesi hastaların %36,7'si en az 1 atak geçirmekte iken tedavinin birinci yılını tamamlamış olan hastalar değerlendirmeye alındığında hastaların %2,3 (1 kişi)'ünde atak izlenmiştir. Bu hasta, okrelizumab öncesinde fingolimod kullanan hastalardan biri olup okrelizumab tedavisinin 6. ayında ve 2.dozu henüz almadığı dönemde duysal bir atak geçirmiştir. Tedavinin ikinci yılında ise değerlendirmeye alınan 16 hastada atak izlenmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Okrelizumab Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Durumu

Süre	N	0 (%)	≥1 (%)
Bazal	49	31 (63,3)	18 (36,7)
1. Yıl	44	43 (97,7)	1 (2.3)
2. Yıl	16	16 (100)	0 (0)

Okrelizumab başlanmadan önceki 1 yılda ataksız hastaların oranı %63,3 iken okrelizumab başlandıktan sonra birinci yılda %97,7; ikinci yılda %100'dür. (Tablo 18).

Tablo 18. Okrelizumaba Tedavisi Sonrası Ataksızlık Durumu

Ataksız Yıl	Ataksız Hasta	Sayı	Yüzde
1	43	44	97,7%
2	16	16	100%

Okrelizumab tedavisi altında atak geçirme durumunun cinsiyet, VKİ, ilk atak yaşı, hastalık süresi, ilk atak klinik fenotipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS skoru, BOS OKB pozitifliği, immunglobulin G indeksi değeri, okrelizumab başlangıç yaşı, öncesinde fingolimod kullanım öyküsü gibi bazı değişkenlerle ilişkisi incelenmek istenmiş ancak atak geçiren 1 hasta olması nedeniyle istatiksel olarak değerlendirilememiştir.

Okrelizumab tedavisi öncesi ortalama EDSS puanı 5,2±1,5 iken tedavinin 1.yılında 5,1±1,7; 2.yılında ise 6,2±0,8 olarak bulunmuştur (Tablo 19). Okrelizumab tedavisi altında yıllara göre EDSS dağılımına bakıldığında (Tablo 20) EDSS puan ortalamasında yıllar içindeki artışın, ortalaması düşük olan hastaların tedavinin 1. ve 2. yılını henüz tamamlamaması ve ortalamaya katılmaması nedeniyle olduğu görülmüştür. Yıllar arasında EDSS ortalamalarında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 19. Okrelizumabın EDSS Puanı Üzerindeki Etkileri

	Adet	**Ortalama±Standart Sapma**	**p**
Bazal	49	5,2±1,5	-
1. Yıl	36	5,1±1,7	0,166
2. Yıl	10	6,2±0,8	0,046

* p değerleri ilgili yıl ile bir önceki yıl arasındaki ortalama değerleri analiz etmektedir.
EDSS: genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği

Tablo 20. Okrelizumab Tedavisi Altında Yıllara Göre EDSS Puanları

	Sayı (%)			
	0-2,5	**3-5,5**	**>5,5**	**Toplam**
Bazal	7 (14,3)	17 (34,7)	25 (51,0)	49
1. Yıl	5 (13,9)	11 (30,6)	20 (55,6)	36
2. Yıl	0 (0)	2 (20)	8 (80)	10

Okrelizumab tedavisi altında kadın ve erkekler arasında yıllara göre EDSS'de anlamlı fark izlenmemiştir. Hastaların okrelizumab başlangıç yaşı, ilk atak yaşı ve hastalık süresine göre yıllar içinde EDSS değişiminde de anlamlı farklılık bulunmamıştır. SPMS'ye geçişe kadarki hastalık süresi <5 yıl olanlarda ise daha uzun olanlar ile kıyaslandığında bazal EDSS ve okrelizumab sonrası 1. yıl EDSS arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0,042 ve p=0,027) (Tablo 21).

Tablo 21. Okrelizumab Tedavisinde EDSS Puan Ortalamaları

Ölçütler	**EDSS, Ort±SS**		
	Bazal	**1. yıl**	**2. yıl**
Cinsiyet	**n=49**	**n=36**	**n=10**
Kadın	5,27±1,67	5,12±1,92	6,67±0,52
Erkek	5,16±1,46	5,09±1,50	5,63±1,03
p	0,518	0,627	0,111
İlk Atak/Semptom Yaşı			
≤ 20	5,75±1,04	5,83±1,26	-
21-40	5,25±1,59	5,25±1,68	6,44±0,73
> 40	5±1,83	4,5±2,17	5,5±1,41
p	0,727	0,442	0,198
Okrelizumab Başlangıç Yaşı			
≤ 40	5,07±1,61	4,71±1,78	6,75±0,35
> 40	5,31±1,60	5,31±1,79	6,13±0,95
p	0,629	0,345	0,406
SPMS'ye Geçişe Kadarki Hastalık Süresi			
≤ 5	3,75±1,75	3,58±1,83	7,00±-
6-10	5,34±1,18	4,92±1,62	6,50±-
> 10	5,50±1,64	5,75±1,60	6,07±1,01
p	**0,042**	**0,027**	0,621
Hastalık Süresi			
< 10	4,7±1,72	4,27±1,97	6,75±0,35
10-19	5,54±1,33	5,61±1,34	6,07±1,02
≥ 20	5,17±2,27	5,5±2,35	6,50±-
p	0,263	0,101	0,664

ort: ortalama, ss: standart sapma, SPMS: sekonder progresif multipl skleroz, EDSS: genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği

Yıllara göre atak sayısı ve EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Birinci yılda atak geçiren 1 kişi olduğu, ikinci yılda atak geçiren hasta olmadığından ilişki analizi için p değeri bulunamamaktadır (Tablo 22).

Tablo 22. Okrelizumab Tedavisi Öncesi ve Sonrası Atak Durumu ile EDSS Puanları Arasındaki İlişki

Atak Sayısı	**EDSS (Ort±SS)**		
	Bazal	**1.yıl**	**2.yıl**
Bazal			
0	5,48±1,45	5,39±1,72	6,60±0,55
1	4,64±1,88	4,64±2,00	5,75±1,19
>1	5,38±1,38	4,83±1,53	6,50±-
p	0,261	0,515	0,391
1.yıl			
0	5,20±1,59	5,07±1,83	6,25±0,89
1	6,00±-	-	-
p	0,619	-	-
2.yıl			
0	5,47±1.40	5,50±1,49	6,25±0,89
1	-	-	-
p	-	-	-

MS alt tiplerine göre EDSS'nin yıllar içinde değişimine bakıldığında okrelizumab öncesi ve okrelizumab tedavisinden 1 yıl sonraki EDSS PMS'de RRMS'ye göre anlamlı olarak daha yüksektir. VKİ ile EDSS'nin yıllar içindeki değişimi arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Okrelizumab Tedavisinde EDSS Puan Ortalamaları-2

Ölçütler	EDSS, Ort±SS		
	Bazal	**1. yıl**	**2. yıl**
MS Alt Tipi	**n=49**	**n=36**	**n=10**
RRMS	2,72±0,90	2,31±0,92	-
PMS	5,97±0,92	5,91±0,95	6,25±0,89
p	**<0.001**	**<0.001**	-
VKİ			
< 30	5,19±1,65	5,12±1,87	6,39±0,82
≥30	5,44±1,38	5,07±1,46	5±-
p	0,666	0,949	0,147

ort: ortalama, ss: standart sapma, MS: multipl skleroz, EDSS: genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği, VKİ: vücut kitle indeksi

Birinci yılın sonunda MRG verileri tam olan hastalar değerlendirmeye alındığında %92,1; ikinci yıl sonunda MRG verileri değerlendirilen 12 hastanın ise %75'inde yeni MRG lezyonu (T2 ve/veya Gd+T1) gelişmemiştir. Toplamda 2 yıla bakıldığında ise 31 hastada lezyon gelişmemiştir (%81,6) (Tablo 24).

Tablo 24. Okrelizumab Tedavisi Sonrası Yıllık MR Görüntülemesine Göre Lezyonsuzluk

Lezyonsuz Yıl	Lezyonsuz Hasta	Sayı	Yüzde
1	35	38	%92,1
2	8	12	%75
Toplam	31	38	%81,6

Okrelizumab 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 kadın ve PMS olanlarda yeni MRG lezyonu gelişme oranı daha fazladır (Tablo 25).

Tablo 25. Okrelizumab Sonrası 1. yılda MRG Lezyonları ile İlişkili Hastalık Özellikleri

Ölçütler	Ortalama±SS			p
	Yok	Var	Toplam	
İlk Atak/Semptom Yaşı	34,91±10,06	33,67±2,08	34,82±9,66	0,833
Okrelizumab Başlangıç Yaşı	46,91±10,45	40±7,21	46,37±10,33	0,272
Hastalık Süresi (yıl)	12,29±5,16	7,67±5,86	11,92±5,28	0,149
Cinsiyet				
Kadın	25 (71,4)	2 (66,7)	27 (71,1)	1,000
Erkek	10 (28,6)	1 (33,3)	11 (28,9)	
VKİ				
<30	26 (74,3)	3 (100,0)	29 (76,3)	1,000
>=30	9 (25,7)	0 (0,0)	9 (23,7)	
MS Alt Tipi				
RRMS	7 (20,0)	1 (33,3)	8 (21,1)	0,519
PMS	28 (80,0)	2 (66,7)	30 (78,9)	
* Kategorik veriler adet (yüzde) olarak sunulmuştur.				

Hastalar tedavi aldığı süre boyunca 6 ayda bir EDSS takibi yapılmış ve özürlülük ilerlemesi açısından da değerlendirilmiştir. Tedavinin 6. ayında olan hastalarda 2. okrelizumab dozlarını aldıktan sonra yapılan değerlendirmede hastaların hiçbirinde (%0) özürlülük ilerlemesi izlenmemiştir. On ikinci ay boyunca ise 3 hastada (%8,3) 6 aylık doğrulanmış özürlülük ilerlemesi izlenmiş, tedavinin 18. ayında ise 26 hasta özürlülük ilerlemesi açısından değerlendirilmiş bir hastada (%3,84) ilerleme izlenmiştir. Yirmi dördüncü ayda değerlendirilen 10 hastadan 3'ünde (%30) özürlülük ilerlemesi izlenmiş olup bu 3 hastadan 2'si 12.ayda da özürlülük ilerlemesi göstermiş olan hastalardır. Otuzuncu ayda ise 7 hasta değerlendirilmiş ve hastalarda özürlülük ilerlemesi olmamıştır. Yıllık olarak değerlendirme yapıldığında ise 1 yıl boyunca hastaların %91,7'sinde, 2 yıl boyunca ise %70'inde özürlülük ilerlemesi olmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Okrelizumab Tedavisi Sonrası Özürlülük İlerlemesi Olmama Durumu

Ay	Özürlülük ilerlemesi olmayan hasta	Sayı	Yüzde
6 ay	49	49	%100
12 ay	33	36	%91,7
18 ay	25	26	%96,2
24 ay	7	10	%70
30 ay	7	7	%100

Özürlülük durumunun MS alt tiplerine göre daha ayrıntılı özeti Tablo 27'de gösterilmiştir. Takipte RRMS hastalarında özürlülükte artışı izlenmemekle birlikte 12.ayda 3 hastanın kliniğinde düzelme izlenmiştir. SPMS'de 12., 18. ve 24.aylarda özürlülükte artış olan hastalar varken kliniğinde düzelme olan hasta izlenmemiştir. PPMS'de 12.ayda 1 hastanın kliniğinde düzelme olmuş, 24.ayda ise 1 hastanın özürlülüğünde artış olmuştur (Tablo 27). Özürlülük artışı olan hastaların bazal EDSS puanlarının 3-5,5 ve >5,5 aralığında olduğu dikkati çekmiştir. Bazal EDSS puanı 0-2,5 aralığında olan hastalarda takipte özürlülükte artış izlenmemiştir.

