



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FİNGOLİMOD TEDAVİSİ ALAN MULTİPL SKLEROZLU
HASTALARDA TOTAL LÖKOSİT, NÖTROFİL VE
LENFOSİT DÜZEYLERİNİN MENSTRUAL SIKLUS İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuba EKMEKYAPAR
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulcemel ÖZCAN**

MALATYA 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş olduğum bu dönemi henüz nöroloji ve tıp dünyası adına öğrenmem gereken ne kadar çok şey olduğunu bilerek, hem heyecanla hem de korkuyla kapatmış bulunuyorum.

Bu zorlu yolda bana yeni ufuklar açarak, kendimi hep geliştirmem, eğitmem, sürekli yenilemem gerektiğini hatırlatan, bilgi, tecrübe ve koruyuculuğu ile yol gösteren, tez serüvenimde bana rehber olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cemal ÖZCAN'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum.

Hayat enerjisi, güler yüzlülüğü, hayatı kolaylaştırıcılığı ve derin bilgisiyle en zorlandığım konularda bana ışık tutan biricik hocam Prof. Dr. Sibel ALTINAYAR'a,

Tıbbi ve insani anlamda her yerde imdadıma yetişen, kendinden emin, cesur, her daim bilimselliği ön planda tutan değerli hocam Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a,

Zarif ve sakin karakterini, çalışkanlığını, insani değerlere olan saygısını, akademisyen kişiliğini örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Özden KAMIŞLI'ya,

Nöroloji adına kendimi sürekli yenilemem gerektiğini, daima var olanın üstüne bir tuğla daha koymam gerektiğini hatırlatarak bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Suat KAMIŞLI'ya,

Çalışma fırsatı bulduğum süre boyunca güleryüzlülüğü, cana yakınlığı ile bizleri aydınlatan, her daim danışmanımız sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na,

Buralara kadar gelmem de emeği geçen Dicle Üniversitesi'nde görev yaptığım süre boyunca bana öğrettikleri ile yolumu açan saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalıştığım, tüm bu zorlu yolculukta tanışmış olmaktan gurur duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Doktorluk mesleğini seçmemi sağlayan her daim evlatları olduğum için gurur duyduğum biricik anne ve babama, sevgili kardeşlerime,

Son olarak hayatımın en doğru kararını vererek ömrüne ortak olduğum, benim tüm sevincime, üzüntüme, hastalığıma, sıkıntıma eşlik eden yaşamımın anlamı canım eşime,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Tuba EKMEKYAPAR

ÖZET

Multipl skleroz; SSS'nin demiyelinizasyon ile giden kronik inflamatuvar otoimmün hastalığıdır. Etyolojide çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimleri olduğu düşünülmektedir. Genellikle 20-40 yaş arasında bulunan genç erişkinleri etkilemektedir. Özellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir.

Fingolimod; koruyucu tedaviler içerisinde kullanıma ilk giren oral ajan olması sebebiyle dikkat çekicidir. Hücre zarında bulunan sfingozin molekülüne olan benzerliği sayesinde beyin, kardiyak, endotel hücreleri, böbrek ve karaciğer gibi birçok dokuda bulunan sfingozin 1 fosfat reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Fingolimod esas olarak lenfoid dokulardan T hücrelerinin periferik dolaşıma çıkışını engelleyerek etki etmektedir.

İlaça bağlı sık görülen yan etkiler arasında olan lenfopeninin ilaç devamında takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle 200 ml'nin altında seyreden lenfosit değerlerinde ilaca ara verilmesi yada kesilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmada fingolimod tedavisi sonrasında ilaç yan etkisi olan lenfopeninin monitörizasyonu için en uygun menstrual siklus döneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ekim 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde takipli RRMS tanısı olan 41 kadın hasta ile 33 sağlıklı kadın birey dahil edilmiştir. Her iki gruptaki bireylerden menstrual siklusun üç farklı evresinde periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Bu dönemlere ait total lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri incelenmiştir.

Bu çalışmada fingolimod tedavisi sonrası görülen lenfopeni takibinin menstrual siklusun herhangi bir döneminde yapılabileceği saptanmıştır.

SUMMARY

Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune demyelinating disease of the Central Nervous System. It is thought that there are responsible interactions of environmental and genetic factors in etiology. It seems especially young adults, between 20 and 40 years of age. Generally women in the reproductive period are three times more than men.

Fingolimod; is striking because it is the first oral agent to use in protective treatments. Through its similarity to the sphingosine molecule found in the cell membrane, it binds to sphingosine 1 phosphate receptors found in many tissues such as brain, cardiac, endothelial cells, kidney and liver.

Lymphopenia, which is a frequent side effect of pharmacological treatment, should be followed up during the medication. It is suggested, that fingolimod is discontinued between the lymphocyte counts, especially below 200 ml in blood values.

In this study, it is aimed to determine the most appropriate menstrual cycle period for the monitoring of the lymphopenia, which is the adverse effect of the drug, after fingolimod therapy.

The study was performed in Inonu University Neurology Clinic between October 2016 and December 2016. 41 female patients with RRMS and 33 healthy female individuals were included in this study. In both groups, peripheral venous blood samples were taken from individuals at different stages of the menstrual cycle. Total leukocyte, neutrophil and lymphocyte levels were examined in these periods.

As a result of this study, monitor of lymphopenia can be performed at any time during the menstrual cycle in the course of fingolimod therapy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viiix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Multipl Skleroz, Tanısı Ve Klinik Seyri:.....	5
2.1.1. Multipl Skleroz Tanısı:	6
2.1.2. Multipl Skleroz Fenotipleri:.....	11
2.1.3. Hastalığın Klinik Seyri:	14
2.2. Epidemiyoloji:	16
2.3. Genetik:.....	16
2.4. Ayırıcı Tanı.....	18
2.5. MS'nin Klinik Varyantları.....	19
2.6. Patogenez Ve Patogenezde Rol Oynayan Hücre Grupları:	20
2.6.1. T Hücreler	20
2.6.2. B Hücreler :.....	22
2.6.3. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler:	23
2.7. Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:	23
2.7.1. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar:	23
2.7.1.1. İnterferon Beta (IFN-B)	24
2.7.1.2. Glatiramer Asetat (GA)	24
2.7.2. Monoklonal Antikorlar (MAB):	25
2.7.2.1. Natalizumab:.....	25
2.7.2.2. Alemtuzumab:.....	26
2.7.2.3. Rituksimab:.....	27

2.7.2.4. Okrelizumab.....	27
2.7.3. Oral Tedaviler	28
2.7.3.1. Fingolimod:.....	28
2.7.3.1.1. Etki Mekanizması:	28
2.7.3.1.1.1. MS'te Fingolimodun Etki Mekanizması:	29
2.7.3.1.2. Fingolimod'un Klinik Kullanımı	30
2.7.3.1.3. Fingolimod'un Yan Etkileri	32
2.7.3.2. Klinik Kullanımdaki Diğer Oral Tedaviler.....	34
2.7.3.2.1. Teriflunamid :	34
2.7.3.2.2. Dimetil Fumarat:.....	35
2.8. Menstrual Siklus:	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Çalışma Düzeni:.....	39
3.3. İstatistiksel Yöntemler:	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hastaların Demografik Ve Klinik Verileri:	42
4.2. Hastaların Hematolojik Verileri:	43
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-4.1: MS ve kontrol grubu lökosit düzeyleri.....	43
Şekil-4.2: MS ve kontrol grubu nötrofil düzeyleri.....	44
Şekil-4.3: MS ve kontrol grubu nötrofil yüzdeleri.....	45
Şekil-4.4: MS ve kontrol grubu lenfosit düzeyleri.....	45
Şekil-4.5: MS ve kontrol grubu lenfosit yüzdeleri.....	46
Şekil-4.6: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lökosit düzeyleri...47	
Şekil-4.7: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu nötrofil düzeyleri. 48	
Şekil-4.8: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu nötrofil yüzdeleri. 48	
Şekil-4.9: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lenfosit düzeyleri. 49	
Şekil-4.10: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lenfosit yüzdeleri49	

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-2.1: Mekan içinde yayılımın (MİY) belirtildiği 2010 McDonald MRG Kriterleri.....	8
Tablo-2.2: Zaman içinde yayılımın (ZİY) belirtildiği 2010 McDonald MRG Kriterleri.....	8
Tablo-2.3: 2010 McDonald MS Tanı Kriterleri.....	9
Tablo-2.4: Multipl Skleroz Fenotipleri ile İlişkili Tanımlar.....	12
Tablo-4.1: Hastaların Demografik Ve Klinik Verileri.....	43
Tablo-4.2: Hastaların Hematolojik Verileri-1.....	50
Tablo-4.3: Hastaların Hematolojik Verileri-2.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADEM	: Akut dissemine ensefalomyelopati
ASH	: Antijen Sunucu Hücre
AV	: Atriyoventriküler
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CCL20	: CC-kemokin ligandı 20
CCR6	: CC-kemokin reseptörü 6
CCR7	: CC-kemokin reseptörü 7
CMV	: Sitomegalovirüs
DOE	: Deneysel Otoimmün Ensefalit
EBV	: Epstein Barr Virüs
EDSS	: Genişletilmiş Yeti Yitimi Ölçeği
Fingolimod-P	: Fingolimod-fosfat
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GA	: Glatiramer Asetat
Gd	: Gadolinyum
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HMİ	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
HSV6	: Herpes Simpleks Virüsü 6
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IFN- β	: İnterferon β
IFN- γ	: İnterferon γ
IGg	: İmmüoglobulin G
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
LFA-1	: Lökosit Fonksiyonu ilişkili antijen-1
LH	: Luteinizan Hormon
MAB	: Monoklonal Antikor
MAC-1	: Makrofaj antijeni-1

MBP	: Temel Miyelin Proteini
MİY	: Mekan İçinde Yayılım
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NEDA	: Hastalık Aktivitesine Dair Kanıt Olmaması
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
PLP	: Proteolipid Protein
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PP	: Primer İlerleyici
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PR	: İlerleyici ve Relapslarla Seyirli
PRMS	: İlerleyici ve Relapslarla Seyirli Multipl Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RR	: Relaps Ve Remisyonlarla Seyirli
RRMS	: Relaps ve Remisyonlarla Seyirli Multipl Skleroz
S1P	: Sfingozin 1 fosfat
S1P1	: Sfingozin-1-fosfat reseptörü 1
SP	: Sekonder İlerleyici
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Treg	: Regülatör T hücreler
TUMSSG	: Türkiye MS Çalışma Grubu
VCAM	: Vasküler Adezyon Molekülü
VLA4	: Alfa4-integrin
VZV	: Varisella Zoster Virüsü
ZİY	: Zaman İçinde Yayılım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), öncelikle genç erişkinleri etkileyenmerkezi sinir sisteminin(MSS)inflamatuvar,demiyelinizan ve aksonal dejenerasyonu ile seyreden kronikotoimmün bir hastalıdır.20-40 yaş arasında sıklığı artan bu hastalık; özellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda erkeklere kıyasla 3 kat daha sık görülür.Hastalığın tanımlananbirçok klinik alt tipi mevcuttur. Bu alt tipleri içinde %80 oranındarelaps ve remisyonlarla seyreden multipl skleroz (RRMS) hastalığın en büyük bölümünü oluşturmaktadır. RRMS'li hastaların %50'si de 10-15 yıl içinde sekonder progresif MS formuna (SPMS)dönüşmektedir. Geriye kalan %15'inde ise başlangıçtan itibaren ilerleyici bir klinik gösteren primer progresif multipl skleroz (PPMS) formu görülmektedir (1,2).