Tablo 27. Okrelizumab Sonrası MS Alt Tiplerine Göre Özürlülük Durumu

	Özürlülük durumu	MS Alt Tipleri			Yüzde (%)
		RRMS (n)	SPMS (n)	PPMS (n)	
6.ay	**Değişlik yok**	11	39	9	100
	Artış var	-	-	-	-
	Düzelme var	-	-	-	-

12.ay	**Değişlik yok**	5	21	3	80,5
	Artış var	-	3	-	8,3
	Düzelme var	3	-	1	11,2
18.ay	**Değişlik yok**	5	16	4	96,2
	Artış var	-	1	-	3,8
	Düzelme var	-	-	-	-
24.ay	**Değişlik yok**	-	6	1	70
	Artış var	-	2	1	30
	Düzelme var	-	-	-	-
30.ay	**Değişlik yok**	-	6	1	100
	Artış var	-	-	-	-
	Düzelme var	-	-	-	-
n:sayı, MS: multipl skleroz, RRMS: remitting-relapsing multipl skleroz, SPMS: sekonder progresif multipl skleroz, PPMS: primer progresif multipl skleroz					

4.3. Okrelizumab Tedavisi Altında NEDA-3 Sürdürülebilirliği

Okrelizumab başlanmadan önce SPMS hastalarının %41,3'ünde atakların devam ettiği bulunmuştur. Bu nedenle RRMS ve SPMS hastalarında 6 aylık takiplerde NEDA-3 oranı hesaplanmıştır.

Okrelizumab tedavisinin 6.ayında NEDA-3'ü sağlayan hastaların oranı %81,8; 1.yılında %83,3; 2.yılında ise %72,7 olarak bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 28. Okrelizumab Tedavisi Sonrası NEDA-3 Sürdürülebilirliği

NEDA-3	Hasta Sayısı	Sayı	Yüzde
6. ay	33	27	%81,8
1. yıl	30	25	%83,3
2. yıl	11	8	%72,7

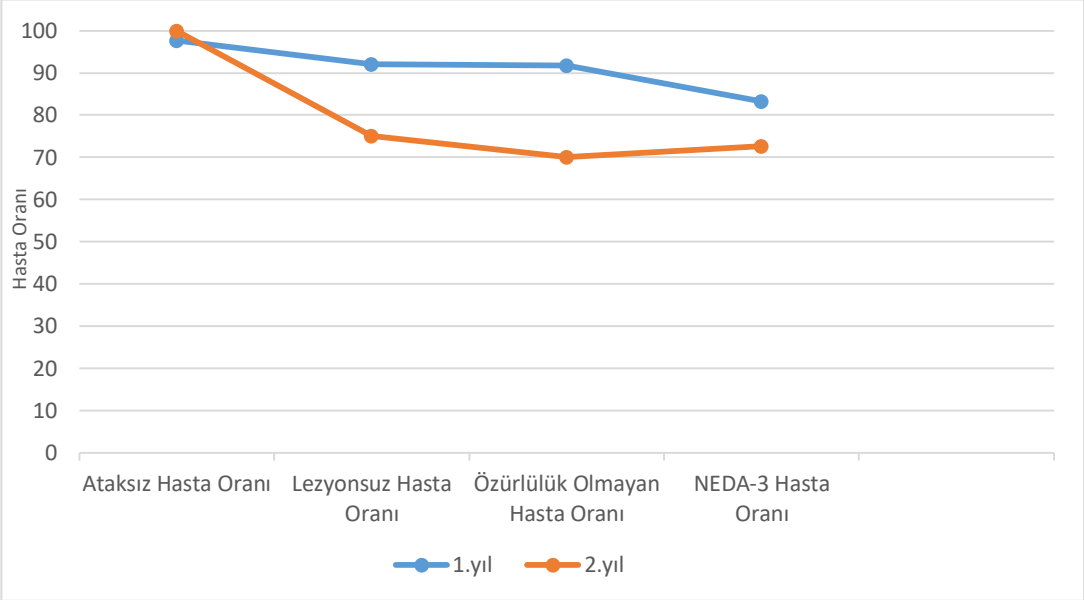
İki yıl boyunca NEDA-3'ü sürdürebilme durumunun cinsiyet, ilk atak yaşı, hastalık süresi, MS alt tipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS puanı, BOS OKB pozitifliği ve IgG indeks değeri, okrelizumab başlangıç yaşı ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalık süresinin 6. ayda anlamlı olarak NEDA-3

sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p= 0,034). Diğer özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 29).

Tablo 29. Okrelizumab Tedavisi Sonrası NEDA-3'ü Sürdürebilen Hastaların Bazı Hastalık Özellikler

Ölçümler	NEDA-3								
	6. Ay			Yıl-1			Yıl-2		
	Sağlayan (n=27)	Sağlamayan (n=6)	p	Sağlayan (n=25)	Sağlamayan (n=5)	p	Sağlayan (n=8)	Sağlamayan (n=3)	p
İlk Atak Yaşı	33,85±9,83	35,50±13,47	0,730	33,80±10,23	37,40±14,14	0,505	38,88±10,20	39,67±16,74	0,924
Hastalık Süresi (yıl)	12,96±5,86	7,33±4,23	**0,034**	13,36±5,91	7,80±4,55	0,058	13,38±4,53	10,67±2,08	**0,357**
Bazal EDSS	5,04±1,65	5,83±1,97	0,194	5,02±1,70	5,70±2,17	0,325	5,31±1,07	6,50±0,87	0,211
Okrelizumab Başlangıç Yaşı	45,85±90	43,67±17,95	0,679	46,2±10,19	46,60±18,39	0,945	51,25±10,77	48,33±16,29	0,732
Cinsiyet									
Kadın	17 (63,0)	6 (100,0)	0,145	16 (64,0)	5 (100,0)	0,286	5 (62,5)	3 (100,0)	0,491
Erkek	10 (37,0)	0 (0,0)		9 (36,0)	0 (0,0)		3 (37,5)	0 (0,0)	
MS Alt Tipi									
RRMS	7 (25,9)	1 (16,7)	1,000	7 (28,0)	1 (20,0)	1,000	1 (12,5)	0 (0,0)	1,000
SPMS	20 (74,1)	5 (83,3)		18 (72,0)	4 (80,0)		7 (87,5)	3 (100,0)	
Okrelizumab Öncesi 1 Yılda Atak Sayısı									
Atak Yok	17 (63,0)	4 (66,7)	1,000	16 (64,0)	4 (80,0)	1,000	5 (62,5)	3 (100,0)	1,000
Yılda 1 Atak	8 (29,6)	2 (33,3)		8 (32,0)	1 (20,0)		2 (25,0)	0 (0,0)	
Yılda 1'den fazla Atak	2 (7,4)	0 (0,0)		1 (4,0)	0 (0,0)		1 (12,5)	0 (0,0)	
IgG Index									
Yüksek	7 (25,9)	3 (50,0)	0,164	5 (20,0)	2 (40,0)	0,153	2 (25,0)	0 (0,0)	0,321
Normal	1 (3,7)	1 (16,7)		1 (4,0)	1 (20,0)		0 (0,0)	1 (33,3)	
OKB Pozitifliği									
Negatif	2 (7,4)	0 (0,0)	0,226	2 (8,0)	0 (0,0)	0,267	-	-	1,000
Pozitif	7 (25,9)	4 (66,7)		5 (20,0)	3 (60,0)		2 (25,0)	1 (33,3)	

Okrelizumab tedavisi altında ataksızlık, MRG'de yeni lezyonsuzluk ve özürlülük ilerlemesi göstermeyen hasta oranlarıyla birlikte NEDA-3'ü sürdürebilen hasta oranları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Okrelizumab tedavisi sonrası ataksız, MRG'de yeni lezyonsuz, özürlülük ilerlemesi olmayan hastalar ve NEDA-3 sürdürülebilirliği açısından hastalar

4.4. Okrelizumab İlişkili Yan Etkiler ve İlacı Bırakma

Okrelizumab ilk doz uygulaması sırasında hastaların %32,7'sinde yan etki izlenmiştir. Bunların hiçbiri ciddi yan etkiler olmayıp ilk 24 saat içinde olup düzelmiş ve infüzyon ilişkili reaksiyon (İİR) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 30). Takipte hastaların %8,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu, %4,1'inde ise üst solunum yolu enfeksiyonu izlenmiştir. Hepatit, koronovirus hastalığı-19, tüberküloz, neoplazm veya ölüm izlenmemiştir.

Tablo 30. Okrelizumab İlk Doz Yan Etkileri

Yan etkiler	Sayı (%)
Kaşıntı	3 (6,1)
Eritem	1 (2,0)
Boğaz irritasyonu	3 (6,1)
Flushing	1 (2,0)
Hipotansiyon	2 (4,1)
Yorgunluk	2 (4,1)
Baş ağrısı	1 (2,0)
Dizziness	1 (2,0)
Taşikardi	1 (2,0)
Bulantı	1 (2,0)
Yok	33 (67,3)

Yan etki oranı; cinsiyet, yaş ve VKİ'ne göre incelendiğinde kadınlarda, 45 yaş üstünde ve VKİ 30'un altında olanlarda yan etkinin daha fazla olduğu izlenmiş ancak istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 31).

Tablo 31. İlk Doz Yan Etki Karşılaştırmaları

	Cinsiyet		
	Kadın	**Erkek**	**p**
Yok	21 (6,.6)	12 (75)	0,426
Var	12 (36,4)	4 (25)	
	Yaş Grup		
	<= 45	**> 45**	**p**
Yok	16 (72,7)	17 (63)	0,468
Var	6 (27,3)	10 (37)	
	VKİ		
	< 30	**>= 30**	**p**
Yok	26 (65)	7 (77,8)	0,460
Var	14 (35)	2 (22,2)	
Değerler adet (yüzde) olarak verilmiştir.			

Her okrelizumab dozu öncesinde 6 ayda bir bakılan IgG'nin bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ortalamaları incelenmiştir. Zaman içerisinde IgG sayısal değer olarak

laboratuvar normal sınırlarında olsa da ortalama değerde düşüş olduğu izlenmiştir. Lenfosit ve nötrofil sayılarında ise anlamlı bir düşüş izlenmemiştir (Tablo 32).

Okrelizumab ilk doz öncesinde bakılan ölçümlerde karaciğer transaminaz yüksekliği olan 3 kişi olup bunlardan 2'si öncesinde fingolimod kullanan hastalardır. Takipte hastaların karaciğer transaminazları normale dönmüş ve okrelizumab ile karaciğer transaminaz yüksekliği olan hasta olmamıştır.

Tablo 32. IgG, lenfosit ve nötrofil sayısı ortalamaları

	Bazal	**6.ay**	**1.yıl**	**2.yıl**
IgG (N:750-1560 mg/dL)	1187,1±288,7	1158,2±295,7	1147,0±319,4	1006,6±168,4
Lenfosit sayısı (N:1260-3350/mm$^{3)}$	1603,2±648,9	1503,4±528,8	1504,8±581,9	1665,5±531,2
Nötrofil sayısı (N: 1800-6980)	4235±1379,1	4567,9±1484,7	4451,7±1329,9	3992,2±1638,1

Her okrelizumab dozu öncesinde bakılan quantiferon başlangıçta 2 kişide pozitifken takipte 1 hasta daha pozitifleşmiş, 3 hastaya izoniazid profilaksisi başlanmıştır. Okrelizumab başlamadan önce hepatit belirteçleri, anti-HIV, anti-HCV, varisella zoster virus IgG ve IgM, HSV-1 IgG ve IgM, HSV-2 IgG ve IgM, Anti-Toksoplazma IgG ve IgM, kızamık IgG ve IgM, kabakulak IgG ve IgM, Anti-Rubella IgG ve IgM, Parvovirus B-19 IgG ve IgM, EBV VCA IgG ve IgM bakılmakta ve aktif enfeksiyon riski açısından 6 ayda bir takip edilen IgM değerlerinde takiplerde pozitifleşme izlenmemiştir. Tüm hastalarda EBV VCA IgG pozitifti, HBsAg, anti-HIV ve anti-HCV antikorları ise negatifti.

Hastalardan 6 (%12,2)'sı okrelizumab tedavisini Tablo 33'de özetlenen nedenlerden dolayı bırakmıştır. Dört hasta taşınma veya başka merkez takibine

girme gibi nedenlerden dolayı takipten çıkmış ve bu hastaların takip verilerine ulaşılamamıştır. 2 hasta ise Koronavirüs hastalığı 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), salgını nedeniyle hastaneye gelmek istemediği için tedavisine kendi isteğiyle ara vermiştir. Yan etki veya gebelik planı nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır. Takip kanlarında hastalarda karaciğer transaminaz yüksekliği, lenfopeni veya nötropeni gelişmemiştir. Fırsatçı enfeksiyonlar izlenmemiştir (Tablo 33).