Multipl skleroz hastalığının tedavisinde 1980'de interferon beta geninin klonlanması sonrasında büyük gelişmeler yaşanmıştır. 1993 yılında interferonlar, 1996 yılında ise glatiramer asetat Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) onayı almıştır. Ancak bu moleküllerin sadece parenteral yolla uygulanabilmesi, uygulama zorlukları ve sık görülen enjeksiyon yeri reaksiyonları başka tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. 2010 yılından itibaren RRMS hastalarının tedavisinde ilk oral ürün olan fingolimod

FDA onayı almıştır.2011 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı onayından sonra Türkiye’de de kullanıma başlanmıştır. Özellikle immünmodülatuvar tedaviye rağmen sık atak geçirmeye devam eden ve MR (manyetik rezonans) görüntülemelerinde aktif lezyon yükü fazla olan, yılda 2 veya daha fazla atak geçiren RRMS hasta gruplarında tercih edilir hale gelmiştir.

Fingolimod yada diğer bir ismiyle FTY720; sfingozin 1 fosfat reseptör agonistidir.Sfingozin-1-fosfat (S1P) hücre membranının yapısında bulunan,inflamasyon ve onarımda önemli rol oynayan doğal bir biyoaktif sfingolipiddir. S1P aracılı sinyaller;hücre migrasyonu, trombosit agregasyonu, sitokinlerin düzenlenmesi, endotelial hücre kemotaksisi, anjiyogenez, tümör hücrelerinin invazyonu ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi birçok hücrel cevap üzerine etki göstermektedir.Fingolimod; in vivo ortamda sfingozin kinaz enzimi ile fosforile olarak aktif metaboliti olan fingolimod-fosfata dönüşür. Fingolimod-fosfat; S1P reseptörlerinden özellikle 1 olmak üzere 3, 4 ve 5’e bağlanarak etki gösterir (1,3). Bu molekül S1P1 (sfingozin-1-fosfat reseptörü 1) reseptörlerine bağlanarak, reseptörü irreversibl olarak membran üzerinden kaldırır.

S1P1 reseptörü birçok dokuda eksprese olmakla birlikte özellikle etkinliğini T lenfositler üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Fingolimod-fosfat (Fingolimod-P) molekülünün T lenfositler üzerindeki bu S1P1 reseptörlerine bağlanması sonucu reseptör sayısında azalma olmaktadır. Böylece T lenfositlerin lenfoid dokulardan periferik kana geçişi engellenmektedir. Sonuç olarak vücuttaki total T lenfosit sayısını etkilemeden periferik kanda belirgin bir lenfopeni tablosu oluşturmaktadır. Kappos ve arkadaşlarının 2010 yılında 1272 hastanın dahil edildiği FREEDOMS çalışmasında 0,5 mg ve 1,25 mg dozlarındaki fingolimod ile plasebo karşılaştırıldığında, ilacın her iki dozunun plaseboya göre üstün olduğu ancak tedavi doz farklılıklarının bakılan tüm parametreler üzerine anlamlı istatistiksel fark yaratmadığı ortaya çıkmıştır. Yine bu çalışmada fingolimod 0,5 mg tablet alan hastaların ilk ay sonundaki periferik kan lenfosit düzeylerinde %73’lük bir azalma olduğu görülmüştür.Tedavi süresince de bu lenfosit düşüklüğü stabil bir şekilde devam etmektedir (4). Edinsel bağışıklık hücrelerindeki bu azalmanın yanısıra doğal bağışıklık hücrelerinden olan nötrofil, monosit ve makrofajların da fingolimod tedavisi ile azaldığı tespit edilmiştir (1).

MS; kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir ve bu oran giderek artmaktadır. Sıklıkla genç erişkinlerde ilk belirtileri başlayan hastalık semptomlarının kadın hastalarda menstrual siklus ve gebelik dönemlerinde farklı şekillerde seyrettiği ve bu nedenle tedavi planında değişiklikler yapılması gerektiği belirtilmiştir. Menstrualsiklusun farklı fazlarında immün mekanizmalar ve seks steroid hormonları arasındaki etkileşimler sonucunda, immün hücre dağılımının değiştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda menstruasyon süresince değişik fazlarda lenfosit yüzdelerinin anlamlı olarak değiştiği tespit edilmiştir.

Literatürde fingolimod tedavisi alan RRMS hastalarının total lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeyleri üzerine menstrual siklusun etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Menstrual siklus; mens kanamasının başladığı ilk güne göre, 2-3. günlerine menstrual faz, 8-10. günlerine proliferatif faz ve 20-21. günlerine ise sekretuar faz olmak üzere 3 farklı döneme ayrılmıştır. Sağlıklı bireyler üzerine menstrual siklusun farklı evrelerinde total lökosit, lenfosit ve nötrofil değişimini araştıran ise oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda menstrual ve sekretuar fazlar ile proliferatif faz karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince total lökosit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür(5). Ayrıca menstrual siklusun diğer fazları ile karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince de lenfosit yüzdesinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir(6).

Bu çalışmada fingolimod tedavisi alan RRMS hastalarında, ilaca bağlı gelişen lenfosit düzeylerindeki değişikliğe menstrual siklusun etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca lenfosit düzeylerinin menstrual siklusla olan ilişkisinin sağlıklı bireylerdeki değişimi de bu çalışma ile tekrar gözden geçirilmiştir. Böylece menstrual siklusun hem sağlıklı hemde RRMS tanılı kadın hastalardaki kan total lökosit, lenfosit ve nötrofil düzeyleri üzerine etkileri incelenerek, kendi içlerinde ve birbiri arasındaki değişimleri araştırılmıştır. Özellikle fingolimod tedavisi alan hastalarda tedavi devamı ve takibinde kullanılan lenfosit düzeylerindeki değişimler tespit edilerek, RRMS hastalarındaki lenfosit monitörizasyonu için en uygun dönemin saptanması esas amaç olarak belirlenmiştir.

Bu amaçla, fingolimod tedavisi alan kadın MS hastalarından menstrual siklusun 3 farklı döneminde periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Total lökosit, lenfosit ve

nötrofil düzeyleri ile yüzde oranlarının farklı fazlardaki değişim ve kontrol grubuyla arasında olan farklılık araştırılmıştır. Elde edilen verilerle; ilaç etkinliği, devamlılığı ve yan etkisi açısından takipte bize yol gösterecek en anlamlı dönem saptanmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz, Tanısı Ve Klinik Seyri:

Multipl skleroz; merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyon ile seyreden, ileri dönemde de aksonal dejenerasyonuneklendiği kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıdır.

Multipl skleroz hastalığının ayrıntılı klinik ve patolojik özellikleriyaklaşık 150 yılı aşkın bir süredir araştırılmaktadır. 1838 yılında Carswell, patolojik anatomi atlasında bir MS olgusuna yer vermiştir. Sonraları Cruveilheir klinik olgu sunumları ile MS'nin tüm patolojik tanımını kitabında basmıştır. Özellikle 1866 yılında Vulpian yaptığı otopsi örneklerinde gördüğü bupatolojik tabloya "sclerose en plaque"adını önermiştir. Jean Martin Charcot ise MS'nin farklı ve özgün bir tablo olduğu konusuna vurgu yapmıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik özelliklerini ve histolojik yapısını tanımlamış ve inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir.

Demiyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda diğer bir önemli adım ise, 1935'te "deneysel allerjik ensefalomyelit"ın Riverstarafından tanımlanmasıdır.Bu çalışmayı takip eden yıllar içinde; mikroskop ve doku boyalarındaki gelişmeler ilenörögörüntüleme, immünoloji ve diğer temel bilim alanlarındaki çalışmalar değişik

tiplerde demiyelinizan ve dismiyelinizan hastalıkların tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (7,8,9,10).

Dünyada yaklaşık 2-2,5 milyon multipl skleroz hastası olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın prevalansı coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte tüm dünya için görülme sıklığı ortalama 3/10.000 olarak kabul edilmektedir (11). Multipl skleroz genç erişkin yaş grubundaki bireylerin travmadan sonraki en önemli özür lülük nedenidir(7,8). Hastalık kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir.

MS'nin seyri ve prognozu karmaşık bir süreçtir. Hastaların büyük bir kısmı atak ve remisyonlarla giden bir seyir izlerken, bazıları başlangıçtan itibaren progresif seyretmektedir(2,11,12). Bu hastaların yaklaşık dörtte biri ise 20 yıl sonunda destekle yürür hale gelmektedir(13).

2.1.1. Multipl Skleroz Tanısı:

Multipl skleroz; esasen klinik bir tanı olup kesin tanıyı gösterecek bir test yöntemi bulunmamaktadır. Ayrıca kliniğinin çeşitlilik göstermesi tanıyı koyarken zorluklara yol açmaktadır. Tanı için özellikle hastalığın zaman ve mekan içindeki yayılımının gösterilmesi önemlidir. Tanı koyarken öncelikle hastalardan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve detaylı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Anamnez ve nörolojik muayene bulgularına ek olarak beyin ve omurilik manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, uyarılmış potansiyeller gibi tetkiklerden de yararlanılabilir.

Multipl skleroz'da görülen klinik bulguları 3 grup halinde sınıflandırmak mümkündür. Birincil belirtiler; parezi, spastisite, duyu sal bozukluklar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane-barsak sorunları, yorgunluk, cinsel ve bilişsel işlev bozukluklarıdır. İkincil belirtiler; birincil belirtilerin komplikasyonları olan eklem kontraktürleri, idrar yolu infeksiyonları, megakolon, bası yaraları, azalmış kemik kalsifikasyonu ve kas atrofileridir. Üçüncül belirtiler ise; kronik bir hastalık olması nedeniyle hastalığa eşlik eden psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlardır(2,14).

MS'de görülen birçok bulgu ve belirti hastalık açısından oldukça spesifiktir. Bu yüzden sık ve nadir görülen belirtilerin bilinmesi ayırıcı tanı açısından kolaylık

sağlamaktadır. Baş ve boynun öne doğru eğdirilmesiyle oluşan elektrik çarpma hissi olan Lhermitte fenomeni, tek taraflı ağrılı görme kaybı, fokal pareteziler, çift ve bulanık görme, belirli bir seviyeye uyan motor kayıp veya pareteziler, bağırsak ve mesane işlev bozukluğu, ateş yüksekliği ile bu belirtilerin şiddetlenmesi demiyelinizan bir olay olan MS tanısı açısından haberciolabilir. Isı duyarlılığı muhtemelen demiyelinizan hastalıkların bir bulgusu olan ileti bloğu ile ilişkilidir, ısı yükselmesiyle demiyelinize aksonlardaki iletim yavaşlaması daha da belirgin hale gelmektedir (7).

MS hastalarında birincil belirtilerinden herhangi birinin veya birkaçının en az 24 saat süre ile devam etmesi durumunda ataktan bahsetmek mümkündür. Özellikle bu atak dönemlerinde ateş, infeksiyon gibi psödoatağı (yalancı atak) taklik edebilecek durumların olmaması gerekmektedir. İki atak arasında ise en az bir ay gibi bir süre olmalıdır. Ataklar;24 saatten başlayıp 1 haftaya kadar değişen bir süre boyunca devam edebilir. 6 aydan daha uzun bir süredir atak olmaksızın yavaş bir progresyon devam ettiğinde, BOS'da IgG indeksi, uyarılmış potansiyeller gibi diğer tanı yöntemlerine başvurmak gerekebilir (15,16).

MS tanı kriterleri üzerine son 50 yıldır yoğun çalışmalar devam etmektedir (17,18).Schumacher ve arkadaşları1965 yılında klinik değerlendirmeye dayalı ilk kriterleri belirlemişlerdir (17). MS tanısında klinik belirtilere ek olarak diğer tanı yöntemlerinden uyarılmış potansiyel incelemeleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BOS belirteçlerini de ekleyenPoser ve arkadaşları da 1983 yılında kriterleri yeniden düzenlemişlerdir.Bu çalışma ile özellikle mekan ve zamandaki yayılım daha net bir şekilde gösterilmiştir (11). 2001 yılında MR görüntülemelerinin klinik öneminin anlaşılmasıyla Amerika Ulusal Multipl Skleroz Derneği ve Uluslararası MS Federasyonları Derneği'nin toplantısında McDonald Kriterleri belirlenmiştir. McDonald tanı ölçütleri SSS (santral sinir sistemi) içerisindeki MRG lezyonlarını kullanarak oluşturulan ilk tanı ölçütü olması sebebiyle önemlidir (13).McDonald kriterleri 2005 ve 2011 yıllarında Polman ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (2,19).

Multipl skleroz tanısı koyarken; 2010 McDonald kriterlerinde belirtilen zaman ve mekan içinde yayılımın gösterilmesi ve olası tanıların dışlanması gerekmektedir (18).Bu kriterlerde; mekan içinde yayılımın gösterilmesinde MR T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve spinal kord bölgelerinden en az ikisinde lezyon varlığı olması gereklidir (**Tablo 2.1**).

Tablo 2.1. Mekan içinde yayılımın (MİY) belirtildiği 2010 McDonald MRG Kriterleri

MİY, MSS'nin aşağıdaki 4 bölgesinin en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyon^a varlığı ile gösterilir:

- periventriküler,
- jukstakortikal,
- infratentoriyal,
- spinal kord^b

^aMİY için gadolinyum tutan lezyon varlığı gerekli değildir.

^bHastanın beyin sapı veya spinal kord sendromu varsa, bu bölgelerdekisemptomatik lezyonlar lezyon sayısına dahil edilmez.

Aynı kriterlerde zaman içinde yayılım için; bazal MR görüntülemeleri (MRG) ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 ve/veya gadolinyum (Gd) tutan lezyonun/lezyonların varlığı ya da herhangi bir zamanda gadolinyum tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonların varlığı gerekmektedir (**Tablo 2.2**).

Tablo 2.2. Zaman içinde yayılımın (ZİY) belirtildiği 2010 McDonald MRG Kriterleri

ZİY aşağıdaki gibi gösterilir:

1. Takipte, zamandan bağımsız olarak bazal MRG ile karşılaştırıldığında yeni ortaya çıkan T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar)
 2. Herhangi bir zamanda gadolinyum tutan ve tutmayanlezyonların birlikte bulunması
-

McDonald 2010 MS Tanı Kriterleri **Tablo 2.3**'de belirtilmiştir. Primer progresif MS tanısına McDonald 2010 kriterlerinde ayrıca yer verilmiştir.Bu grup hastalarda tanı için en az 1 yıllık ilerlemeye ek olarak hastalık öyküsünün varlığı ve/veya bir yıl süresince izlemi gerekmektedir. Ayrıca MS tanısı koyarken gerekli olan beyin ve spinal MRG'de zaman ve mekan içinde yayılıma işaret eden lezyonların ve pozitif BOS

bulgularından (oligoklonal bant varlığı, artmış IgG (immünoglobulin G) indeksi) oluşan 3 kriterden en az 2 tanesinin varlığı ile desteklenmelidir.

Tablo2.3. 2010 McDonald MS Tanı Kriterleri

Klinik Prezantasyon	MS tanısı için gerekli ek bilgiler
≥ 2 atak ^a ; objektif lezyonun varlığı, geçmiş bir atağı düşündürebilecek 1 lezyon ve bununla ilgili klinik bulgular	Gerekli değildir
≥ 2 atak ^a ; objektif 1 lezyonun varlığı	Mekan içinde yayılımın (MİY) anlaşılması için: <ul style="list-style-type: none">• MS için tipik 4 MSS bölgesinin 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord) ≥ 1 T2 lezyonu; veya• Başka bir MSS bölgesini lokalize eden bir klinik atağın daha olmasını beklemek
1 atak ^a objektif ≥ 2 lezyonun varlığı	Zaman içinde yayılımın (ZİY) anlaşılması için: <ul style="list-style-type: none">• Eşzamanlı gadolinyum tutan asemptomatik lezyon varlığı ve herhangi bir zamanda gadolinyum tutmayan lezyonlar veya• Referans alınan bazal görüntülemenin zamanından bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni bir T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar) varlığı; veya• Yeni bir klinik atağı beklemek
1 atak ^a ; objektif lezyonun varlığı (klinik izole sendrom)	Mekan ve zaman içinde yayılımın anlaşılması için: MİY için: <ul style="list-style-type: none">• MS için tipik 4 MSS bölgesinin 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord) ≥ 1 T2 lezyonu veya• Başka bir SSS bölgesini lokalize eden bir klinik atağın daha olmasını beklemek ZİY için: <ul style="list-style-type: none">• Eşzamanlı gadolinyum tutan asemptomatik lezyon varlığı ve herhangi bir zamanda gadolinyum tutmayan lezyonlar veya• Referans alınan bazal görüntülemenin zamanından

	bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni bir T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar) varlığı; veya
	• Yeni bir klinik atağı beklemek
MS'i düşündüren sinsi nörolojik ilerleme (PPMS)	Hastalıkta 1 yıllık ilerlemeye ek olarak (retrospektif veya prospektif olarak) aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin varlığı: 1. Beyinde MİY'i kanıtlayacak MS için tipik (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial) bölgede ≥ 1 T2 lezyon 2. Spinal kordda MİY'i kanıtlayacak ≥ 2 T2 spinal kord lezyonu 3. Pozitif BOS (izoelektrik fokuslama ile gösterilen oligoklonal bant varlığı ve/veya artmış IgG indeksi)
	Kriterler karşılanıyor ve kliniği açıklayacak başka bir tanı düşünülmüyorsa MS tanısı konur. Şüphe var ve kriterler tam olarak karşılanmıyorsa tanı Olası MS'dir. Klinik değerlendirme süresince tanıyı MS'den daha iyi açıklayabilecek bir tanı düşünülürse tanı MS değildir.
	^a Atak (alevlenme) tanımı: Ateş veya enfeksiyon olmaksızın hastanın belirttiği veya objektif olarak gözlenen, MSS'de akut inflamatuvar demiyelinizan bir durumu düşündüren, o anda veya geçmişe ait en az 24 saat süren olay
	Bu tablo "Polman CH, Reingold SC, Banwell B, ve arkadaşları. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology 2011;69:292-302"den uyarlanmıştır (18).

2.1.2. Multipl Skleroz Fenotipleri:

Multipl skleroz; heterojen belirtilerin olduğu, birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın bu heterojen özelliği nedeniyle zaman içinde birçok fenotipi belirlenmiş, bazı fenotipler ise zamanla kullanılabilirliğini kaybetmiştir. Hastalık alt tipinin belirlenmesi; birbirinden farklı prognoz ve tedavi planını ön görmemizde yardımcı olmaktadır. MS zaman içinde değişim gösteren bir hastalık olup, ilk değerlendirmede düşünölen fenotip sonrasında başka bir tipe dönüşebilmektedir.

MS'in başlıca 4 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar;relaps ve remisyonlarla seyirli (RR),primer ilerleyici (PP), sekonder ilerleyici (SP), ilerleyici ve relapslarla seyirli (PR) MS şeklindedir(20). Bu sınıflama 2011 yılında Avrupa MS Tedavi ve Araştırmaları Komitesi tarafından; klinik, görüntöleme özellikleri ve biyobelirteçlerdeki gelişmeler ışığında oluşturulmuştur. Son olarak bu yeni sınıflamaya klinik izole sendrom (KİS) ve radyolojik izole sendrom (RİS) alt tipleri eklenmiş ve daha önceden kullanılan nörolojik defisitlerin geri dönüşümsüz olduğu PRMS (progresif relapsing MS) alt tipi ise sınıflamadan çıkarılmıştır.

2013 yılında yapılan son sınıflandırmalara göre; hastalık aktivite ve progresyon durumuna göre MS fenotipinin belirlenmesi görüşü belirtilmiştir (21)(**Tablo 2.4**).Aktif MS; özellikle son 1 yıl içerisinde en az bir klinik atak ya da MR görüntölemelerinde yeni bir gadolinyum tutan lezyon veya T2A görüntülerinde yeni veya boyutu artmış lezyonun varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalık takip süresinin belirlenmesinde hastalık alt tipinin ve aktivite durumunun önemi büyüktür. Ataklarla seyreden formlarda 3, 6 yada 12 ay aralıklarla MR görüntöleme yapılmasının, hastalık aktivitesinin kontrolü için gerekli olduğu, kabul gören bir görüştür. Hastalık progresyonun izleminde ise özellikle MR görüntölemelerinde T1 hipointens lezyonların sayısındaki ve boyutlarındaki artış ile beyin hacimdeki azalmanın takibi önerilmektedir. Sonuç olarak; aktivite ve ilerleme durumuna göre hastalık fenotipi netlik kazanmaktadır (20,21).

Tablo 2.4. Multipl Skleroz Fenotipleri ile İlişkili Tanımlar

Aktif Hastalık

Klinik: Atak, ateş veya enfeksiyon olmaksızın tam veya kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut veya subakut, yeni veya artan nörolojik disfonksiyon dönemleri
ve/veya

Görüntüleme (MRG): Kontrast tutan T1 hiperintens veya yeni veya genişlemiş T2 hiperintens lezyonlar

İlerleyici hastalık

Klinik: İyileşme olmaksızın (dalgalanma ve stabil dönemler olabilir) devamlı bir şekilde artan, objektif olarak belgelenmiş nörolojik disfonksiyon/yeti yitimi

Görüntüleme: İlerleyici hastalığı tanımlamak için kullanılan görüntüleme ölçütleri oluşturulmamış veya standardize edilmemiştir. Göz önünde tutulabilecek ölçütler T1 hipointens lezyonların sayı ve hacminde artış; beyin hacim kaybı ve manyetik transfer görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme değişiklikleri

Kötüleşen Hastalık

Atak veya ilerleyici hastalık sonucunda nörolojik disfonksiyon/yeti yitiminde belgelenmiş kötüleşme. İlerleyici hastalık terimi sadece hastalığın ilerleyici bir dönemi için kullanılmaktadır.

Onaylanmış İlerleme veya Kötüleşme

Onaylanmış / tanımlanmış bir zaman aralığı içerisinde (örneğin; 3,6 veya 12 ay gibi) nörolojik yeti yitiminde artış

Takip sırasında nörolojik yeti yitiminde düzelme görülebileceği için (özellikle ataklarla seyirli hastalıkta) 6 veya 12 aylık dönemde hastalarda ilerleme olduğu onaylanmışsa bile “sustained” teriminin kullanılması önerilmemektedir.

1.Relaps Ve Remisyonlarla Seyirli MS (RRMS):

Relaps ve remisyonlarla seyirli MS(RRMS) başlangıçtaki MS hastalarının %80-85'ini oluşturmaktadır. Genellikle günler yada haftalar içerisinde (8-10 hafta) düzelen ataklar ve remisyonlar ile seyreder. Ataklar sırasında belirgin bir şekilde yürümede bozukluk gelişen hastaların yarısında sekel kalabilir. Ancak bu hastaların ataklar arası döneminde nörolojik durumları stabil seyreder. İnflamasyonun belirgin olduğu bu

formda diğer progresif formlara nazaran MRG'de Gd tutan kontrast sayısının fazla olduğu tespit edilmiştir (22).

2.Klinik İzole Sendrom (KİS):

MS'in ilk sınıflandırılmasında olmayan klinik izole sendrom (KİS) MS'in ilk prezentasyon şeklidir. Kesin MS tanısı için gerekli olan; zamanda ve mekanda yayılım kriterlerinden zamanda yayılımı karşılayamaması ayrı bir alt tip olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (90,92). En iyi bilinen KİS'ler optik nörit, beyin sapı yada serebellar tutulum ve omurilik parsiyel etkilenmesi olarak sayılabilir. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatifse KİS olgusunun 5 yıl içinde MS'e dönüşme riski %30 iken, BOS ya da MRG'den birinde pozitiflik varsa bu risk %50, her ikisi de pozitif ise bu risk %80 olarak bulunmuştur. Ancak her KİS olgusu da MS'e dönüşmemektedir (90,91). Son çalışmalarda KİS'de hastalık modifiye edici tedavilerin kullanılmasının ikinci bir atak geçirme riskinidüşürdüğü ve MRG'de lezyon yükünüazalttığı gösterilmiştir.