Tablo 33. Okrelizumab Tedavisinde Devamsızlık Yaratan Durumlar

	Sayı (%)
Devam	43 (87,8)
Takipten çıkma	4 (8,1)
Hasta kararı, uyumsuzluk	2 (4,1)
Yan etki	-
Gebelik/Gebelik planı	-
Düşük etkinlik	-
Klinisyen kararı	-

Hastalardan 5'i 2.dozdan sonra (6.aydan sonra), 1'i ise 3. dozdan sonra (1.yıldan sonra) tedaviyi bırakmıştır. Hastaların 1.yılda tedavide kalma oranı %89,7; 2.yılda tedavide kalma oranı ise %97,1 bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

MS immunopatogenezinde B hücrelerinin önemi anlaşıldıkça, B hücrelerini hedefleyen hastalık modifiye edici ilaçların kullanımı artmaktadır. CD20-pozitif B hücrelerini hedefleyen rekombinant humanize bir monoklonal IgG1 antikoru olan okrelizumab 2017'de FDA ve 2018'de ise EMA tarafından onaylanmıştır (6). Türkiye'de EDSS skoru 7 ve altında olan primer progresif MS hastalarında ve EDSS skoru 7 ve altında olan ve ataklarla seyreden RRMS ve/veya sekonder progresif MS hastalarında; en az bir yıl süre ile INF-β veya teriflunomid veya dimetil fumarat veya glatiramer asetat tedavisine yanıtsız olduğunun gösterilmiş olması halinde kullanılabilir (42). Okrelizumabın etkinliği ve güvenilirliği faz 2 ve faz 3 çalışmalarında gösterilmiştir ancak henüz yeterli sayıda gerçek yaşam verileri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, RRMS ve progresif MS (PMS) tanılı hastaların klinik ve MR görüntüleme bulguları incelenerek okrelizumabın etkin ve güvenilir olduğunu göstermek amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 33'ü kadın (%67,3), 16'sı erkek (%32,7) olmak üzere toplam 49 hasta dahil edilmiştir. OROTARIO çalışmasında OCR alan grupta hastaların %46'sı, OPERA I ve OPERA II'de %65,9 ve %65'i kadındır (102, 105). Gerçek yaşam veri çalışmalarının bazılarında OROTARIO çalışmasında olduğu gibi PMS tanılı hastalarda erkek oranı yüksek iken 128 hastanın dahil edildiği bir gerçek yaşam veri çalışmasında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi hem RRMS hem de PMS'de kadınların oranı daha fazladır (110-112). Hastalarımızın yaş ortalaması 47,4±10,4'tür. OPERA I ve OPERA II çalışmalarında ortalama yaş 37,1±9,3 ve 37,2±9,1 olup OROTARIO çalışmasında ortalama yaş ise 44,7±7,9'dur.

Hastaların okrelizumab tedavisine başlangıç yaşı ortalama 46,0±10,5 ve okrelizumab tedavisine geçiş öncesi hastalık süresi ortalama 12,3±6,0 yıldır. Literatür ile kıyaslandığında çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık süresi 12,5±5,6 (1-25 yıl) olup oldukça uzundur. OROTARIO çalışmasında 2,9±3,2 yıldır PPMS tanılı hastalar, OPERA I ve OPERA II çalışmalarında ise OCR grubunda ortalama 3,82 ± 4,8 ve 4,1± 4,9 yıldır RMS tanılı hastalar alınmıştır (102, 105). Çalışmamızda yaş ortalamasının literatüre göre yüksek olmasında hastalarımızın %87,6 (%18,4 PPMS, %59,2 SPMS)'sının progresif MS olmasının katkısı vardır. RRMS tanılı hastaların oranı ise %22,4'tür.

Çalışmada hastaların ilk atak/semptom yaşı 17 ile 59 arasında değişmekte ve ortalama literatürü destekler şekilde 33,6±9,8 yıl olup MS'nin sıklıkla 20 ile 40 yaş arasındaki genç erişkinleri etkilediği ancak ileri yaşlarda da ortaya çıkabildiği bilinmektedir (113, 114). Hastaların yaş ortalamaları ve hastalık başlangıç yaşları açısından Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalara yakın oranlar elde edilmiştir (14, 15, 19). Çalışmamızdaki ilk semptomları 59 yaşında başlayan hasta 3 yıl sonrasında PPMS tanısı almıştır.

Çalışmamızda hastaların ilk atak/semptomları sırasıyla %28,6'sında parezi, %26,5'inde optik nörit, %20,4'ünde duyusal yakınmalar, %6,1 vertigo, %4,1 diplopi ve %12,2'sinde ise çoklu nörolojik semptomlarla (diplopi, motor, duyu, vertigo, optik nörit, periferik fasyal paralizi) ortaya çıkmıştır. Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu'nun çalışmasında duyusal semptom ile başlangıç oranı %43,4, Kalincik ve arkadaşlarının çalışmasında ise %46,3'tür (79, 115). Çalışmamızda ise en sık ilk atak/semptom parezi olarak bildirilirken duysal semptomlar %20,4 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın çalışmamızda progresif

hastaların çoğunlukta olması ve hastaların duysal semptomlarını önemsemeyip bildirmemesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda ilk atak başlangıç semptomatolojisi motor, serebellar veya sfinkter disfonksiyonu olanlarda progresyon açısından kötü prognoz izlenirken duyusal semptomlar ve optik nörit ile başlangıç ise iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuştur (77, 79). Çok merkezli 15 717 MS hastasının alındığı bir çalışmaya göre ise başlangıç semptomlarının fenotipi ile SPMS'ye geçiş süresi ilişkili bulunmamıştır (116). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilk atak klinik fenotipleri ile SPMS'e geçiş süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların %22,4'ünde MS'ye en sık eşlik eden hastalığın anksiyete/depresyon olduğu bulunmuş olup literatürde de depresyon ve anksiyete bozukluğunun benzer oranlarda ve MS'ye en sık eşlik eden hastalık olduğu bildirilmiştir (117). Depresyon hastalığın varlığına bir tepki olarak ortaya çıkabilirken hastalığın kendisinin yapısal etkisinin de rolü vardır (41).

Çalışmamıza en az 2 doz okrelizumab alan hastalar dahil edilmiş olup ortalama doz sayısı 3,3±1,1 (2-6), okrelizumab sonrası hastaların takip süresi ise ortalama 18,9±7,5 (7-33 ay) aydır. İspanya'da yapılmış bir gerçek veri çalışmasında 1 doz okrelizumab alan hastalar da çalışmaya alınmış olup ortalama 3 doz (1-6) ile okrelizumab sonrası ortalama takip süresi 12 (1-32 ay) aydır (110). Ancak okrelizumab uzun etkili bir tedavi olması nedeniyle 1 doz sonrası ve 1 ay takip süresi ile elde edilen verilerin yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda 25 (%49) hastada okrelizumaba geçişin en sık nedeni yüksek aktif hastalık iken, 16 (%32,7) hastada diğer ilaçlara yanıtsızlık ve 9

(%18,3) hastada ise PPMS nedeniyle okrelizumaba geçilmiştir. Klinik atakları devam eden, MRG'de T1'de kontrast tutan veya T2'de yeni/genişleyen lezyonu olan hastalar aktif hasta olarak kabul edilir (48). Tedaviye yanıtsızlık için klinikte belirlenmiş kesin kriterler olmayıp hastaya göre karar verilmelidir. Atak sayısı, MRG aktivitesi ve özürlülük artışına göre risk belirlenerek tedavi değişimine karar verilirken kognitif fonksiyonun da değerlendirilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (118). Kognitif etkilenmenin erken dönemde KİS ve RİS'de dahi olabileceği bilinmektedir (44). KİS tanılı hastaların %20-30'unda kognitif etkilenim olup MS'ye dönüşüm açısından da bir risk faktörüdür. MS hastalarının ise %40-65'inde yaş ve hastalık süresi ile artan kognitif etkilenim olduğu tahmin edilmektedir (119-121). Kognisyonun günlük yaşam aktiviteleri, sosyal durum, meslek hayatı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır (122). Bu nedenle hasta özelinde düşünülerek, hastalık aktivitesi olmasa bile kognitif etkilenimin olması tedavi değişikliği nedeni olabilir.

Okrelizumab öncesinde hastalarımızın %41,6'sı interferon %14,2'si ise fingolimod kullanmaktaydı. İspanya'da yapılmış 2 çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde interferon ve fingolimod'un okrelizumab öncesi en sık kullanılan ilaçlardan olduğu; Almanya'da yapılmış bir gerçek veri çalışmasında ise okrelizumab öncesinde en çok kullanılan ilacın rituksimab olduğu bildirilmiştir (110-112). Rituksimab ülkemizde endikasyon dışı rapor onayı ile verilebildiğinden kullanımı daha sınırlıdır. Okrelizumab öncesinde başka bir tedavi almamış olan 6 hasta olup bunlardan 4'ü PPMS tanılı 2'si ise yüksek hastalık aktivitesi olması nedeniyle ilk tedavi olarak okrelizumab başlanan hastalardır. Bu 2 hastanın ilk atakları hemihipoestezi şeklinde ciddi özürlülüğe yol

açmayan ataklar olsa da MRG'de infratentorial, supratentorial ve spinal kordda çok sayıda MS lezyonu olması nedeniyle hastalık prognozunun kötü seyredeceği düşünüldüğünden ilk tedavi olarak okrelizumab başlanmıştır. Nitekim hastalardan bir tanesinde klinik değişiklik olmaksızın 1.yıl çekilen MRG'de serebellumda T2'de yeni gelişen bir lezyon izlenmiştir. Diğer hastanın ise 1.yıl kontrol muayenesinde EDSS'de düzelme olmuştur.

Rituksimab, okrelizumab, alemtuzumab, mitoksantron veya natalizumab gibi yüksek etkinliği olan tedavilerin ne zaman başlanması gerektiği konusunda yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında hastalar 0-2 yıllık ve 4-6 yıllık olarak ayrılarak değerlendirilmiş. Yüksek efektif tedavinin ilk 2 yılda başlandığı hastalarda özürlülük ilerlemesinin daha uzun dönemde ve daha az olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada okrelizumab tedavisi alan sadece 2 hasta olup ikisi de geç tedavi grubundadır (123). Bizim çalışmamızda hastalık süresi 0-2 yıl olan 2 kişiye, 4-6 yıl olan 3 kişiye okrelizumab başlanmış olup hasta sayısı yeterli olmadığı için istatiksel analiz yapılamamıştır. Her iki grupta da okrelizumab sonrası 1.yıl EDSS ortalamalarında bazale göre düşüş izlenmiş ancak iki grup arasında önemli bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki hastaların bugüne kadar olan atak sayısı ortalamaları 3,7±4,1 okrelizumab başlangıcından 1 yıl öncesinde atak sayısı ortalaması 1,2±0,4 olup önceki 1 yılda RRMS hastalarının %45,4'ünde, SPMS hastalarının ise %41,3'ünde en az 1 atak olmuştur. Okrelizumab sonrasında ortalama 18,9±7,5 ay olan takip süresi içinde ise sadece 1 hastada atak izlenmiştir. Ataksızlık oranı %63,3'ten %97,7'ye çıkmıştır. Tedaviyi 2 yıla tamamlayan hastalar içinde ise bu

süreçte atak izlenmemiştir. Atak geçiren 1 kişi olması nedeniyle subgrup analizi istatiksel olarak anlamlı sonuçlar vermeyeceğinden atak ile ilişkili hasta özellikleri değerlendirilememiştir. Ancak ataksızlık oranlarına bakıldığında okrelizumabın atak üzerinde etkili olduğu net bir şekilde anlaşılmaktadır. OPERA I ve OPERA II çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde 96. haftada OCR alan grupta IFN- β grubuna göre atak oranında %47 azalma olmuştur. Yaş, ırk, cinsiyet, bazal VKİ, öncesinde DMD kullanımı, bazal atak, bazal EDSS, beyin hacmi, T1'de kontrast tutulumu olan lezyona göre yapılan subgrup analizlerine bakıldığında ise <40 yaş, > 40 yaş (p=0,006), T1'de kontrast tutulumu olan ve olmayan (p<0,001) hastalarda atak oranı ile anlamlı ilişki olduğu izlenmiştir (124). OPERA çalışmasının 5 yıla uzatıldığı açık-etiketli çalışmada atak oranının 1. ve 5. yıllar arasında düşük seyrettiği, OPERA çalışmasında IFN- β kullanıp çalışmanın devamında OCR'ye geçen hastalara bakıldığında ise atak oranında hızlı bir düşüş olduğu izlenmiştir (125). Gerçek veri çalışmalarında da okrelizumabın atak üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (110-112).