3.Radyolojik İzole Sendrom (RİS):

MS'e ait herhangi bir şikayeti olmayan, başka bir sebeple MR çekildiğinde MS'i telkin eden lezyonların varlığı durumuna radyolojik izole sendrom (RİS) denilmektedir (21). Hastaların çoğunun MR çekimi için başvuru nedeni baş ağrısıdır. Beş yıl sonunda bu hasta grubunda MS tanısı alanların oranı %30'dur. Siva ve arkadaşları tarafından bu tablo RAPIDD (Radiologically Asymptomatic Possible Inflammatory Demyelinating Disease) olarak adlandırılmıştır. Asemptomatik spinal kord lezyonları, gadolinyum tutan lezyonların varlığı veya pozitif BOS bulgularının olması MS'e dönüşüm riskinin fazla olduğu grubu oluşturmaktadır (94).

4.Sekonder Progresif MS (SPMS):

SPMS; aslında RRMS olarak takip edilen hastaların %50'sinin zaman içinde progresif forma geçmesi ile oluşan bir tablodur. Bu süreç ortalama 10-15 yıl kadar sürmektedir. Nörodejenerasyonun baskın hale gelmesiyle beyin volümü azalır. MRG'de kontrastlanan aktif plak sayısı azalır. Kadınlarda daha fazla görülen bu formda hastalık

yükü belirgindir.Günümüzde RRMS'nin ne zaman SPMS'ye dönüşeceğini gösteren kesin klinik, görüntüleme veya patolojik kriterler yoktur. Anamnezin derinleştirilmesi ile hastalığın ne zaman progresif forma geçtiği anlaşılabilir (95). Hastalarda EDSS(Expanded Disability Status Scale)değerinin6'ya ulaşma süresi ortalama 5-5,5 yıl olarak kabul edilir. RRMS'de hastalık süresi ortalama 9 yıl iken, SPMS'de 18 yıl olarak tespit edilmiştir (96).

5.Primer Progresif MS (PPMS):

PPMS; ataklar olmaksızın sürekli devam eden progresif bir formdur. Hastalığın ilk yılında sinsi bir seyir izleyen bu form tüm MS'nin %15'ini oluşturur(2,21,99,100). Diğer MS tiplerinden farklı olarak özellikle medulla spinaliste atrofi ve yaygın miyelopati görülür. Hastalık ortalama 40 yaş civarında başlamakta olup kadın ve erkek cinsiyette benzer oranda izlenir. Bu form hastalık modifiye edici ajanlara dirençlidir (95,96,97,98).Hastalardaki EDSS oranlarının yükselmesi SPMS'ye göre daha kısa bir sürede gerçekleşir. PPMS'nin multipl skleroz hastalığının noninflamatuvar veya daha az inflamatuvar patolojik özellikler gösteren farklı bir formu olduğu yönünde kanıtlar olsa da; klinik, görüntüleme ve genetik veriler PPMS'nin MS'nin ilerleyici fenotipleri içine girdiğini göstermiştir (96).

2.1.3. Hastalığın Klinik Seyri:

Multipl skleroz;heterojen klinik tablolar sergileyen kronik bir hastalıktır. MS'nin doğal seyrine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (89). Hastalık klinik alt tiplerinin çoğunda hastalık ataklarla seyrederken daha az bir kısmında ise ilerleyici bir klinik izler. Özellikle ataklarla seyreden hastalarda; atak dönemlerinde uygulanan tedaviler dışında koruyucu tedavilerin geliştirilmesi ile hastalık seyrinde olumlu gelişmeler kaydedilmiştir.MS'ye bağlı mortalitelerin çoğunda hastalığa bağlı oluşan morbiditeler (enfeksiyon, travma, gibi) veya hastalıkla ilişkili olmayan nedenler suçlanmaktadır. Ortalama yaşam süresinin sağlıklı erişkinlere göre 7-14 yıl daha az olduğu görülmüştür. Hastalık başlangıcı ile ölüme kadar geçen süre ortalama 35 yıl civarındadır (85).

MS'nin seyrini tahmin edebilmek için hastalığı en az 2-5 yıl süresince takip etmek gerekmektedir. Hastaların yıllık atak geçirme riski farklı serilerde 0,73-1,85 arasında bulunmuştur (106,107). Türkiye MS Çalışma Grubu (TUMSSG)'nun 1998 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmasında 15 yıl boyunca takip edilen hastaların %66,3'ünün EDSS'si ≥ 3 , %41,2'sinin ise EDSS'si ≥ 6 üzerinde bulunmuştur. Çalışmanın devamında 25 yıllık takiplerde incelenmiştir. Bu dönemde ise %89,9'unun EDSS'si ≥ 3 ve %69,6'sının ise EDSS'si ≥ 6 üzerinde saptanmıştır. Amerika ve Avrupa MS çalışma gruplarının verilerine göre bir hastanın EDSS'sinin ≥ 3 oluşma süresi 7-12 yıl arasında değişirken; EDSS ≥ 6 ve üzerinde olma süresi ise 14-20 yıl olarak bulunmuştur (86,102).

Gebeliğin ilk üç ayında hastalığa bağlı atak nadir görülen bir durumdur. Uzun dönemde ise gebeliğin MS'ye bağlı gelişen özürlülük üzerine etkisinin olmadığı ancak puerperal dönemde atak geçirme riskini 3 kat arttığı vurgulanmıştır (104,105). Ayrıca gebelik döneminde kullanılan immünmodülatör ilaçlara ara verilmesi MS prognozu üzerine kötü yönde etkiler oluşturmaktadır (95,96,97,98). Hastalık patogenezinde suçlanan ve prognozu kötü yönde etkileyen çevresel faktörler arasında vitamin D eksikliği, güneş maruziyetinin az olması, sigara kullanımı, fiziksel aktivitede yetersizlik, EBV gibi bazı viral enfeksiyonları geçirmek ve kafa bölgesine yönelik radyoterapi almış olmak sayılabilir (105).

MS'de Prognozu Olumsuz Etkileyen Faktörler:

- Progresif başlangıç
- 40 yaşından sonra başlangıç
- Erkek cinsiyet
- Başlangıç semptomlarının motor, serebellar, sfinkter kusurlarından biri olması
- İlk iki atak arasındaki sürenin kısa olması
- Ataklar arasında tamamen düzelme olmaması (85,86,87,88)

2.2. Epidemiyoloji:

Multipl skleroz epidemiyolojisi oldukça karmaşık bir hastalıktır. Mayr ve arkadaşları tarafından 2000 yılında ABD'deki beyaz popülasyondaki MS prevalansı 191/100.000 ve insidans hızı 7.3/100.000 olarak bildirilmiştir (23). Rotstein ve arkadaşlarının 2004 yılında Avrupa'da yapılan bir çalışmasında herhangi bir nörolojik rahatsızlığı olan tüm hastaların %0.003'ünden MS'nin sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (24). Hastalık Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da sık görülürken, Ekvator ve kutup bölgelerinde ise daha seyrek görülmektedir. Türkiye orta-yüksek prevalans bölgesinde yer almaktadır. Ancak Türkiye'de bu bilgiyi destekleyecek sınırlı sayıda prevalans çalışması mevcuttur. Edirne ve Maltepe'de yapılan prevalans çalışmalarında sırasıyla 31/100.000 ve 70/100.000 oranları saptanmıştır. Bu sonuçlara göre MS'nin Türkiye'de Kuzey Avrupa'ya göre seyrek ancak Asya'ya göre sık olarak görüldüğü ortaya çıkmıştır.

MS etyolojisinin birçok çevresel ve genetik faktörün etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (25). MS'nin çevresel yatkınlığını destekleyen bulgular içinde özellikle 15 yaşından önce göç eden bireylerde göç edilen yerlerdeki popülasyona benzer oranda MS oranları saptanması söylenebilir. Onbeş yaşından sonra göç eden bireylerde ise göç etmeden önceki yaşadığı yerle benzer düzeyde hastalık oranları tespit edilmiştir.

Hastalık kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. Kadınlarda MS insidansının bazı bölgelerde hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (27,28). Hastalık özellikle 3. dekadın sonlarına doğru pik yapmaktadır. Ancak görülme yaşının birinci dekadan 8. dekada kadar değiştiğini bildiren olgularda mevcuttur. Erkek cinsiyette geç yaş başlangıçlı olmak hastalık için kötü prognoz göstergeleridir.

2.3. Genetik:

Multipl skleroz; çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu tetiklenen otoimmün, miyelin ya da aksonal hasar ile sonuçlanan karmaşık bir hastalıktır. MS'nin genetik yatkınlığı coğrafi ve etnik dağılımını ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar, ailevi MS vakalarının bildirimi ve genom çapında çalışmalarla anlam kazanmıştır

(29).MS tanısı almış bireylerin 1. derece akrabalarında MS gelişim riskinin %2-4 olarak tespit edilmesi, normal popülasyona göre artmış risk grubunda olduğunu göstermektedir. MS de genetik yatkınlığı destekleyen bulgular arasında; aynı coğrafi bölgedeki topluluklarda hastalığın sık görülmesi, birinci derece akrabalarda 20-40 kat daha sık tespit edilmesi ve monozigotik ikizlerde MS'nin %25-30 oranında görülürken, dizigotik ikizlerde bu oranının %3-5, ikinci derece akrabalarda%1-2, üçüncü derece akrabalarda ise %1'in altına kadar düşmesi sayılabilir(26,29,30,31).

MS'deki genetik çalışmalar insan lökosit antijeni (HLA) allellerinin hastalık genetiğindeki önemini vurgulamaktadır. Özellikle 6p21 kromozomu üzerindeki HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotipleri hastalık için en güçlü yatkınlık lokuslarıdır (32,33,34,35). Barcellos ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmadaHLA-DRB1*15 allelinin hastalığı yaklaşık 3,5 kat gibi yüksek bir oranda arttırdığı, HLA-DRB1*03 geninin ise daha düşük bir oranda arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca diğer bir HLA-DRB1*14 lokusunun ise hastalık oranını düşürdüğü saptanmıştır (36). Saruhan ve arkadaşlarınınTürkiye'de yaptığı bir çalışmada ise MS hastalarında; HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0102 ve HLA-DQB1*0602 allellerinin daha yüksek orandaolduğu gösterilmiştir (37). HLA-DRB1*01 lokusunun ise hastalık direncinde rol oynadığı ve hastalık progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (32,38).

MS patogenezinine yönelik tüm genom ilişkilendirme çalışmalarının (genome wide association studies-GWAS) başlamasıyla HLA dışındaki bölgelerin de rolü ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda 110 lokus ve tekli nükleotid polimorfizminin (SNP) MS ile ilişkili olabileceği açıklanmıştır (39,40). MS ile bağlantısı olduğu düşünülen 5p13 kromozomu üzerindeki IL7RA lokusunun diğerlerine göre daha yüksek oranda hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (41,42).

Farklı MS fenotiplerinde yapılan genetik incelemelerde ise patogenezler farklıolmasına rağmen RRMS ve PPMS hastaları arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (43,44).

2.4. Ayrırcı Tanı

MS'nin karmaşık heterojenitesi yüzünden özellikle hastalık semptomlarının ortaya çıktığı ilk zamanlarda birçok hastalık MS'yi taklit edebilir. Ayrırcı tanıda akılda tutulması gereken bazı hastalıklar şunlardır:

İnflamatuvar hastalıklar:

- Granulomatoz anjitis
- Sistemik lupus eritematozus
- Sjögren hastalığı
- Behçet hastalığı
- Poliarteritis nodosa
- Paraneoplastik ensefalomiyelopatiler
- Akut dissemine ensefalomiyelopatiler
- Postinfeksiyöz ensefalomiyelopatiler

İnfeksiyöz hastalıklar:

- Lyme hastalığı
- İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 enfeksiyonu (HTLV-1)
- HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) enfeksiyonu
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Nörosifiliz
- Nörobruselloz

Granulomatöz hastalıklar:

- Nörosarkoidoz
- Wegener granulomatozu
- Lenfomatoid granulomatozis
- Dismiyelinizan hastalıklar
- Metakromatik lökodistofi
- Adrenolökodistrofi

Diğer:

- Arteriyovenöz malformasyon (serebral, beyin sapı, omurilik)

- Multipl serebral emboli
- Serebral vaskülit
- Lyme hastalığı
- Spinoserebellar ataksi
- Kompresif miyelopati
- Tümörler
- Arnold Chiari malformasyonu
- Familial spastik parapleji
- Leber'in optik atrofisi
- Psikiyatrik bozukluklar (45,46,47)
-

2.5. MS'nin Klinik Varyantları

Multipl skleroz, SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarının prototipidir. Bu aileye mensup diğer klinik varyantlar aşağıda sıralanmıştır:

- Akut dissemine ensefalomyelopati (ADEM) (48)
- Klinik izole sendromlar (optik nöritis, transvers miyelit/miyelopati, izole beyin sapı/serebellar sendrom) ve multifokal sendromlar
- Devic hastalığı (Nöromiyelitis optika-NMO)ve NMO spektrum hastalıkları
- Marburg varyantı
- Balo'nun Konsantrik Sklerozu
- Miyelinoklastik Diffüz Sklerozis (Shilder hastalığı)
- Dissemine subpial demiyelinizasyon (16,49,50)

2.6. Patogenez Ve Patogenezde Rol Oynayan Hücre Grupları:

Multipl skleroz; genç erişkinleri etkileyen SSS'nin inflamatuvar, demiyelinizan ve aksonal dejenerasyonu ile karakterize kronik bir hastalıdır. Hem beyaz hem de gri cevherde inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. MS; periferde aktive olan ve kan-beyin bariyerini geçerek SSS'de inflamatuvar kaskadı başlatan miyelin reaktif T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Kazanılmış immünite ile CD4+ Th-1, Th-17 ve CD8+ T hücreler esas patogenezde rol oynamaktadırlar. Bu hücrelerin modifikasyonundan ise regülatör T hücreler (Treg), B hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler sorumludur. Hastalık progresyonundan ise edinsel immünite sorumludur. Hastalık patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde; geçirilmiş enfeksiyonların (EBV, CMV, VZV, HSV6 gibi), D vitamini eksikliğinin, güneş ışınlarına maruziyetin az olmasının ve sigara kullanımının tetikleyici faktör olduğu belirlenmiştir.

MS patogenezinde rol oynayan edinsel ve kazanılmış bağışıklık sistemi elemanları ayrıntılı olarak aşağıda incelenmiştir.

2.6.1. T Hücreler

Uzun yıllardır MS'nin; kazanılmış bağışıklık sisteminin ana elemanı olan T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir(51). Özellikle SSS'de inflamasyonu başlatan temel hücreler CD4+ T hücreler olsa da, CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler, B hücreler, antikorlar ve edinsel immünitede görevli mikroglia ve makrofajların da dahil olduğu mekanizmalarla hastalık oluşumu ve progresyonu açıklanmaya çalışılmıştır. CD4+ Th-1 hücreler doku zedelenmesinden sorumlu olan sitokin ve inflamatuvar aracılı moleküllerin salınımından sorumlu iken, CD4+ Th-2 hücreleri de olayların modülasyonunda rol oynamaktadır. Bu hücreler dışında bazı T hücre alt tiplerinin yine MS immünopatogenezinde sorumlu olduğu saptanmıştır. Bu hücreler; Th-17, CD4+CD25+ regülatör T hücreler (Treg), NK hücreler, B hücreler, aktive dendritik hücreler, mikroglialar ve monositlerdir. MS için oluşturulmuş deneysel otoimmün ensefalit (DOE) modelleri ile hastalık patogenezinde görev alan T lenfositlerin rolü anlaşılmasına çalışılmaktadır(101).

T hücreler; kemik iliğinde yapıldıktan sonra olgunlaşma sürecini timusta tamamlarlar. Hücre yüzeylerinde bulunan antijen reseptörlerine göre alt tiplere ayrılırlar. $\alpha\beta$ reseptörü olan T lenfositler ve $\gamma\delta$ reseptörü olan T lenfositler şeklinde 2 gruba ayrılırlar. $\alpha\beta$ T lenfositler; yardımcı yani CD4+ T hücre, sitotoksik yani CD8+ T hücreye düzenleyici yani CD4+CD25+ Treg hücre şeklinde alt tiplere ayrılır. CD4+ T lenfositler; B hücre farklılaşması ve makrofaj aktivasyonunda görevlidir. CD4+ T hücreler aktif MS lezyonlarında belirgin iken, kronik lezyonlarda görülmez. CD8+ T lenfositler ise; enfekte hücrelerin yada tümör hücrelerinin öldürülmesinden sorumludur. Treg lenfositler de diğer T hücre yanıtlarının regülasyonunda ve “self-tolerans”ın devamında görevlidir.

Hastalık başlangıcı ile ilişkili olan naif CD4+ T hücreler, antijen sunan hücreler ile aktivite kazanarak çeşitli sitokinlerin etkileri altında farklı alt tiplere dönüşürler. Naif CD4+ T hücreler; IL-12 varlığında Th-1 hücrelerine, IL-4 varlığında Th-2 hücrelerine ve IL-6 yada IL-21 ve TGF- β ’ya yanıt olarak Th-17 hücrelerine diferansiye olur.

Th-1 hücreler; makrofaj ve mikroglia aktivasyonundan, inflamatuvar ve nörotropik faktörlerin sınıflandırılmasından sorumludur. İnflamasyon yerinde esas bulunan Th-1 hücrelerinden salınan dominant molekül; interferon-gama (IFN- γ)dır (52). Th-2 hücreler; parazit ve allerjenlere yanıt olarak farklılaşan ve antikor üretimi ile antikora bağımlı hücresel sitotoksiteden sorumludur. Bu hücrelerden IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 gibi sitokinler salgılanır. Yani Th-1 hücrelerden proinflamatuvar sitokinler sentezlenirken, Th-2 hücrelerinden antiinflamatuvar sitokinler sentezlenir.

Nöroimmünolojideki son gelişmeler ışığında; özellikle hastalık patogenezinde belirtilen kan-beyin bariyerinin bozulmasından ve nöroinflamasyonun devamından sorumlu IL-17, IL-22, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri sentezleyen Th-17 hücreleri keşfedilmiştir (53,54,55,56,57,58,59,60,61). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda MS patogenezinde esas rolü oynayan Th-1 hücrelerin yanısıra, patogeneizde rolü olduğu keşfedilen Th-17 hücrelerinin özellikle hücre dışı bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır (51,139,140).

MS hastalığında meydana gelen SSS’deki demiyelinizasyon ve gliozise temel miyelin protein (MBP), proteolipid protein (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi antijenlerce reaktif olan CD4+ T hücrelerin neden olduğu bulunmuştur. Bu

hücreler kan beyin bariyerinden (KBB) geçerek santral sinir sistemindeki inflamatuvar yanıtı oluşturmaktadır. MS patogenezinde yer alan diğer bir basamak ise lökositlerin KBB'den geçmesidir. Kan beyin bariyerinden SSS'ye lökositlerin transmigrasyonu MS patogenezinde önemli bir basamaktır. Bu transmigrasyon aşamasına ise alfa4-integrin (VLA4), selektinler (E-selektin, L-selektin, P-selektin), vasküler adezyon molekülleri (ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM), LFA-1 ve MAC-1 gibi diğer integrinler aracılık etmektedir. Ayrıca SSS'deki inflamasyondan sorumlu efektör T hücreler üzerindeki CCR6 reseptörünün epitelde bulunan CCL20 ile etkileşmesi kan beyin bariyerinden hücrelerin transmigrasyonu için önemlidir. Sonuç olarak, kan beyin bariyerinden geçen aktive T hücreler; SSS hücrelerindeki Fas ligand ifadesinde artışa neden olarak, meningeal yapılarda bulunan perivasküler antijen sunucu hücrelerle (ASH) iletişime geçer ve T hücre apoptozisini indükler (133).

2.6.2. B Hücreler :

MS; daha çok T hücre aracılı bir hastalık olmasına rağmen son yapılan çalışmalar B hücrelerinin de patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. B hücreleri sentezledikleri antikolar ve T hücrelerine antijen sunabilme özellikleriyle bu etkileri oluşturmaktadır. MS'de BOS'ta oligoklonal bandın pozitifliği intratekal antikor sentezinin önemli bir göstergesidir. Plazma hücrelerince üretilen otoreaktif antikolar SSS'de fagositozu ve sitotoksiteyi tetikler ve kompleman sistemini aktive ederek hücre hasarına ve demiyelinizasyona neden olur. SPMS'de beyinde ve meninkslerde, periferde bulunan sekonder lenfoid dokulara benzeyen foliküllerin bulunması B hücre aracılı immün yanıtın göstergelerinden biridir (108). Ayrıca B hücre yanıtı immün hasarın olduğu MS hastalarının daha genç yaşta bu hastalığa yakalandığı ve daha ağır özür lülüğe maruz kaldığı görülmüştür. B hücre yanıtının anlaşılmasıyla koruyucu tedavi seçenekleri arasına özellikle anti-CD20 monoklonal antikor olarak üretilen rituksimab, alemtuzumab ve okrelizumab gibi ajanlar girmiştir (75,109).

2.6.3. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler:

Doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan doğal öldürücü (NK) hücrelerin MS'nin remisyon aşamasında hücre yüzeylerindeki CD95 (Fas) reseptör sayılarını arttırdığı görülmüştür. Bu durumda SSS'de inflamatuvar yanıtı baskılayıcı yönde etki göstererek hastalık remisyonuna katkıda buldukları anlaşılmıştır (110). Bu hücreler diğer lenfositlerden farklı olarak antijen sunucu hücreler ile ilişkiye girmeden immün yanıtı oluşturabilir. T hücrelerden CD3- olması ile ayrılır (111,112,113). Sitotoksiste, sitokin salınımı ve otoimmün hastalıklarda regülasyon gibi önemli rolleri vardır. Hedef doku içerisine perforin ve granzim gibi enzimleri salgılayarak apoptozisi başlatırlar.

2.7. Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

2.7.1. Hastalık Modifiye Edici İlaçlar:

RRMS tedavisinde hastalık gidişatını olumlu yönde değiştiren ilk ajanlara hastalık modifiye edici ilaçlar (HMI) (interferon β ve glatiramer asetat) adı verilmiştir. Bu ilaçların diğer MS alt tiplerinden olan PPMS ve SPMS'de etkinlikleri kanıtlanamamıştır. Klasik enjekte edilebilen bu ilk ilaçlara birinci basamak tedavi denilmektedir. Son dönemde ruhsat almış oral tedavilerde bu gruba dahil edilmiştir.

Türk Nöroloji Derneği MS Çalışma Grubu 2016 MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre HMI başlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Kesin RRMS tanısı varlığı
- Son 2 yıl içinde 2 ya da daha fazla sayıda atak varlığı
- 18-60 yaş arasında olması
- Hastanın bağımsız ya da destekle yürüyebilir durumda olması (EDSS $\leq 5,5$ altında olan hastalar)
- İntihar riski taşıyan ağır depresyonun olmaması veyavarsa tedavisinin yapılmış olması
- Karaciğer yetmezliği olmaması
- Gebelik olmaması

Hastaya tedavi başlarken; ilaç uygulanım şekli, uygulanım sıklığı, yan etkileri, güvenilirliği, hastalığın şiddeti, hastanın sosyo-kültürel düzeyi gibi özelliklerin

hepsiningöz önüne bulundurulması gerekmektedir (61). HMI tedavisindeki hedef; hastalık aktivitesine ait bulguların yok edilmesidir. Bunu ise NEDA (no evidence of disease activity) ile değerlendirmek, en uygun yöntemdir.