Atakların yarısında kalıcı defisitler olabileceğinden atakların baskılanması özürlülük ilerlemesini durdurmak açısından önemlidir (36). Çalışmadaki atağı olan 1 kişi incelendiğinde; hastalık süresi 9 yıl, SPMS tanılı ve bu süreçte 3 kez atak geçirmiş bir erkek hasta olduğu izlenmiştir. Bu hasta okrelizumab öncesinde fingolimod kullanmakta olup okrelizumab başlangıcı sonrası 6. ayda 2.dozu henüz almadığı dönemde geçirdiği atağın fingolimod kesilmesi ilişkili hastalık aktivasyonu nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Tedavi değişimi sırasında özellikle natalizumab ve fingolimod kesilmesi sonrası rebound klinik ve MRG değişikliklerinin olabileceği bilinmektedir (126-130). Fingolimodun 2019 yılında

güncelenen prospektüsünde de ilaç kesilmesi durumunda hastalık aktivitesinde artış olabileceği belirtilmiştir (131). Patofizyolojisi tam olarak bilinmese de natalizumab ve fingolimodun lenfosit trafiğini azaltarak SSS'ne lenfosit geçişini azaltıcı etkileri, ara verilme veya kesilme durumunda gelişen rebound fenomeni için açıklayıcı olabilir (132). PPMS hasta grubunda fingolimodun etkinliğinin araştırıldığı INFORMS çalışmasında iki hastada fingolimod kesildikten 3 ve 4 ay sonrasında MS atağı geliştiği bildirilmiştir (133). Rebound riskini azaltmak amacıyla ilacın azaltılarak kesilmesi, ilaç kesildikten sonra aylık veya 3 günlük IVMP verilmesi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (134-136). Natalizumab veya fingolimoddan okrelizumaba geçişte hastalık aktivitesini inceleyen bir çalışmada; önceki tedavinin fingolimod olması, 1 yıl öncesinde atakların olması ve relapsing-remitting seyir yüksek atak oranı ile ilişkili bulunmuştur. OCR başlandıktan sonra 6 ay içinde 12 hastada klinik ve MRG aktivitesi izlenmiştir. OCR başlangıcında yüksek EDSS skoru ve yüksek lenfosit sayısı ile düşük atak olasılığının ilişkili olduğu bildirilmiştir (107). Başka bir çalışmada fingolimoddan OCR'ye geçişte 1 aylık wash-out süresi içinde atak olasılığının %35 olduğu bildirilmiş ve ataklardan kaçınmak için wash-out süresinin kısaltılması önerilmiştir (108). Bizim hastamız ise okrelizumab başlangıcında EDSS'nin 6, bazal lenfosit sayısının 1130/uL (N:1260-3350/uL) bulunmuş olmasıyla atak olasılığının yüksek riskli ilişkisi açısından literatürü desteklemektedir.

Okrelizumab tedavisi öncesi hastalarımızın ortalama EDSS puanı 5,2±1,5 olup 1.yılda ve 2.yılda ortalama EDSS'de artış izlenmiştir. Ancak okrelizumab tedavisi altında yıllara göre EDSS dağılımına bakıldığında tedavinin 2.yılına ulaşan hastaların bazal EDSS puanlarının yüksek olduğu ve ortalamanın bu

nedenle yükseldiği anlaşılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda ilacın etkinliğinin en iyi şekilde değerlendirilebileceği homojen bir hasta grubu seçilirken gerçek yaşam veri çalışmalarında hasta özellikleri daha fazla değişkenlik göstermektedir. Bu da istatiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlara neden olabilir. Okrelizumab tedavisi alan kadın ve erkekler arasında yıllara göre EDSS'de anlamlı fark izlenmemiştir. Okrelizumab başlangıç yaşı, ilk atak yaşı ve hastalık süresinin de yıllara göre EDSS değişimi ile ilişkisi izlenmemiştir. SPMS'ye geçiş süresi ile EDSS'nin yıllara göre değişiminin ilişkili olduğu bulunmuştur.

Prockl ve ark. çalışmalarında okrelizumab başlandıktan 6 ay sonra yapılan değerlendirmede RRMS hastalarında ortalama EDSS'nin 2,5 puandan 2.0 puana düştüğünü, PMS'de ise EDSS ortalamasında 0,2 puanlık bir artış olduğunu bildirmiştir (112). Bizim çalışmamızda MS alt tiplerine göre bakıldığında EDSS ortalamalarında PMS'de 6.ayda ve 1.yılda değişiklik olmamış, RRMS'de ise 6.ayda değişiklik olmayıp 1.yılda 0,4 puanlık düşüş bulunmuştur.

OPERA VE OROTARIO çalışmalarında ise klinik özürlülük artışına göre değerlendirilmiştir. OPERA çalışmalarında 12.haftada ve 24. haftada özürlülük artış riskinin OCR kullanan grupta %40 daha az, OROTARIO çalışmasında ise plaseboya göre özürlülük artış riskinin OCR grubunda 12. haftada %24, 24. Haftada ise %25 daha az olduğu bildirilmiştir (102, 105). Ayrıca OROTARIO çalışmasının post-hoc analizinde okrelizumabın PPMS hastalarında üst ekstremite fonksiyonlarındaki etkilenimi de yavaşlattığı gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda ise 49 hastanın hiçbirinde ilk 6 ayda özürlülük artışı izlenmemiştir. Atak geçiren hastamızda da EDSS değişmediği için özürlülük artışı olmamıştır.

Tedavide 12.ayı tamamlayan 36 hastamızdan 3'ünde özürlülük artışı olup özürlülük olmayan hasta oranı %91,7'dir. Hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğinin ileri yaşlarda azaldığı bilinmektedir ancak bizim çalışmamızda ve OPERA çalışmasının sub-grup analizinde bu ilişki gözlenmemiştir (76, 78, 124).

Gerçek yaşam veri çalışmalarından bizim çalışmamıza benzer şekilde özürlülükte artış ve düzelmeyi MS alt tiplerine göre inceleyen bir çalışmada 1.yılda hastaların %28,3'ünde özürlülükte düzelme, %38,4'ünde ise özürlülükte artış bildirilmiştir (110). PPMS hastalarının değerlendirildiği bir gerçek veri çalışmasında okrelizumab kullanan hastalarda özürlülüğün aynı kaldığı bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PPMS hastalarının %77,7'sinde takip süresi içinde özürlülüğün aynı kaldığı bulunmuştur.

Çalışmamızda okrelizumab sonrasında bakılan MRG incelemelerinde 1.yılda MRG'de lezyonsuzluk oranı %92,1 ve 2.yılda ise %75 bulunmuştur. Hastalarımızdan 31 (%81,6)'inde takip süresi içinde aktif MRG bulguları izlenmemiştir. Çalışmamızdaki hastalar arasında kontrastlı MRG incelemesi yapılan hastaların az sayıda olması nedeniyle T2 lezyonları ve kontrast tutulumu gösteren T1 lezyonları birlikte değerlendirilmiştir. Gerçek veri çalışmalarında MRG incelemesi yapılmış olan az sayıda çalışma olup bu çalışmalardan ikisinde hastaların sadece 1 yıllık MRG verileri değerlendirilmiştir. Hastalık süresinin kısa, bazal atak sayısı ve bazal EDSS puan ortalamalarının bizim çalışmamıza göre düşük olduğu bu iki çalışmada lezyonsuzluk oranları %93,1 ve %97,8 olarak bildirilmiştir (110, 111). OPERA I ve OPERA II çalışmalarında MRG'de T1'de kontrast tutan lezyon sayısına bakıldığında OCR alan grupta IFN-β 1a'ya göre %94 ve %95 azalma; T2'de izlenen yeni veya genişleyen lezyonlar açısından

bakıldığında ise %77 ve %83 azalma bildirilmiştir. OCR kullanan grupta T2'de yeni veya genişleyen lezyonlar çoğunlukla başlangıç ile 24. hafta arasında izlenmiş olup 24-48 ve 48-96. haftalarda yeni lezyon sayısı giderek azalmıştır (102). Okrelizumabın faz 2 ve faz 3 çalışmalarının post-hoc analizlerinin yapıldığı bir çalışmada, okrelizumabın 4.haftada MRG'de yeni lezyon oluşumunu baskılamaya başladığı 8.haftada ise klinik etkinliğin ortaya çıktığı bildirilmiştir. MS hastalarında erken ve uzun dönemde faydaları olduğu bilinen okrelizumab tedavisinin amacı hastalık aktivitesini azaltmak ve özürlülük ilerlemesine neden olabilecek aksonal hasarı engellemek için subklinik hastalık aktivitesini hızlı kontrol etmektir (139).

OROTARIO çalışmasında ise T2'de yeni veya genişleyen hiperintens lezyonların sayısında ve hacminde OCR grubunda plaseboya göre azalma olmuştur. Hem OPERA çalışmalarında hem de OROTARIO çalışmasında beyin hacmindeki azalma kontrol gruplarına göre daha az olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (102, 105). Bizim çalışmamızda beyin hacim ölçümü yapılmamıştır.

Çalışmamızda 1.yılda MRG lezyonları ile cinsiyet, ilk atak/semptom yaşı, okrelizumab başlangıç yaşı, hastalık süresi, MS alt tipleri ve VKİ ilişkisi değerlendirilmiştir. Kadınlarda ve PMS olan hastalarda yeni MRG lezyonu gelişme oranı daha fazla olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. OPERA çalışmalarının sub-grup analizinde, VKİ yüksek olan hastalarda MRG'de yeni veya genişleyen T2 lezyonu daha az görülmüş ancak yine aynı çalışmada VKİ düşük olan kişilerde özürlülük artışının az olması

sonucuyla ters düşmüştür ve sonuçların klinik olarak anlamlı sayılabilmesi için bu konuda daha fazla çalışma yapılması önerilmiştir (124).

Okrelizumab tedavisinin 6.ayında hastaların %81,8'i, 1.yılında %83,3'ü, 2.yılında ise %72,7'si NEDA-3'ü sağlamıştır. OPERA çalışmalarında her dönemde NEDA oranı IFN-β'dan yüksek olup 24.haftada en fazla olduğu bulunmuştur. Tedavinin 2.yılında NEDA oranı %48, 24-96. haftalar arasında %72 bulunmuştur. Diğer yüksek-etkin tedavilerle aynı dönemlerde kıyaslandığında okrelizumab çalışmalarında NEDA oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (140). Bizim çalışmamızda kontrastlı MRG ile değerlendirilen hasta sayısının az olması nedeniyle NEDA oranları OPERA çalışmasına göre yüksek bulunmuş olabilir. Ancak FREEDOMS çalışmalarının 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 (141). Bu nedenle çalışmamızdaki incelemelerin kontrastsız olmasının çalışmamızın sonucuna etkisi belirsiz olup bu konuda daha çok çalışma yapılması gereklidir. Ayrıca 1 yıllık takip verileri olan ve hastalarını kontrastlı MRG ile değerlendiren gerçek veri çalışmalarında da NEDA oranları OPERA çalışmalarından yüksek (%91,2 ve %94) bulunmuştur (110, 111).

İki yıl boyunca NEDA-3'ü sürdürebilme durumunun cinsiyet, ilk atak yaşı, hastalık süresi, MS alt tipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS puanı, BOS OKB pozitifliği ve IgG indeks değeri, okrelizumab başlangıç yaşı ile ilişkisine bakılmış, sadece hastalık süresinin 6. ayda anlamlı olarak NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer özellikler arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır. OPERA çalışmalarında NEDA'nın değerlendirildiği post-hoc analizde de 96.haftada NEDA'yı sağlayamayan hastalarda bazal MRG aktivitesinin yüksek olduğu ancak bazal atak sayısı, bazal EDSS, hastalık süresi ve beyin atrofisi ile ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (140). Ayrıca Fernandez-Diaz ve ark. yaptığı çalışmada da yaş, hastalık süresi, EDSS skoru, önceki HMEİ, bazal atak, bazal MRG aktivitesi ve hastaların komorbiditeleri ile NEDA arasında istatiksel olarak ilişki bulunmamıştır (110).