2.7.1.1. İnterferon Beta (IFN-B)

20 yılı aşkın bir süredir IFN- β 'lar RRMS tedavisinde kullanılmaktadır. Onaylanmış 3 farklı tipi mevcuttur. Bunlar; interferon β -1b subkutan, interferon β -1a subkutan ve interferon β -1a intramusküler formlarıdır (62,63). MS etyolojisinde viral nedenlerin rolünün anlaşılmasıyla; IFN- β tedavilerine ağırlık verilmiştir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki bu grup ilaçlar koruyucu özelliklerini; antiviral etkinliklerinden ziyade immünmodulatuvar ve antiproliferatif etkileriyle oluşturmaktadır. IFN- β ; antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4 ve IL-10) arttırarak ve proinflamatuvar sitokinleri (IFN- γ ve TNF- α) baskılayarak bu etkileri yapmaktadır (64,65). Ayrıca KBB'nin yıkımında görevli metalloproteinazların aktivitesini azaltarak veya T hücrelerinin adezyon ve migrasyonunu önleyerek periferden SSS'ye geçişi dedurdurmaktadırlar(66).

Interferon- β tedavisine ait en sık yan etki; grip benzeri tablolardır. Ayrıca karaciğer iletiroid işlevlerinin ve kan lökosit düzeylerinin monitörizasyonu da takip açısından önerilmektedir (67,68,69).Diğer sık görülen yan etkiler arasında; enjeksiyon yeri reaksiyonları(eritem, yanma, morarma, ağrı), spastisite, depresyon, menstrual düzensizlikler ve ilaç etkisini azaltan nötralizan antikörlerin oluşması sayılabilir (70).

2.7.1.2. Glatiramer Asetat (GA)

Glatiramer asetat (GA) RRMS tedavisinde FDA onayı almış olan miyelin temel proteinin (miyelin basic protein–MBP) analogudur. Glatiramer asetat; L-glutamik asit, L-lizin, L-alanin ve L-tirozin aminoasitlerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkan sentetik bir peptiddir. GA'nın; T hücre aracılı temel miyelin proteini yapısının bozulmasıyla oluşturulmuş deneysel allerjik ensefalomyelit (DAE) modelinde oluşan inflamatuvar demiyelinizasyonu güçlü bir şekilde bloke ettiği gösterilmiştir (71).Birçok etki mekanizması mevcuttur. MBP ile olan yapısal benzerliği nedeniyle dendritik hücrelerde

antijen sunumunu engeller, aynı zamanda T hücrelerin aktivitesini ve proliferasyonunu regüle eder. Th-2 hücrelerinden antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-6 ve IL-10 salınımını artırarak MS’de görülen inflamasyonu baskılamaya katkıda bulunur.

GA hergün subkutan yolla uygulanır. İlaç sık görülen yan etkileri arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları (%10-15), enjeksiyondan kısa süre sonra oluşan tüm vücutta kızarma, göğüste sıkışma hissi, anksiyete, çarpıntı, dispne, enjeksiyon yerinde lipoatrofi, lenfadenopati sayılabilir (70). IFN’larda sık görülen karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve lökopeni gibi yan etkiler GA’da seyrek olarak izlenir.

2.7.2. Monoklonal Antikorlar (MAB):

2.7.2.1. Natalizumab:

Natalizumab, vasküler endotelde $\alpha4\beta1$ ve $\alpha4\beta7$ integrinlerinin $\alpha4$ alt birimine karşı geliştirilmiş IgG4 alt sınıfında bulunan bir rekombinant human monoklonal antikordur (122). MS patogenezi; otreaktif lenfositlerin periferde aktivite kazanması ve bu hücrelerin kan beyin bariyerini geçerek SSS’de demiyelinizasyona ve aksonal dejenarasyona sebebiyet vererek oluşturduğu bir inflamatuvar yanıt olarak düşünülmektedir. Lökositler; KBB’yi geçmek için selektin, integrin veya bazı hücre yüzey adezyon moleküllerine ihtiyaç duymaktadırlar. Natalizumab monoklonal antikorunu ise bu lökositlerin KBB’den geçişine yardımcı olan vasküler adezyon molekülüne (VCAM-1) bağlanarak etkisini ortadan kaldırmaktadır. 2004 yılında Rudick ve arkadaşlarının yaptığı SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex (IFN- $\beta1a$) in Patients with RRMS) ve 2006 yılında Polman ve arkadaşlarının yaptığı AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in RRMS) faz 3 çalışmalarında; bir yıllık klinik atak oranı, 2 yılda EDSS’deki yeti yitim düzeyi, MRG’de Gd+ tutan lezyon sayısı, yeni veya genişlemiş T2 hiperintens lezyon sayısı, T1 hipointens lezyon sayısı, T2 lezyon volümü, ataksız hastaların oranı, klinik atak oranı ve MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) ile değerlendirilen yeti kaybı gibi birçok parametre incelenmiştir (107,123). MS hastalarında yıllık atak hızını ve MRG’de yeni lezyon oluşumunu anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiş olup, Haziran 2006’da

FDA onayı almıştır (70,107,125,127,128). Natalizumab tedavisi; hastalık modifiye edici ilaçlara cevapsız hastalarda; son 1 yıl içinde ez az 2 atak geçirilmesi, MRG'de 2 yeni veya 1 kontrast tutan lezyon olması ya da EDSS yeti kaybında yıllık 1 puan artış olması durumlarında başlanmaktadır.

Natalizumab tedavisinin en önemli yan etkisi progresif multifokal lökoensefalopatidir (PML). PML, JC virüsün SSS'deki oligodendrositlerdelitik yıkımı sonucu gelişen ak maddenin enfeksiyöz, demiyelinizan hastalığıdır. PML gelişim riski; özellikle JC virüs antikor pozitifliği, daha önceden immüsupresif ajan kullanımı, toplam alınan natalizumab dozu ile ilişkili bulunmuştur. Kognitif ve psikiyatrik bulgular ile hemisferik lezyon düşündüren motor işlev bozukluklarında PML'den şüphelenilmelidir. Tedavi takibinde JC virüs antikor düzeyi, yakın klinik takibi, kontrol nörolojik muayene ve MR görüntülemesi önerilmektedir (61). Ülkemizde JC virüs pozitifliği saptanan hastalarda ilaç geri ödemesi şu anda yapılmamaktadır.

2.7.2.2. Alemtuzumab:

Alemtuzumab, matür T ve B hücrelerin yüzeyinde bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan bir insan monoklonal antikorudur. Türkiye'de klinik ve radyolojik bulgularla aktif hastalığı olan RRMS tanılı erişkin hastalarda; 2 veya daha fazla HMI 1. basamak tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamamış olgularda 2. basamak tedavide kullanımı için ruhsat almayı bekleyen ilaçlar arasındadır. İlaç etkinliğini periferde olgun T ve B hücre sayılarını azaltarak oluşturur. İlaç uygulaması sonrasında, B hücreler 3-8 ay sonunda, T hücreler ise 1 yılın sonunda eski düzeylerine dönmektedir. İntravenöz formda bir yılda iki kür şeklinde uygulanan bu monoklonal antikorun, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste ve apoptozisin indüklenmesi gibi etkileri vardır.

Alemtuzumab tedavisi altındaki yüksek hastalık aktivitesi bulunan RRMS tanılı hastalarda yapılan faz 3 klinik çalışmalarda, IFN beta-1a subkutan ile karşılaştırıldığında yıllık atak hızında erken dönem hastalarda %56, uzun dönem hastalarda ise %49 oranda azalma tespit edilmiştir (71,72,121).

İlaç kullanımı sonrasında görülen sık yan etkiler; herpetik, respiratuvar ve üriner sistem enfeksiyonlarında artış, infüzyon reaksiyonları, otoimmün tiroidit (%16-18), idiyopatik trombositopenik purpura (%0,8-1), otoimmün nefropati (%0,3) şeklinde sayılabilir (73,74).

2.7.2.3. Rituksimab:

Ritüksimab, B lenfosit yüzeyinde bulunan CD20 proteinine karşı geliştirilmiş human monoklonal antikordur. İlk olarak hematolojik ve romatolojik hastalıklar (non-hodgkin B hücreli lenfoma, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi) için kullanım onayı almıştır. Kompleman ilişkili sitotoksosite, antikor bağımlı sitotoksosite ve apoptozisin indüklenmesi gibi mekanizmalarla B hücrelerinin hem periferik kanda hemde beyin omurilik sıvısındaki düzeylerini azaltarak etki göstermektedir. Yeterli faz 3 çalışması olmamakla birlikte, ilacın RRMS hastalarında yapılan faz 2 çalışmasında atak hızında %57'lik düşüş sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca gadolinyum tutan aktif plak sayısında da %91'lik azalma saptanmıştır (75,76,77). PPMS hastalarında yapılan bir faz 3 çalışmasında ise genç hasta ve MRG'de hastalık aktivitesi yüksek olan grupta hastalık progresyonunu geciktirebileceği bildirilmiştir (79).

2.7.2.4. Okrelizumab

Okrelizumab; rituksimab gibi B hücre yüzeyindeki CD20 molekülüne karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Okrelizumab'ın CD20'ye bağlanması sonucu B hücrelerde apoptozis tetiklenmektedir. Böylece periferdeki B hücre sayılarında anlamlı bir azalma olmaktadır. Ritüksimab tedavisi sonrası gelişen anti-kimerik nötralizan antikorlar okrelizumab tedavisi sonrası görülmemiştir.

Ayrıca okrelizumabın, PPMS'li hastalarda yapılan ORATORIO faz 3 çalışmasında hastalık progresyonu üzerine olan olumlu etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmaya 732 PPMS hastası dahil edilmiştir. Okrelizumab ile plasebo alan gruplar karşılaştırıldığında plaseboya kıyasla ilaç kullanan gruptaki bireylerde hastalık özlülüğünde %24 azalma olduğu tespit edilmiştir (78). Bu gelişmeler sonrasında okrelizumab; PPMS tedavisi açısından umut ışığı olmuştur.

İlaca bağılı yan etkilerde rituksimab ile karşılaştırıldığında, infüzyon reaksiyonlarına daha az rastlanmaktadır. Üst solunum yolu, nazofarengeal ve üriner sistem enfeksiyonlarında ise artış izlenmiştir.

2.7.3. Oral Tedaviler

2.7.3.1. Fingolimod:

MS'deki kullanımı ilk olarak 1994 yılında Fujita ve arkadaşları tarafından gençlik iksiri olarak bilinen 'İsaria Sinclairii' isimli mantar kültüründen elde ettikleri bir metabolitin, siklosporin A'dan 100 kat daha güçlü bir immünsupresan olduklarını keşfetmeleri ile başlamıştır. ISP-1 (miriyosin) molekülüne yapılan eklentilerle FTY720 molekülü oluşturulmuştur. Sfingozin-1-fosfat reseptör afinitesi tespit edilen bu moleküle fingolimod ismi verilmiştir (80). Ayrıca fingolimod; klasik immünsupresanlardan farklı olarak T ve B hücrelerin proliferasyonunu, sitokin veya antikor oluşumunu etkilememektedir.

Fingolimod(FTY720); sfingozin 1 fosfat (S1P) reseptör agonisti olup, multipl skleroz tedavisi için ruhsat almış ilk oral tablet tedavisidir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da ülkemizde 2011 yılında ruhsat alarak klinik kullanıma girmiştir.

2.7.3.1.1. Etki Mekanizması:

Sfingozin-1-fosfat reseptör agonisti olan fingolimod (FTY720); in vivo ortamda sfingozin kinazlar tarafından metabolize edilerek vücuttaki aktif metaboliti olan fingolimodfosfata (fingolimod-P) dönüşmektedir. Fingolimod-fosfat; G-protein kenetli reseptörlerden S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5'e bağlanarak etki göstermektedir. Özellikle belirgin etkisini S1P1 reseptörü üzerinden yapmaktadır. S1P1 reseptörü birçok dokuda eksprese olmaktadır. En fazla beyin olmak üzere akciğer, dalak, kalp, damarlar ve böbreklerde bulunmaktadır. Bu dokulardaki immün, nöronal, endotel ve düz kas hücrelerine bağlanarak etki göstermektedir. S1P1 ve S1P3 reseptörleri; kalp dokusundaki düz kas hücrelerinde yoğun miktarda bulunmakta olup, kalp hızının düzenlenmesinden sorumludur.

Fingolimod-fosfat; S1P reseptör agonisti gibi davranırsa da; hücre zarındaki S1P reseptörlerinin hücre içine alınmasını sağlayarak uzun vadede fonksiyonel bir antagonist etki gösterir. Fingolimod esas etkisini; işte bu S1P1 reseptörünün internalizasyonunu sağlayarak ve T lenfositlerin lenf nodundan perifere çıkışını engelleyerek göstermektedir. Sonuç olarak dolaşımdaki T lenfosit sayısı azalmaktadır. Ayrıca S1P reseptörlerinin sinyalizasyonu sonucu vasküler endotelde bulunan fokal adezyon moleküllerini stabilize ederek ve oligodendrosit progenitörleri üzerine anti-apoptotik etkide bulunarak remiyelinizasyonu ve rejenerasyonu arttırmaktadır.

Lenfositlerin lenf nodunda tutulması CC-kemokin reseptörü 7 (CCR7) sayesinde olmaktadır. CCR7 ve S1P1 reseptörleri birbirlerine antagonist etkide bulunurlar. Yani S1P1 reseptör sayısı az ve CCR7 düzeyi fazla olan T hücreler lenf nodunda uzun süre kalırken, CCR7 düzeyi düşük olan T hücreler ise lenf nodundan daha çabuk ayrılırlar.

2.7.3.1.1.1. MS'te Fingolimodun Etki Mekanizması:

Fingolimod G protein kenetli sfingozin 1 fosfat (S1P) reseptörlerine bağlanarak etki etmektedir. MS patogeneğinde özellikle T hücreler sorumlu tutulmaktadır. MS plaklarının oluşumu sırasında patojenik santral T hücreleri (Th-1 ve Th-17) artmaktadır. Santral hafıza T hücreleri, merkezi sinir sisteminde bulunan mikrogliya ve dendritik hücreler tarafından sunulan antijenlerle tekrar aktive olur ve efektör T hücrelerine dönüşürler. Oluşan inflamatuvar yanıtı bağli olarak sitokinlerin salgılanması tetiklenir ve direk hücre hasarı gelişir. Sfingozin-1-P; fosfokinazlar sayesinde aktive olarak nöroinflamasyon ve gliozisi meydana getirmektedir. Fingolimod ise; bu nöroinflamasyon ve gliozisi başlatan T lenfositlerin matürite kazandığı lenf nodlarından perifere geçişini engelleyerek immün yanıtı katkı sağlar. Özellikle lenf nodlarındaki S1P1 reseptörlerinin sentezinin azaltılması, santral hafıza T hücrelerini lenf nodunda hapseder. Böylece azalan santral T hücrelerin efektör T hücreye de dönüşümü durdurulmuş olur (3,133).

Lenf nodlarında meydana gelen güçlü antijenik uyarıya cevap olarak; naif T hücreler aktivite kazanır ve CCR7-CD45RA- efektör hafıza T hücreler enfekte dokuya ulaşırlar. Daha zayıf bir antijenik uyarıda ise; CCR7+CD45RA- santral hafıza T

hücreleri oluşur, ancak daha güçlü bir uyarıya kadar efektör hafıza T hücrelere farklılaşamazlar (134).

Naif ve santral hafıza T hücreleri lenf nodlarından periferik dokulara S1P1 reseptörü aracılığıyla çıkmaktadır. Lenf nodlarında bulunan S1P1 reseptörü ise lenfatik endotel hücre kökenli S1P molekülü tarafından aktive edilmektedir. Fingolimod sayesinde S1P aracılı aktivasyon bloke edilir ve CCR7 aracılı yanıtlenerek efektör hafıza T hücreleri irreversibl şekilde CCR7 reseptörünü kaybeder. Lenf nodlarından periferik çıkışları için gerekli CCR7 kemokinlerini kaybeden santral hafıza T hücreler lenf nodlarında hapsedilir. Ancak CCR7- olan efektör T ve efektör hafıza T hücrelerinin lenf nodlarından çıkışları inhibe edilemez (3).

Fingolimod; CCR7+CD45RA+ naif T hücreleri ve CCR7+CD45RA- santral hafıza T hücreleri üzerine etki göstererek lenf nodunda tutulmasına neden olur ve bu hücrelerin periferik sayılarında azalmaya sebep olur (3,135,136). CCR7 reseptörünü daha az taşıyan efektör hafıza T hücreleri ise bu durumdan daha az etkilenmiş olur. Ayrıca fingolimod tedavisi ile dolaşımdaki B lenfosit sayılarının da azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (137,138).

2.7.3.1.2. Fingolimod'un Klinik Kullanımı

Fingolimodun MS tedavisinde kullanımını inceleyen esas olarak iki büyük faz 3 çalışması mevcuttur. Her iki çalışmada da fingolimodun 0,5 mg ve 1,25 mg'lık iki formu kullanılmıştır.

2010 yılında Kappos ve arkadaşlarının; fingolimodun 0,5 mg ve 1,25 mg dozları ile plaseboyu karşılaştırdıkları FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis) çalışmasına 24 ay boyunca izlenmiş 1272 hasta dahil edilmiştir (4). Çalışmanın sonlanım noktaları; yıllık relaps hızı, MR görüntülemelerinde T2'de yeni gelişen veya büyümüş lezyon sayısı, beyin hacim kaybı olarak belirlenmiştir. İlacın her iki dozunu da kullanan grupların, plasebo grubuna göre incelenen tüm parametrelerde anlamlı düzeyde üstün olduğu, ancak ilaç doz farklarının birbiri üzerine istatistiksel farklılığı olmadığı saptanmıştır. Tedavi altındaki 0,5 mg fingolimod alan grupta yıllık relaps hızı 0,18; 1,25 mg fingolimod alan grupta yıllık

relaps hızı 0,16 ve plasebo grubunda ise 0,40 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Diğer bir incelenen parametre olan MR görüntülemelerinde T2 kesitlerinde 2 yıl içinde yeni gelişen veya büyümüş lezyon durumuna bakıldığında 0,5 mg fingolimod alan grupta ortalama lezyon sayısı 2,5 iken, plasebo alan grupta 9,8 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur, anlamlı düzeyde lezyon sayısında azalma tespit edilmiştir. Beyin hacminde ise; plasebo alan grupta ortalama %1,3'lük bir azalma olurken, fingolimod alan grupta ortalama %0,8'lik bir azalma saptanmıştır (4). Ayrıca yüksek doz ile düşük doz alan grupların plaseboya kıyasla tüm parametrelerde üstün çıkmasına rağmen, yan etkiler özellikle yüksek doz alan grupta düşük doz alan gruba kıyasla daha sık görülmüştür (4).

Yine 2010 yılında FREEDOMS çalışması ile eş zamanlı olarak Cohen ve arkadaşları tarafından yürütülen TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 Oral in RRMS) çalışmasında fingolimodun düşük ve yüksek dozları ile interferon beta-1a intramusküler formu karşılaştırılmıştır (129). Bu çalışmada da sonlanım noktaları; 12 aylık deneme sonundaki yıllık relaps hızı, yeni gelişen T2 lezyon sayısı ve beyin hacmindeki azalma olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 429 hasta dahil edilmiştir. Fingolimod 1,25 mg alan hastalarda yıllık relaps hızı 0,20; fingolimod 0,5 mg alan hastalarda yıllık relaps hızı 0,16; IFN- β 1a alan hastalarda yıllık relaps hızı ise 0,33 ($p<0,001$) olarak tespit edilmiştir. Her iki dozda tedavi alan grubun, interferon alan gruba kıyaslandığında anlamlı oranla daha etkin olduğu bulunmuştur. MRG lezyon yükü araştırıldığına ise; 12 ay içinde yeni gelişen T2 lezyon sayısı fingolimod tedavisi alan hastalarda ortalama 1,7; IFN- β 1a tedavisi alan hastalarda ise ortalama 2,6 olarak izlenmiştir ($p=0,004$). Yine 12 aylık takip sonunda beyin hacminde fingolimod alan hastalarda ortalama %0,3'lük bir azalma izlenirken, IFN- β 1a alan hastalarda ortalama %0,5'lik bir azalma saptanmıştır ($p<0,001$) (129).

Fingolimod tedavisinin Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'de kullanım endikasyonları aşağıda belirtilmiştir. Bu ilaç RRMS tanılı hastalarda ikinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır.

A. Tedavi almamış ya da yeni tanılı hastalarda;

1. Bir yılda iki yada daha fazla atak geçiriyor olmak
2. İki yılda üç yada daha fazla ciddi atak geçiriyor olmak

3. Beyin MRG’de bir yada daha fazla kontrast tutan lezyon veya takip MRG’lerinde T2 lezyon sayısında artış görülmesi

B. İnterferon beta veya glatiramer asetatı yanıtı olmayan hastalarda;

1. Bir yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmaması veya ataklarında artış olması

2. Önceki yıl ile karşılaştırıldığında daha ciddi atakların varlığı

3. Bir yılda iki yada daha fazla ciddi atak geçiriyor olmak

4. Beyin MRG’sinde bir yada daha fazla kontrast tutan lezyon veya takip MRG’lerinde T2 lezyonlarında artış olması

C. Enjeksiyon yolu ile ilaç kullanımı veya kullanılan maddeye karşı yan etkileri nedeniyle ciddi uyum sorunu yaşayan ve uzun yıllar boyunca enjeksiyon tedavisi nedeniyle vücutta enjeksiyona uygun yer kalmayan hastalar

Bu tedavi için önerilen doz; aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak 0,5 mg kapsül şeklinde kullanılmalıdır.

2.7.3.1.3. Fingolimod’un Yan Etkileri

Fingolimod kullanan hastalarda sık görülen yan etkiler; karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kardiyovasküler etkiler (hipertansiyon, aritmi, AV blok, çarpıntı gibi), gözde maküler ödem, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, lenfopeni, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, herpes virüs enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati gibi enfeksiyonlar, diyare, yorgunluk, baş ağrısı şeklinde sıralanabilir.

İlaç ilk kullanımı sonrası görülen kardiyovasküler yan etkiler içinde en sık bradikardi ve AV ileti bozuklukları görülmektedir. Bu etki; S1P1 reseptörlerinin hem beyinde, hem de kardiyak dokuda yaygın şekilde bulunmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle atriyal miyositlerdeki hücre eksitabilitesini azaltarak bu etkiyi ortaya çıkarır. Bradikardi ilaç ilk dozunun alınmasından sonraki 6 saatte en fazla görülmektedir. İletim anormallikleri geçici ve asemptomatik olup, tedaviyi takip eden 24 saat içerisinde

düzelmektedir. Bu nedenle yan etki takibi açısından ilk doz kullanımı sonrasında kardiyak monitörizasyon oldukça önem arz etmektedir.

FREEDOMS çalışmasında fingolimod ile plasebo arasındaki enfeksiyon açısından yan etki profili karşılaştırıldığında; alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle bronşit) hariç benzer bulunmuştur (4). Ancak yan etkiler; yüksek doz alan grupta düşük doz alan gruba göre daha sık izlenmiştir. TRANSFORMS çalışmasında ise yüksek doz fingolimod alan gruptaki 2 hastada fatal herpes enfeksiyonu görülmüştür. Birinde herpes ensefaliti diğerinde ise primer yaygın varicella enfeksiyonu görülmüştür. Mortal seyredebilen bu enfeksiyonları önlemek adına hastalarda tedavi öncesinde mutlaka varicella zoster Ig G yanıtının oluşmuş olması istenmektedir. Eğer bağışıklığı yoksa hastaların aşılınması ve tedaviye aşından en az bir ay sonra başlanması önerilmelidir.