NEDA'yı sağlayamayan tüm hastaların prognozu kötü olmayıp atak geçirme ve/veya MRG'de yeni lezyon gelişme durumunda da hastalık uzun vadede iyi seyirli olabilir (142). Bizim çalışmamızda da atak geçiren hastamız NEDA'yı sağlamamakla birlikte atağı sırasında EDSS değişmemiş hatta takibinde özürlülüğünde düzelme izlenmiştir.

Hastalık progresyonuna veya aktivitesine ait kanıt olmaması (No Evidence of Progression or Active Disease, NEPAD) durumu; EDSS, 25-adım yürüme testi (T25FW) ile ambulasyonun değerlendirilmesi ve 9-delikli peg test (9HPT) ile üst ekstremite fonksiyonunun değerlendirilmesi ve birlikte MRG'de akut hastalık aktivitesinin yokluğuyla belirlenir. OROTARIO çalışmasının post-hoc analizinde okrelizumabın plasebo ile kıyaslandığında PPMS hastalarında NEPAD oranını artırdığı bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızın retrospektif bir çalışması olması ve tüm hastlarda rutinde 25-adım yürüme testi ile 9-delikli peg testi yapılamaması nedeniyle PPMS hastalarında NEPAD değerlendirilememiştir.

Signoriello ve ark. çalışmasında VKİ yüksek olan hastalarda CD20 baskılanmasının objektif kanıtı olan B hücre sayısında düşmenin daha az olduğu

ancak analizlerde NEDA, NEPAD, EDSS, ambulasyon ve üst ekstremite performasında diğer hastalar ile fark olmadığı bildirilmiştir (144). Bizim çalışmamızda da hastaların %18,4'ünün VKİ ≥30 olduğu bulunmuştur. Obezitesi olan hastalar ile diğerleri karşılaştırıldığında OCR sonrası EDSS ortalamalarında veya MRG incelemelerinde anlamlı fark izlenmemiştir. OCR dozunun VKİ'ne göre düzenlenmesinin dizabilite progresyonunda etkisini araştıran hasta sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

OPERA çalışmalarında ve OROTARIO çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık görülen yan etki infüzyon ilişkili reaksiyon olup (%32,7) diğer çalışmalarla benzer sıklıkta izlenmiştir (OROTARIO:%39,9; OPERA I:%30,7 ve OPERA II %37,6) (102, 105). İnfüzyon ilişkili reaksiyon, okrelizumabın intravenöz infüzyonu sırasında veya infüzyondan bir saat sonrasında ortaya çıkabilen 24 saat içinde düzelen yan etkiler olarak tanımlanır. İİR sıklıkla monoklonal antikorlar ile izlenir. Patogenezinde sitokin serbestleşmesi sendromu ve immunglobulin-E ile immunglobulin-G aracılı hipersensivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Kaşıntı, eritem, flushing, boğaz irritasyonu, ürtiker, baş ağrısı, taşikardi gibi yan etkiler dışında bazı hastalarda hipotansiyon da gelişebilir. Bu hastalarda antihipertansif kullanımı var ise 12 saat öncesinde kesilmesi önerilmektedir (145). Çalışmamızda da ilk dozda 2 hastamızda hipotansiyon gelişmiş olup semptomatik tedavi ile düzelme izlenmiştir.

OROTARIO çalışmasında infüzyon ilişkili reaksiyonlar tekrarlayan dozlarda azalmakla birlikte bizim çalışmamızda ilk doz sonrasında İİR bildiren hasta olmamıştır. Çalışmamızda ve diğer gerçek yaşam veri çalışmalarında hayati

tehlike yaratan ya da hastanede kalış süresini uzatan ciddi derecede İİR izlenmemiş ve bu nedenle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır (110-112, 146). OPERA I çalışmasında ilk dozda bronkospazm nedeniyle 1 kişi, OROTARIO çalışmasında ise hayati tehlike yaratan İİR nedeniyle 2 kişi tedaviyi bırakmıştır (102, 105). Conte ve ark. çalışmasında hastalara okrelizumab infüzyonundan önceki gece 10 mg setirizin, 75 mg ranitidin verilmiş ve bol hidrasyon yapılmıştır. Sonraki gün aynı protokol tekrar edilmiş okrelizumab infüzyonundan hemen önce de hastalara 50 mg difenhidramin ve 125 mg metilprednizolon ile 650 mg oral asetaminofen verilmiş. Bu modifiye premedikasyon ile klasik premedikasyon kıyaslandığında İİR'de %60 azalma olduğu izlenmiştir (147). Ancak hastaların COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelmek istemedikleri ve bu nedenle tedaviyi bile yarıda bırakan hastalar olduğu düşünülürse, hastaların 1 gece daha fazla hastanede kalmasının kar-zarar oranı yapılmalıdır. Başka bir gerçek veri çalışmasında hastaların %56,6'sında standart %43,4'ünde ise genişletilmiş premedikasyon protokolü uygulanmış ve iki premedikasyon protokolü arasında önemli bir farklılık izlenmemiştir (110).

Okrelizumabın infüzyon süresinin kısaltıldığı 2 çalışmada infüzyon reaksiyonlarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir. İnfüzyon süresinin yaklaşık 2 saat kadar kısaltılması hem hastaların hastanede kalma süresini kısaltacağı hem de sağlık personelinin iş yükünü azaltacağı için COVID-19 pandemi döneminde uygulanması avantajlı görünen bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda da 2 hasta COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelmek istememiş ve ilacına devam etmek istememiştir (148, 149).

Çalışmamızda kadınlarda, 45 yaş üstünde ve VKİ 30'un altında olanlarda yan etkinin daha fazla olduğu izlenmiş ancak istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Conte ve ark.'larının çalışmasında da yan etki, erkeklerde daha az ve ileri yaşta daha fazla görülmüşken bizim çalışmamızın aksine VKİ yüksek olanda ise yan etkinin daha çok olduğu izlenmiştir (147). Ancak okrelizumabın kiloya göre vücut dağılımı göz önüne alındığında VKİ düşük olan hastalarda yan etki görülme olasılığı daha anlamlıdır. Ayrıca okrelizumabın iki doz rejiminin karşılaştırıldığı faz 2 çalışmasında, 2000 mg OCR alan grupta ilaç yan etkisine bağlı olduğu düşünülen bir ölüm olması da bizim çalışmamızdaki VKİ ile yan etki oranı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (101).

OPERA VE OROTARIO çalışmalarında İİR'den sonra en sık izlenen yan etki enfeksiyon olup sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, herpes-virüs ilişkili enfeksiyonlar izlenmiştir (102, 105). OROTARIO çalışmasında plaseboya göre neoplazm (%2,3-%0,8) özellikle de meme kanseri daha sık görülmüş olup açık etiketli uzatma çalışmalarında neoplazm olan hasta sayısı epidemiyolojik sınırlar içinde kaldığından ilaç ilişkili olmadığı düşünülmüştür (150). Bizim çalışmamızda ise takip süresi içinde hastaların % 8,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu, %4,1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu izlenmiştir. Hepatit, COVID-19, tüberküloz, progresif multifokal lökoensefalopati (PML), fırsatçı enfeksiyonlar, neoplazm veya ölüm izlenmemiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen bilgilere göre okrelizumab tedavisi alan 4000 kişiden 51'inde COVID-19 bildirilmiştir. Hastaların %75'inde hastaneye yatış gerekmemiş, %20,8'inde non-invaziv mekanik ventilasyon ve %2,1'inde

invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. COVID-19 nedeniyle ölen hasta oranı ise %2,1'dir. Çeşitli HMEİ kullanan hastalardan oluşan vaka serilerinde, ilaç kullanan hastaların COVID-19 enfeksiyonu ve hastaneye yatış riskinin genel popülasyon ile benzer olduğunu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da anti-CD20 tedavilerini kullanan hastalarda diğer HMEİ kullananlara göre COVID-19 enfeksiyon riski açısından daha yüksek risk olduğu bildirilmiştir (151). Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu görülmemekle birlikte SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle fiziksel aktivitede azalma, ev izolasyonu ve fizik tedaviye devam edememe gibi nedenlerle hastalarımız dolaylı olarak olumsuz yönde etkilenmiştir.

Faz 2 ve faz 3 çalışmalarda ve gerçek yaşam veri çalışmalarında PML vakası bildirilmemiştir (83, 102, 105, 110-112). Mayıs 2017 ile Şubat 2019 arasında 8'inin natalizumab veya fingolimoddan OCR'ye geçtiği bilinen toplam 9 PML vakası bildirilmiş ancak henüz hepsi yayınlanmamıştır. PML'nin önceki ilacın devam eden etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Natalizumabtan okrelizumaba geçen ve natalizumab kullanımı sırasında JCV serolojisi pozitif olan OCR başlandıktan 43 ve 55 gün sonrasında kontrol MRG'lerde PML bulgusu fark edilen, hafif semptomları olan 2 vaka yayınlanmıştır (152).

FDA yan etki raporlama sistemi tarafından bildirilmiş okrelizumab ilişkili ciddi Babesia microti enfeksiyonu olan 6 vaka bulunmaktadır. Coban ve arkadaşları da okrelizumab gerçek veri çalışmasında 2 babesiyoz vakası bildirilmiş olup coğrafik risk faktörlerinin bu enfeksiyonu tetiklediği düşünülmektedir. Rituksimab veya diğer HMEİ ilaçlar ile ilişkisi bulunmuş pek çok babesiyoz vakası bulunmaktadır (153).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2015 kılavuzu, B hücre baskılayan ilaçlar başlanacak olan HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda profilaksi başlanmasını önerir. Profilaksi hepatit reaksiyonunu %84-87 oranında azaltmaktadır (154). Çalışmamızda okrelizumab ilk doz öncesinde ve takipte bakılan HBsAg tüm hastalarda negatif bulunmuştur.

Okrelizumab, CD20'ye özgüllüğü göz önüne alındığında, hücre aracılı bağışıklığı etkilemeden B hücresi tükenmesine neden olduğu için latent tüberküloz reaktivasyonu riski ile ilişkili değildir. OPERA I ve OPERA II ile OROTARIO çalışmalarında hastalarda tüberküloz izlenmemiştir (155). Ayrıca diğer bir anti-CD20 terapisi olan rituksimab kullanmış hastalarda tüberküloz riskini analiz eden çalışmalarda, tüberküloz açısından bir risk olmayacağı yönünde sonuçlar olsa da ülkemizde Sağlık Bakanlığı, tüberküloz görülen bir ülke olmamız dolayısı ile okrelizumab alacak hastalara latent tüberküloz taraması yapılmasını önermektedir (156). Çalışmamızda pahalı ancak daha objektif tarama testi olan quantiferon testini kullandık. Quantiferon testi, kanda salgılanan interferon gammanın ELISA tekniği ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır (157, 158). Okrelizumab öncesi ve takipte toplam 3 (%6) kişide quantiferon pozitif bulunmuş olup bu hastalara enfeksiyon hastalıkları önerileri alınarak izoniazid profilaksisi başlanmıştır.

Çalışmamızda IgG'nin bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ortalamaları incelenmiştir. Takip süresince IgG sayısal değer olarak laboratuvar normal sınırlarında olsa da ortalama değerde düşme olduğu izlenmiştir. Prockl ve arkadaşları da çalışmasında IgG seviyesinde düşme olduğunu bildirmiş ancak ciddi enfeksiyon ile IgG seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır (112). Bu çalışmada da hasta özelinde

düşünülerek yarar-risk oranına göre IgG seviyesi düşük de olsa yakın takip ile okrelizumab verilen hastalar bulunmaktadır ve bu hastaların takibinde ciddi bir enfeksiyon ile karşılaşılmamıştır.

İnterferon beta-1a ile tedavi edilen RRMS'li hastaların %32,6'sında lenfosit sayısı normalin altında bulunurken, okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda bu oran %20,7 idi. Okrelizumab ile tedavi edilen PPMS'li hastaların %26,3'ünde lenfosit sayısı normalin alt sınırının altında iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %11,7 idi. Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda lenfosit sayısındaki bu düşüşlerin çoğu, 1.derece lenfopeni (<normalin alt sınırı - 800 hücre/mm3) ve 2. derece lenfopeni (500-800 hücre/mm3) olarak rapor edilmiştir. Okrelizumab ile tedavi edilen hastaların % 1'inde 3. derece lenfopeni (200-500 hücre/mm3) bildirilmiştir ve 4. derece lenfopeni (<200 hücre/mm3) bildirilmemiştir. Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda, doğrulanmış toplam lenfosit sayısı düşüşü epizodları sırasında şiddetli enfeksiyonların oranı artmıştır. Ciddi enfeksiyonların sayısının çok düşük olması nedeniyle kesin sonuçlara varmanın mümkün olmadığı belirtilmiştir (106). Türkiye'de okrelizumab kullanımı ile ilgili ilk çalışma olan Demir ve ark.'ları çalışmasında 51 hastanınn 13'ünde tedaviden sonraki ilk gün lenfosit değerleri ölçülmüş ve tedavi öncesine kıyasla lenfosit sayısının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Ölçülen en düşük lenfosit değeri 560/mm3 iken hastaların hiçbirinde 4. derece lenfopeni tespit edilmemiştir. Başlangıçtaki lenfosit sayısı daha düşük hastalarda ilk yarı dozdan 1 gün sonra lenfosit sayısındaki azalmanın daha çok olduğu bulunmuştur. İlk ay değerlendirmesinde ise yine lenfosit sayıları başlangıca göre düşük bulunması nedeniyle okrelizumabın etkisinin çok derin bir immunsupresyon yapmadan ilk

günden başladığını ve etkisinin ilk ayda devam ettiği sonucuna ulaşılmıştır (159). Bizim çalışmamızda ise lenfosit sayıları 6 ayda bir her okrelizumab dozu öncesinde değerlendirilmiş ve lenfosit sayılarının ortalamasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İlk doz öncesinde lenfosit sayısı düşük olan 16 hasta olup bunlardan 6'sı daha önce fingolimod kullanmakta olan hastalardır. Takipte lenfosit sayısı düşük olan hastaların oranında belirgin değişiklik olmayıp en düşük lenfosit sayısı 600/mm3 bulunmuştur. Okrelizumabın lenfosit sayıları üzerindeki etkisini değerlendirmek için tedaviden sonraki gün, 2.hafta ve 1.ayda değerlendirme yapılarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ancak hastaların EDSS ortalamaları yüksek ve mobilizasyonu zor olması nedeniyle bu sıklıkta hastaneye başvurmaları zor olmaktadır.

Anti-CD20 tedavilerinde görülen nadir bir yan etki olan geç-başlangıçlı nötropeni tedavi öncesi nötrofil sayısı normal olan hastalarda tedavi başladıktan 4 hafta sonrasında nötrofil sayısında azalma olarak tanımlanır. Rituksimab tedavisi alan hastalarda insidansı %3-%27'dir (160). OPERA I ve OPERA II çalışmalarında nötropeni OCR alan grupta %14,7 iken IFN-B grubunda % 40,9; OROTARIO çalışmasında ise OCR alan grupta %13, plasebo grubunda %10 oranında bildirilmiştir. Hastaların %1'inden azında grade 3 veya 4 nötropeni izlenmiştir (106). Geç başlangıçlı nötropeninin sebebi tam olarak anlaşılmamış olup enfeksiyöz bir etyoloji, antikor-aracılı yıkım, nötrofil apopitozunun tetiklenmesi, düşük granülosit projenitör hücre rezervi ve kemik iliğinde immatür prekürsörlerin anormal lokalizasyonu gibi mekanizmalarla olabilir (161). Literatürde okrelizumab kullanan hastalarda az sayıda geç başlangıçlı nötropeni ile ilgili vaka bildirimi olup genellikle hafif enfeksiyon veya kendini sınırlayan

semptomlar ile seyretmiştir. Tedavi yaklaşımı olarak profilaktik asiklovir ve profilaktik antibiyotik başlanan vakalar olduğu gibi metilprednisolon, filgrastim ve granulosit stimüle edici faktör verilen olgular da vardır. Birkaç hafta içinde tedavi alan ya da almayan hastaların nötrofil sayısında düzelme izlenmiştir. Geç başlangıçlı nötropeni enfeksiyonlara neden olabileceğinden dikkatli olunmalı ve düzenli olarak tam kan sayımına bakılmalıdır (162-164). Çalışmamızda takiplerde nötropenisi olan hastamız olmamıştır.

Çalışmamızda yan etki, etkisizlik veya gebelik nedeniyle tedaviyi bırakan hastamız olmamakla birlikte 4 hasta takipten çıkmış ve sonrasında bilgilerine ulaşılamamıştır. 2 hasta ise COVID-19 nedeniyle hastaneye gelmek istemediği için tedaviyi kendi isteğiyle bırakmıştır. Hastaların 1.yılda tedavide kalma oranı %89,7; 2.yılda tedavide kalma oranı ise %97,1 bulunmuştur. Diğer gerçek veri çalışmalarında tedaviyi bırakma oranları bizim çalışmamıza göre çok daha düşük oranlarda (%2,9; %2,2) bildirilmiş olup bunun çalışmamızda hasta sayısının az olması ve Türkiye'deki sağlık sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (110, 111). Okrelizumab tedavisinde devamlılık ve bağımlılık ile ilgili yapılan bir çalışmada, 1.yılda okrelizumab tedavisinde kalma oranı %91,6; 18.ayda tedavide kalma oranı ise %83 olarak bildirilmiştir. Diğer intravenöz, oral veya enjeksiyon tedavileri ile kıyaslandığında okrelizumab tedavisine devam etmeyen veya ilaç değişimi yapılan hasta sayısının daha az olduğu bulunmuştur (165). Tedavinin bırakılması ve düzenli kullanılmaması MS hastalarında hem klinik hem de ekonomik sonuçlara yol açmaktadır. Burks ve ark.'ları çalışmasında oral veya enjeksiyon tedavisi başlanan 12 000 MS hastasında 1 yıl boyunca ilacına devam edenlerde

etmeyenlere kıyasla atak oranında %42, hastaneye yatış oranında %52 ve acil servise başvuru oranlarında %38 azalma olduğunu bulmuşlardır (166).

Bu çalışmada okrelizumabın RRMS ve PMS hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen okrelizumab tedavisi altındaki hastalarda hastalık özellikleri, ilacın klinik ve MR görüntüleme üzerindeki etkinliği ve güvenilirliği incelendi.

2. Okrelizumab başlangıç yaşları 24 ile 68 arasında değişen 33'ü kadın (%67,3), 16'sı erkek (%32,7) olmak üzere toplam 49 hasta çalışmaya dahil edildi ve ortalama yaş 47,4±10,4 idi.

3. Hastaların ortalama hastalık süresi 12,5±5,6 yıl, okrelizumab öncesi son bir yıldaki atak ortalaması 3,7±4,1 ve okrelizumaba geçiş öncesi EDSS puan ortalaması ise 5,2±1,5'tir.

4. Hastaların ilk atak/semptom yaşı 19 ile 59 arasında değişmekte olup ortalama 33,6±9,8 yıldır.

5. Erkek ve kadın hastalar arasında ilk MS atak yaşı, bazal atak sayısı ve okrelizumab başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

6. Okrelizumab toplam doz sayısı 2 ile 6 arasında olup ortalama 3,3±1,1'dir. Okrelizumab kullanım süresi 7 ay ile 33 ay arasında değişmekte olup ortalama 18,9±7,5 aydır

7. Hastaların ilk atak/semptomları sırasıyla %28,6'sında parezi, %26,5'inde optik nörit, %20,4'ünde duyusal yakınmalar, %6,1 vertigo, %4,1 diplopi bulunmuştur. Hastaların (6 kişi) %12,2'sinde ilk MS atağı çoklu nörolojik semptomlarla ortaya çıkmıştır.

8. Hastaların %22,4'ünde MS'ye en sık eşlik eden hastalığın anksiyete/depresyon, %22,4'ünde ise birden çok ek hastalık olduğu bulunmuştur.

9. Okrelizumab tedavisine geçişin en önemli nedeni %49 oranında yüksek hastalık aktivitesi iken diğer ilaçlara yanıtsızlık nedeniyle %32,7 ve PPMS nedeniyle okrelizumab kullanımı ise %18,3'tür. İki hastaya (%4,08) ise yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle ilk tedavi olarak okrelizumab başlanmıştır

10. Okrelizumab öncesinde hastaların %41,6'sı interferon %14,2'si fingolimod ve %13'ü glatiramer asetat kullanırken dimetil fumarat, natalizumab ve siklofosfomid kullanımı az sayıdadır. Hastaların %7,1'i okrelizumab öncesi 1 yıldır herhangi bir koruyucu ilaç kullanmamıştır.

11. Okrelizumab öncesi hastaların %36,7'si en az 1 atak geçirmekte iken tedavinin birinci yılını tamamlamış olan hastalar değerlendirmeye alındığında hastaların %2,3 (1 kişi)'ünde atak izlenmiştir. Tedavinin ikinci yılına devam eden hastalarda atak izlenmemiştir.

12. Atak geçiren hasta, okrelizumab öncesinde fingolimod kullanan hastalardan biri olup okrelizumab tedavisinin 6. ayında ve 2.dozu henüz almadığı dönemde duysal bir atak geçirmiştir.

13. Okrelizumab başlanmadan önceki 1 yılda ataksız hastaların oranı %63,3 iken okrelizumab başlandıktan sonra birinci yılda %97,7; ikinci yılda %100'dür.

14. Atak geçiren 1 kişi olması nedeniyle subgrup analizi istatiksel olarak anlamlı sonuçlar vermeyeceğinden atak ile ilişkili hasta özellikleri değerlendirilememiştir. Ancak ataksızlık oranlarına bakıldığında okrelizumabın atak üzerinde etkili olduğu net bir şekilde anlaşılmaktadır.

15. Okrelizumab tedavisi öncesi hastalarımızın ortalama EDSS puanı 5,2±1,5 olup 1. yılda ve 2. yılda ortalama EDSS'de artış izlenmiştir. Ancak okrelizumab tedavisi altında yıllara göre EDSS dağılımına bakıldığında tedavinin 2. yılına

ulaşan hastaların bazal EDSS puanlarının yüksek olduğu ve ortalamanın bu nedenle yükseldiği anlaşılmıştır.

16. Okrelizumab tedavisi altında kadın ve erkekler arasında yıllara göre EDSS'de anlamlı fark izlenmemiştir. Hastaların okrelizumab başlangıç yaşı, ilk atak yaşı ve hastalık süresine göre yıllar içinde EDSS değişiminde de anlamlı farklılık bulunmamıştır**.**

17. Okrelizumab başlandıktan sonra 6. ayda özürlülük artışı izlenmemiştir. Tedavide 12. ayı tamamlayan hastalarda özürlülük olmayan hasta oranı %91,7; 24.ayda ise %70'tir.

18. Okrelizumab tedavisinin 1. yılında MRG'de lezyonsuzluk oranı %92,1 ve 2.yılda ise %75 bulunmuştur. Hastalarımızdan 31 (%81,6)'inde takip süresi içinde aktif MRG bulguları izlenmemiştir.

19. Hastaların %18.4'ünün VKİ ≥30 olduğu bulunmuştur. Obezitesi olan hastalar ile diğerleri karşılaştırıldığında okrelizumab sonrası EDSS ortalamalarında veya MRG incelemelerinde anlamlı fark izlenmemiştir.

20. Okrelizumab tedavisinin 6.ayında hastaların %81,8'i, 1.yılında %83,3'ü, 2.yılında ise %72,7'si NEDA-3'ü sağlamıştır.

21. NEDA-3'ü 2 yıl boyunca sürdürebilme durumunun cinsiyet, ilk atak yaşı, hastalık süresi, MS alt tipi, bazal atak sayısı, bazal EDSS puanı, BOS OKB pozitifliği ve IgG indeks değeri, okrelizumab başlangıç yaşı ile ilişkisine bakılmış, sadece hastalık süresinin 6. ayda anlamlı olarak NEDA-3 sürdürülebilirliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

22. Okrelizumab ilk doz uygulaması sırasında hastaların %32,7'sinde infüzyon ilişkili reaksiyonu izlenmiş olup 24 saat içinde semptomatik tedavi ile veya kendiliğinden düzelmiştir.

23. Çalışmamızda takip süresi içinde hastaların %8,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu %4,1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu izlenmiştir. Hepatit, COVID-19, tüberküloz, PML, fırsatçı enfeksiyonlar, neoplazm veya ölüm izlenmemiştir.

24. Çalışmamızda okrelizumab ilk doz öncesinde ve takipte bakılan HBsAg tüm hastalarda negatif bulunmuştur.

25. Çalışmamızda pahalı ancak daha objektif tarama testi olan quantiferon testini kullandık. Okrelizumab öncesi ve takipte toplam 3 (%6) kişide quantiferon pozitif bulunmuş olup bu hastalara izoniazid profilaksisi başlanmıştır.

26. Çalışmamızda IgG'nin bazal, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ortalamaları incelenmiştir. Takip süresince IgG sayısal değer olarak laboratuvar normal sınırlarında olsa da ortalama değerde düşme olduğu izlenmiştir. IgG düşüklüğü olan hastaların takibinde ciddi bir enfeksiyon ile karşılaşılmamıştır.

27. Her okrelizumab dozu öncesinde 6 ayda bir bakılan lenfosit sayılarının ortalamasında takipte anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca takiplerde nötropenisi olan hastamız olmamıştır.

28. Çalışmamızda yan etki, etkisizlik veya gebelik nedeniyle tedaviyi bırakan hastamız olmamakla birlikte 4 hasta takipten çıkmış ve sonrasında bilgilerine ulaşılamamıştır. 2 hasta ise COVID-19 nedeniyle hastaneye gelmek istemediği için tedaviyi kendi isteğiyle bırakmıştır.

29. Hastaların 1.yılda tedavide kalma oranı %89,7; 2.yılda tedavide kalma oranı ise %97,1 bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, ve Zipp F. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):215-237.

2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40.

3. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. Noro Psikiyatr Ars. 2017;54(1):11-4.

4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.

5. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418773025.

6. Flynn JP, Gerriets V. Ocrelizumab. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

7. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018;141(12):3482-8.

8. Murray TJ. Multiple Sclerosis The History of a Disease. Demos medical publishing. 2005. 13-195p.

9. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2018;148:723-30.

10. Federation MSI. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis around the world; 2013. Available at: http://www.atlasofms.org. Accessed April 10, 2017.

11. 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(Pt 12):3609-17.

12. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520-32.

13. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2016;34(4):919-39.

14. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A., Güldiken B, Özkan H, Yılmaz H, ... & Siva A. (2011). Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey. Balkan Medical Journal, *28*(2).

15. Börü UT, Alp R, Sur H, & Gül L. (2006). Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology, *27*(1), 17-21.

16. Börü UT, Taşdemir M, Güler N, Ayık ED, Kumaş A, Yıldırım 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):231-5.

17. Dean G, Aksoy H, Akalin T, Middleton L, Kyriallis K. Multiple sclerosis in the Turkish- and Greek-speaking communities of Cyprus. A United Nations (UNHCR) Bicommunal Project. J Neurol Sci. 1997;145(2):163-8.
18. Alp R, İlhan AS, Plancı Y, Yapici Z, Boru UT. The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi. 2012;49(4).

19. Gökçe ŞF, Çiğdem B, Karaca SN, Bolayir A, YILDIZ ÖK, Topaktaş AS, et al. Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey. Turkish journal of medical sciences. 2019;49(1):288-94.

20. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. Lancet Neurol. 2014;13(7):700-9.

21. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuron. 2018;97(4):742-68.

22. Buzzard K, Chan WH, Kilpatrick T, Murray S. Multiple Sclerosis: Basic and Clinical. Adv Neurobiol. 2017;15:211-52.

23. Breuer J, Loser K, Mykicki N, Wiendl H, Schwab N. Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D? J Neuroimmunol. 2019;329:1-8.

24. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. Semin Neurol. 2016;36(2):103-14.

25. Mirza M. The etiology and the epidemiology of multiple sclerosis. Erciyes Medical Journal. 2002;24(1):40-7.

26. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(1):26-31.

27. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, Freedman MS, Montalbán X, ve Ascherio A; BENEFIT Study Group. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. Ann Neurol. 2017 Jul;82(1):20-29.

28. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. New England Journal of Medicine. 2016;375(24):2369-79.

29. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, Von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nature communications. 2016;7(1):1-11.

30. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. Science advances. 2017;3(7):e1700492.

31. İdiman E. Multipl Skleroz'un Immünpatogenezi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004;2:171-6.

32. Altıntaş A YS, Elmalı AD. Multipl Skleroz: patolojik özellikler. T. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji. 2013:205-23.

33. Lazibat I, Rubinić Majdak M, Županić S. Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. Acta Clin Croat. 2018;57(2):352-61.

34. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-58.

35. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sørensen PS, et al. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. Brain. 2010;133(10):2983-98.

36. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9).

37. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-36.

38. Deangelis TM, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. Handbook of clinical neurology. 2014;122:317-42.

39. Boz C. Multipl skleroz tanısı; Semptomatoloji ve güncel tanı kriterleri. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-12.

40. Panginikkod S, Rayi A, Cabrero FR, Rukmangadachar LA. Uhthoff phenomenon. StatPearls [Internet]. 2020.

41. Daroff RB. Bradley's neurology in clinical practice e-book: Elsevier Health Sciences; 2015. 1165-7p.

42. Efendi H. Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9-29p.

43. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handbook of clinical neurology. 2014;122:269-90.

44. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler. 2018;24(13):1665-80.

45. Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry. 1992;161:680-5.

46. Cook SD. Handbook of Multiple Sclerosis. 2001. (Fourth edition). 163-4p.47.

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

48. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.

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

50. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. Mult Scler. 2009;15(11):1295-302.

51. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, ve Montalban X. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology. 2010 Nov 23;75(21):1933-8.

52. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. MRI in multiple sclerosis: what is changing? Curr Opin Neurol. 2018;31(4):386-95.

53. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, ve Filippi M; PreCISe study group. 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 Oct 31;374(9700):1503-11.

54. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, ve Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006 Oct 10;67(7):1242-9.

55. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, ve Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med. 2000 Sep 28;343(13):898-904.

56. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009 Mar 3;72(9):800-5.

57. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69.

58. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, ve Lebrun C; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014 Mar 5;9(3):e90509.

59. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2007;256 Suppl 1:S5-13.

60. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. Bmj. 2004;328(7442):731.

61. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998;339(5):285-91.

62. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. Lancet. 2017;389(10076):1357-66.

63. Kleiter I, Ayzenberg I, Havla J, Lukas C, Penner IK, Stadelmann C, Linker RA. The transitional phase of multiple sclerosis: Characterization and conceptual framework. Mult Scler Relat Disord. 2020 Sep;44:102242.

64. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, ve Kalincik T. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2016;139(Pt 9):2395-405.

65. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2014;20(12):1654-7.

66. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol. 2006;5(4):343-54.

67. Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(3):736-52.

68. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Current opinion in neurology. 2018;31(6):752-9.

69. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2018;36(1):69-117.

70. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.

71. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, ve Rocca MA. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. Ann Neurol. 2020;88(3):438-52.

72. van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2017;31(3):217-36.

73. Costello FE, Burton JM. Multiple Sclerosis: Eyes on the Future. J Neuroophthalmol. 2018;38(1):81-4.

74. Ekmekci Ö. Multipl skleroz; prognoz ve belirteçler. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.41-7.

75. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(7):24.

76. 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;8:577.

77. Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. Neurol Clin. 2011;29(2):293-308.

78. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. Neurology. 2006;66(2):172-7.

79. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, ve Demirkiran M. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Neurology. 1998;51(3):765-72.

80. Ferrazzano G, Crisafulli SG, Baione V, Tartaglia M, Cortese A, ve Conte A.Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: focus on fluid and neurophysiological biomarkers. J Neurol. 2020.

81. Pasquali L, Lucchesi C, Pecori C, Metelli MR, Pellegrini S, Iudice A, Bonuccelli U. A clinical and laboratory study evaluating the profile of cytokine levels in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2015 Jan 15;278:53-9.

82. Modvig S, Degn M, Roed H, Sørensen TL, Larsson HB, ve Sellebjerg F.Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. Mult Scler. 2015;21(14):1761-70.

83. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, ve Sørensen PS. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol. 2005;12(12):939-46.

84. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(20):1430-8.

85. Siva A IN, Demirci S, Saip S. Efendi H, Kuşçu DY, editör. Multipl Sklerozda atak tedavisi. . Multipl Skleroz tanı ve tedavi kılavuzu 2018. 2018;1. Baskı.:49-55.

86. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(3):198-210.

87. Güleç B SS, Duman T eMSA. Multipl skleroz; atak ve tedavisi. Türkiye Klinikleri;. 2020;1. Baskı. : p.68-73.

88. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;76(3):294-300.
89. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, ve Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. Neurology. 2009;73(12):949-53.

90. Kammona O, Kiparissides C. Recent Advances in Antigen-Specific Immunotherapies for the Treatment of Multiple Sclerosis. Brain Sci. 2020;10(6).

91. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. Drugs. 2018;78(15):1549-66.

92. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, ve Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2014;383(9936):2213-21.

93. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, ve Zabeti A. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;379(9):846-55.

94. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, ve Pelletier J.
MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mult Scler. 2016;22(13):1719-31.

95. Connick P, De Angelis F, Parker RA, Plantone D, Doshi A, ve Chataway J . Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. BMJ Open. 2018;8(8):e021944.

96. 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;11:760.

97. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Del Giudice J, Baldassare A, ve Dummer W. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008;58(9):2652-61.

98. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2019;19(2):97-108.

99. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, Lindén O, Seymour JF, ve Mendila M. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. Ann Oncol. 2010;21(9):1870-6.

100. Sellebjerg F, Blinkenberg M, Sorensen PS. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2020;34(3):269-80.

101. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, ve Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011;378(9805):1779-87.

102. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, ve Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-34.

103. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, ve Smith CH. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009;66(4):460-71.

104. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. Expert Opin Biol Ther. 2019;19(8):829-43.

105. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, ve Wolinsky JS. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-20.

106. OCREVUS: EPAR-product information. 30-9p.

107. Signoriello E, Lus G, Bonavita S, Lanzillo R, Saccà F, ve Signori A. Switch from sequestering to anti-CD20 depleting treatment: disease activity outcomes during wash-out and in the first 6 months of ocrelizumab therapy. Mult Scler. 2021:13524585211005657.

108. Boudot de la Motte M, Louapre C, Papeix C, Depaz R, Assouad R, ve Maillart E. Challenges of switching towards anti-CD20 monoclonal antibodies in RR-MS: A monocentric study. Mult Scler Relat Disord. 2021;52:102981.

109. Ellwardt E, Ellwardt L, Bittner S, Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(4):e463.

110. Fernandez-Diaz E, Perez-Vicente JA, Villaverde-Gonzalez R, Berenguer-Ruiz L, Candeliere Merlicco A, ve Sempere AP. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in a Spanish population. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(2):385-94.

111. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, ve Palazón-Bru A. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. Front Neurol. 2020;11:592304.

112. Prockl V, Nickel FT, Utz KS, Fröhlich K, Engelhorn T, ve Huhn K. Real world application of ocrelizumab in multiple sclerosis: Single-center experience of 128 patients. J Neurol Sci. 2020;415:116973.

113. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, ve Sadeghi Bahmani D. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. J Clin Med. 2020;9(5).

114. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006;129(Pt 3):606-16.

115. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, ve Butzkueven H. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. Mult Scler. 2014;20(11):1511-22.

116. Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, ve Kalincik T. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. Mult Scler. 2020;26(1):79-90.

117. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, ve Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. Mult Scler. 2015;21(3):263-81.

118. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, ve Lapierre Y. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci. 2013;40(3):307-23.

119. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, ve Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. J Neurol Sci. 2008;267(1-2):100-6.

120. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, ve Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler. 2007;13(1):124-7.

121. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2010;16(1):62-7.

122. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, Deluca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. Neuropsychology. 2008;22(4):442-9.

123. He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, ve Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol. 2020;19(4):307-16.

124. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, ve Hauser SL. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. J Neurol. 2019;266(5):1182-93.

125. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, ve Montalban X. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. Neurology. 2020;95(13):e1854-e67.

126. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. Neurology. 2008;70(13 Pt 2):1150-1.

127. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. Arch Neurol. 2012;69(2):262-4.

128. 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.

129. Beran RG, Hegazi Y, Schwartz RS, Cordato DJ. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. Mult Scler Relat Disord. 2013;2(3):252-5.

130. Ghezzi A, Rocca MA, Baroncini D, Annovazzi P, Zaffaroni M, ve Filippi M. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in two multiple sclerosis patients. J Neurol. 2013;260(1):327-9.

131. GilenyaTM (fingolimod) fpiNPC, NJ, USA 2019.

132. Giovannoni G, Hawkes C, Waubant E, Lublin F. The 'Field Hypothesis': rebound activity after stopping disease-modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2017;15:A1-a2.

133. Davion JB, Cambron M, Duhin E, Chouraki A, Lacour A, ve Vermersch P. Two cases of relapses in primary progressive multiple sclerosis after fingolimod withdrawal. J Neurol. 2016;263(7):1361-3.

134. 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):909-13.

135. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Luetzen N, Farenkopf U, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. J Neuroimmunol. 2015;282:118-22.

136. Sánchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. Mult Scler Relat Disord. 2018;25:95-8.

137. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, ve Giovannoni G. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. Mult Scler. 2018;24(14):1862-70.

138. Daniels K, van der Nat PB, Frequin S, van der Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, et al. Real-World Results of Ocrelizumab Treatment for Primary Progressive Multiple Sclerosis. Mult Scler Int. 2020;2020:5463451.

139. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, Li DKB, Bar-Or A, ve Hartung HP. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. Neurology. 2019;93(19):e1778-e86.

140. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, ve Kappos L. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018;4(1):2055217318760642.

141. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, ve Tomic D. 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):1297-305.

142. 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):152-8.

143. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, ve Kappos L. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. Ann Neurol. 2018;84(4):527-36.

144. Signoriello E, Bonavita S, Di Pietro A, Abbadessa G, Rossi F, ve Lus G. BMI influences CD20 kinetics in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. Mult Scler Relat Disord. 2020;43:102186.

145. Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, ve Wolinsky JS. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. Mult Scler Relat Disord. 2019;30:236-43.

146. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, ve Bittner S. Ocrelizumab initiation in patients with MS: A multicenter observational study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(4).

147. Conte WL, Arndt N, Cipriani VP, Dellaria A, Javed A. Reduction in ocrelizumab-induced infusion reactions by a modified premedication protocol. Mult Scler Relat Disord. 2019;27:397-9.

148. Hartung HP. Ocrelizumab shorter infusion: Primary results from the ENSEMBLE PLUS substudy in patients with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(5).

149. Vollmer TL, Cohen JA, Alvarez E, Nair KV, Boster A, ve Moss B. Safety results of administering ocrelizumab per a shorter infusion protocol in patients with primary progressive and relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102454.

150. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, ve Hauser SL. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020;19(12):998-1009.

151. Hughes R, Whitley L, Fitovski K, Schneble HM, Muros E, ve Koendgen H. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2021;49:102725.

152. Toorop AA, van Lierop ZYG, Strijbis EEM, Teunissen CE, Petzold A, ve Killestein J. Mild progressive multifocal leukoencephalopathy after switching from natalizumab to ocrelizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(1).

153. Coban H, Germaine S, Dimaandal I, Haberli N, Padam C, Creed MA, et al. Real-world experience of ocrelizumab initiation in a diverse multiple sclerosis population. Mult Scler Relat Disord. 2021;53:103021.

154. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):221-44.e3.

155. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infect Dis. 2018;5(8):ofy174.

156. Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. Int J Health Sci (Qassim). 2017;11(2):41-4.

157. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, ve Ausina V. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2008;15(1):168-71.

158. Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2008;46(6):1935-40.

159. Demir S, Atmaca MM, Togrol RE. The First Cure Experience of A Clinic: Approach to The Patient to Start Ocrelizumab. Noro Psikiyatr Ars. 2021;58(1):52-6.

160. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. Clin Rheumatol. 2016;35(10):2457-62.

161. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):619-25.

162. Cohen BA. Late-onset neutropenia following ocrelizumab therapy for multiple sclerosis. Neurology. 2019;92(9):435-6.

163. Zanetta C, Robotti M, Nozzolillo A, Sangalli F, Liberatore G, Nobile-Orazio E, et al. Late onset absolute neutropenia associated with ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A case report and review of the literature. J Neurol Sci. 2020;409:116603.

164. Auer M, Bsteh G, Hegen H, Wurth S, Zinganell A, ve Pauli FD. Late-onset neutropenia in a multiple sclerosis patient after first dose ocrelizumab switched from rituximab. Mult Scler Relat Disord. 2020;43:102155.

165. Engmann NJ, Sheinson D, Bawa K, Ng CD, Pardo G. Persistence and adherence to ocrelizumab compared with other disease-modifying therapies for multiple sclerosis in U.S. commercial claims data. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(5):639-49.

166. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:251-60.

8. ÖZET

MS immunopatogenezinde B hücrelerinin önemi anlaşıldıkça, B hücrelerini hedefleyen hastalık modifiye edici ilaçların kullanımı artmaktadır. CD20-pozitif B hücrelerini hedefleyen rekombinant humanize bir monoklonal IgG1 antikoru olan okrelizumab 2017'de FDA, 2018'de ise EMA tarafından onaylanmıştır. Okrelizumab PPMS hastalarında onay almış ilk ilaçtır. Okrelizumabın etkinliği ve güvenilirliği faz 2 ve faz 3 çalışmalarında gösterilmiştir ancak henüz yeterli sayıda gerçek yaşam verileri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda en az 2 doz okrelizumab tedavisi alan toplam 49 RRMS ve PMS hastası retrospektif olarak incelendi. İlacın yıllık atak sayısı, MRG lezyonu, özürlülük ilerlemesi ve NEDA-3 üzerindeki etkileri araştırılmış, okrelizumaba geçiş nedenleri, yan etkiler, tedaviyi bırakma nedenleri ve tedavide kalma oranları tartışılmıştır. Kliniğimizdeki okrelizumab kullanımıyla ilgili edinilen tecrübeler aktarılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda literatür verileri ile de uyumlu şekilde okrelizumabın yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak ataklar, dizabilite ve MRG'de lezyonlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrasında 6.ayda 1 hastanın atağı olmuş sonraki takiplerde hastalarımızda atak izlenmemiştir. İlk 6 ayda hastalarda özürlülük artışı izlenmemiştir. Tedavide 12.ayı tamamlayan hastalardan özürlülük olmayan hasta oranı %91,7 iken 24.ayda %70 bulunmuştur MRG'de lezyonsuzluk oranlarına bakıldığında 1.yılda %92,1 ve 2.yılda ise %75 bulunmuştur. Okrelizumab tedavisinin 6.ayında hastaların %81,8'i, 1.yılında %83,3'ü, 2.yılında

ise %72,7'si NEDA-3'ü sağlamıştır. NEDA-3'ü 2 yıl boyunca sürdürebilen hastaların hastalık özelliklerine bakıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Okrelizumab ilk doz uygulaması sırasında hastaların %32,7'sinde infüzyon ilişkili reaksiyon izlenmiştir. Takipte hastaların % 8,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu %4,1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu izlenmiştir. Çalışmamızda yan etki, etkisizlik veya gebelik nedeniyle tedaviyi bırakan hastamız olmamakla birlikte 4 hasta takipten çıkmış, 2 hasta ise COVID-19 nedeniyle hastaneye gelmek istemediği için tedaviyi kendi isteğiyle bırakmıştır. Hastaların 1.yılda tedavide kalma oranı %89,7, 2.yılda tedavide kalma oranı ise %97,1 bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve homojen bir hasta grubu olmaması nedeniyle okrelizumab alan hastaların EDSS, NEDA-3'ü sürdürülebilirliği ile ilgili alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemediği düşünülmektedir. Sonuç olarak tek merkezli bu retrospektif çalışmada okrelizumabın hastaların çoğunluğunda klinik ve MRG bulguları üzerinde olumlu etkinliğinin olduğu ve güvenilir bir ilaç olduğu söylenebilir.

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

9. SUMMARY

As the importance of B cells in MS immunopathogenesis is understood, the use of disease-modifying drugs targeting B cells is increasing. Okrelizumab, a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody targeting CD20-positive B cells was approved by the FDA in 2017 and by the EMA in 2018. Okrelizumab is the first drug approved for PPMS patients. The efficacy and safety of ocrelizumab has been demonstrated in phase 2 and phase 3 studies, but there are not enough real-word data yet.

In our study, a total of 49 RRMS and PMS patients who received at least 2 doses of ocrelizumab were retrospectively analyzed. The effects of the drug on the annual number of attacks, MRI lesion, disability progression and NEDA-3 were investigated, and the reasons for switching to ocrelizumab, side effects, reasons for discontinuation and retention rates were discussed. The experience of the use of ocrelizumab in our clinic has been tried to be conveyed.

In our study, it was found that ocrelizumab had positive effects on attacks, disability and lesions in MRI, regardless of age and gender, in line with the literature data. After the treatment, 1 patient had a relaps in the sixth month, and then no relaps was observed in our patients in the subsequent follow-ups. No increase in disability was observed in the patients for the first 6 months. Among the patients who completed the twelfth month of treatment, the rate of patients without disability progression was 91.7%, while at the 24th month it was 70%. NEDA-3 was achieved in 81.8% of patients at 6 months, 83.3% at 1 year, and 72.7% at 2 years of ocrelizumab treatment. When the disease characteristics of the

patients who could continue NEDA-3 for 2 years were examined, no significant relationship was found.

Infusion-related reactions were observed in 32.7% of patients during the first dose of ocrelizumab. Urinary tract infection was observed in 8.2% of the patients during the follow-up, and upper respiratory tract infection was observed in 4.1% of the patients. In our study, although we did not have a patient who discontinued treatment due to side effects, ineffectiveness or pregnancy, 4 patients were out of follow-up and 2 patients left the treatment voluntarily because they did not want to come to the hospital due to COVID-19. The rate of staying in treatment in the first year was 89.7%, and the rate of staying in the treatment in the second year was 97.1%.

Due to the small number of patients and the lack of a homogeneous patient group in our study, it is thought that statistically significant results could not be obtained in the subgroup analyzes related to the sustainability of EDSS, NEDA-3 of patients receiving ocrelizumab. In conclusion, in this single-center retrospective study, it can be said that ocrelizumab has positive effects on clinical and MRI findings in the majority of patients and is a safe drug.

Keywords: Relapsing and Remitting Multiple Sclerosis, Progressive Multipl Skleroz, Ocrelizumab, Efficacy, Disability, Side Effects

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Seda Nur

Soyadı **:** Akkaya

Doğum Yeri ve Tarihi **:** Ankara / 21.05.1989

Bugüne Kadar Çalıştığı Kurumlar :

1. 1.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir (2008-2014)
2. Karaman Ermenek Devlet Hastanesi (2014-2015)
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği (2015-2016)
4. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Ankara (2016-2021)

Yabancı Dili **:** İngilizce

Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

1. Eren Y, Çomoğlu SS, Karaoğlu S, Bayındır S, Aliyeva T. Atipik Akut Dissemine Ensefalomyelit: Olgu Sunumu, Turkiye Klinikleri J Neur. 2016;11(2):64-7

2. Erdoğan T, Türksoy E, Akkaya SN, Kocer B. COVID-19 Enfeksiyonu İle Kötüleşen Longitudinal Uzanım Gösteren Transvers Miyelit Ve Tümefaktif Demiyelinizan Lezyon Birlikteliği: Olgu Sunumu Poster, 56. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2020

3. Akkaya SN, Erkoç Ataoğlu E, Başak N, Tokçaer Bora A. Nadir Görülen Bir Otozomal Resesif Ataksi Olgusu: Scar 10 Poster, Hareket Bozukluklarının Tanı ve Tedavisinde Algoritmik Yaklaşımlar Sempozyumu, 2020