İlaça bağlı bulanık görme şikayeti olan hastaların küçük bir kısmında ciddi görme kaybına neden olabilecek maküler ödem tablosu izlenmiştir. Düşük doz fingolimod alan gruptaki hastalarda daha önce üveit öyküsü olmayıp sonrasında maküler ödem görülme sıklığı %0,4 iken, üveit öyküsü olanlarda bu oran %17'lere yükselmektedir. Bu yan etkilerin çoğu ilk 4 ay içerisinde ortaya çıktığından, hastalara ilaç başlangıcından itibaren 3. ay sonunda rutin kontrol göz muayenesi önerilmelidir.

Fingolimod tedavisi alan hastaların %2'sinde karaciğer fonksiyon testleri 5 kate kadar yükselebilmektedir. Progresif yükselme devam etmesi halinde ilaca ara verilmesi gerekmekte olup, karaciğer fonksiyon testlerinin tekrar normale döndükten sonra yeniden tedaviye başlanması önerilmektedir. Çoğunlukla 2 ay içerisinde enzimler normal düzeylerine dönmektedir.

Herhangi bir immünesupresif ilaç kullanım öyküsü olmayan fingolimod tedavisi alan 2 hastada PML vakası bildirilmiştir (61). Ölümcül bir yan etki olması sebebiyle hastaların tedavi süresince klinik ve radyolojik açıdan yakın takip edilmesi önerilmektedir.

Fingolimod etkinliği üzerine yapılan klinik çalışmalarda dolaşımdaki lenfosit düzeyindeki azalmanın saatler içinde başladığı ve doza bağımlı şekilde birkaç hafta içinde bazal değerine %20-30'una (ortalama 500–600 hücre/mm³) kadar düştüğü bildirilmiştir(130,131,132,141). FREEDOMS çalışmasında düşük doz fingolimod alan grupta tedavi öncesi başlangıç lenfosit sayısının(1840±620 hücre/mm³) tedavi sonrası

24. aydaki lenfosit sayısına (490 ± 340 hücre/mm³) kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (4). Ancak bu etkinin lenfosit sayısındaki azalmadan ziyade lenfosit dağılımının değişmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (141). Fingolimod tedavisi sonrası lenfopeni beklenen bir yan etkidir. Ancak lenfosit sayısı 200/ml altında olan hastalarda tedaviye devam edilmemesi önerilmektedir. Çünkü lenfosit düzeyinin bu düzeyden aşağıda olması enfeksiyonlara yatkınlık açısından ciddi risk oluşturmaktadır. 200/ml'nin üzerindeki lenfosit sayıları ile enfeksiyonlar arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır (130).

2.7.3.2. Klinik Kullanımdaki Diğer Oral Tedaviler

2.7.3.2.1. Teriflunamid :

Teriflunamid, 1985 yılında keşfedilmiş olan bir immünsupresan ajan olan leflunomidin (HWA 486) aktif metabolitidir. Uzun yıllar boyunca leflunomid; romatoid artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik allograft rejeksiyonu gibi hastalıklarda kullanılmıştır. İn vivo ortamda %95 oranında teriflunamide dönüşerek etki gösterir.

2005 yılında Zeyda ve arkadaşları tarafından teriflunomidin in vivo ortamda antijen sunucu hücre ve T hücreler arasındaki immun yanıtı etkileyerek immünsupresan etkilerini ortaya çıkarttığı gösterilmiştir(81).RRMS tedavisi için Eylül 2012'de FDA onayı alan ajan,Nisan 2014'ten itibaren T.C. Sağlık Bakanlığı onayından geçerek ülkemizde de kullanıma girmiştir.

Teriflunamid, RRMS tedavisindeki etkilerini pirimidin sentezinde görev yapan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini reversibl şekilde inhibe ederek göstermektedir. Böylece proinflamatuvar faktörleri azaltır ve tirozin kinazı inhibe eder. Sonuç olarak T lenfositleri baskılar.

Oral formda piyasaya sürülen ilaç günde tek doz şeklinde 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde kullanılmaktadır. İlk faz 3 çalışması olan TEMSO ('Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral Trial'); 2011 yılında O'Connor ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. 1088 hasta üzerine yapılan çalışmada plasebo, 7 mg/gün ve 14 mg/gün şeklinde 3 farklı tedavi verilen gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışmada ilacın yıllık atak

hızındaki düşme düzeyi ve özürülük progresyonu üzerine olan etkileri incelenmiştir (82). Plasebo alan grupta izlenen yıllık atak hızındaki düşüş, her iki dozda ilaç alan gruptakilerin yıllık atak hızındaki düşüşe göre yüksek bulunmuştur. Özürülük progresyonu üzerine olan etkilerde ise; düşük doz ilaç kullanımının olumlu yönde eğilim gösterdiği, yüksek dozun ise plaseboya göre %26'lık bir düzelme sağladığı ortaya çıkmıştır (82). Bu sonuçlar doğrultusunda hastada 14 mg günde tek doz şeklinde kullanımı uygun görülmüştür.

İlacı bağılı sık görülen yan etkiler arasında; saç dökülmesi, gastrointestinal etkiler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit ile enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. İlacın yarılanma süresi iki hafta olup, ilacı bağılı ciddi yan etkiler durumunda ilacın vücuttan hızlı eliminasyonu için kolestiramin tedavisi önerilmiştir (61).

2.7.3.2.2. Dimetil Fumarat:

1950'lerden beri psöriazis tedavisi için kullanılan fumarik asit esterlerinin immünomodülatör etkilerinin keşfedilmesiyle RRMS hastalarının tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (84). Mart 2013'te FDA onayı alan dimetil fumarat (BG-12) in vivo ortamda esterazlarla monometil fumarata dönüşmektedir. Yarılanma ömrü 36 saat olan monometil fumarat; lenfosit apoptozisini indükleyerek, immün yanıtın Th-1'den Th-2'ye doğru kaymasını sağlar ve nükleer faktör kapp B'nin ekspresyonunu azaltır. Aynı zamanda IL-10 ekspresyonunu artırarak vücuttaki immünolojik etkilerini ortaya koyar. Ayrıca nöroprotektif etkileri de bulunmaktadır.

İlacın 120 mg veya 240 mg kapsül şeklinde günde iki kez kullanılması önerilmektedir. İlacın ilk hafta 240 mg/gün dozunda kullanılması, sonrasında 480 mg/gün'e çıkılması uygun tedavi şekli olarak belirlenmiştir.

İlacı bağılı sık görülen yan etkiler; ilacı tok karnına kullanımı sonrası ortaya çıkan ateş basması, diyare, karın ağrısı, bulantı, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma ve lenfopenidir. Lenfopeni gelişimi önlemek açısından tüm hastalara ilacı başlamadan önce tam kan sayımı yapılmalıdır(61).

2.8. Menstrual Siklus:

Normal üreme fonksiyonu için, hipotalamus-hipofiz-over aksının kantitatif ve zamansal düzeninin kusursuz olması gerekir. Hipotalamustaki spesifik nükleus, belirli aralıklarla gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salgılar. Bu dekaeptid, hipofiz ön lobunun gonadotrop hücrelerinin dış yüzünde bulunan reseptörlerine bağlanır. Gonadotropolar yanıt olarak, glikoprotein yapısındaki gonadotropinleri, yani lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonu (FSH) salgılar. LH ve FSH, overde folikülogenezi uyarmanın yanı sıra steroid hormonlar (östrojenler, progesteron ve androjenler), gonadal peptidler (aktivin, inhibin ve follistatin) ve büyüme faktörlerinin üretimini bir düzene sokmak için teka ve granüloza hücrelerine bağlanır. Overde üretilen bu faktörlerin diğer fonksiyonları, GnRH ve gonadotropin salgılanmasını inhibe etmek ya da menstrüel siklus ortasında salgılanmalarını arttırmak için hipotalamus ve hipofiz bezini uyarmaktır.

Nörotransmitterler klasik nöral yolda, sinaptik bağlantı olarak adlandırılan, küçük ekstrasellüler aralığa geçerek ikinci nöronun dendritlerine bağlanırlar. Alternatif olarak, bu faktörler damar sistemine de salgılanırlar. Nöroendokrin sekresyon ya da nöroendokrin sinyal olarak tanımlanan bu süreçte, etkilerini gösterecekleri diğer dokulara taşınırlar.

Tipik menstrual siklus, 2-6 gün arasında sürebilen ve ortalama 20 ile 60 ml kan kaybının olduğu ve 21-35 günde bir gerçekleşen menstrual akım olarak tanımlanır. Geleneksel olarak, vajinal kanamanın ilk günü menstrual siklusun 1. günü olarak kabul edilmektedir. Menstrual siklusun süresi, her kadın için ve kadın ömrünün farklı dönemleri için değişkenlikler gösterir. Menstrual siklus süresinin menarştan sonraki 2 yıl ve menopozdan önceki 3 yıl süresince oldukça düzensiz olduğu bulunmuştur. Menstrual siklus endometriumda meydana gelen değişikliklere göre menstrual faz, sekretuar faz ve proliferatif faz olmak üzere üç evreye ayrılmıştır. Menstrual siklusun başlangıcından itibaren 2. yada 3. günleri menstrual faz, 8. yada 10. günleri proliferatif faz, 20. yada 21. günleri ise sekretuar faz dönemi olarak adlandırılmıştır.

Endometrium, iki tabakadan oluşmaktadır. Bunlar miyometriumun üzerinde uzanan bazal tabaka ve uterus lümenine bakan fonksiyonel tabakadır. Menstrual siklus boyunca belirgin bir değişikliğin olmadığı bazal tabaka, menstrual kanamadan sonra

endometriumun rejenerasyonu için önemlidir. Menstruasyondan sonra endometrium kalınlığı 1-2 milimetreye kadar düşer. Fonksiyonel tabakadaki glandüler ve stromal hücreler östrojenin etkisi altında, menstruasyondan sonra hızla çoğalır. Proliferatif faz olarak da adlandırılan bu hızlı büyüme dönemi overin foliküler fazına karşılık gelir. Menstrual siklusun 8.-10. günlerine denk gelen bu dönemde LH piki sayesinde endometrium kalınlığı yaklaşık 12 milimetreye ulaşır.

Endometrium ovulasyondan sonra, bir sekretuar dokuya dönüşür. Dönüşüm ve dönüşümden sonraki dönem endometriumun sekretuar fazı olarak tanımlanır ve menstrual siklusun 20.-21. gününe karşılık gelmektedir.

Menstrual siklus boyunca gelişen hormonal değişiklikleri özellikle östrojen ve progesteron seviyeleri belirler. Bu hormon düzeylerindeki siklik değişiklikler menstruasyon sürecinde daha ayrıntılı şekilde anlamamızı sağlar. Bu hormonlardaki siklik değişikliklerin; bağışıklık hücreleri gibi bir veya daha fazla faktör üzerine de etkisi vardır. Bu hormonların supresör T hücreleri aktivitesinde azalma gibi immün sistemde değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir (114).

Birçok çalışmada kadın hormonları ve lökosit düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Menstrual ve sekretuar fazlar ile proliferatif faz karşılaştırıldığında total lökosit düzeyinin faz süresince anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Menstrual siklusun 8. gününden sonra ölçülen lökosit seviyelerindeki düşüş diğer çalışmalarda da benzer şekilde bulunmuştur (115,116). Bazı çalışmalarda ise; ovaryansiklusun foliküler fazı ile luteal fazı karşılaştırıldığında total lökosit düzeylerindeki artışın farklı sonuçları olduğu gösterilmiştir (117,118). Madhura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada menstrual ve sekretuar fazlar ile proliferatif faz karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince total lökosit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,002$) (5). Başka bir çalışmada ise menstrual siklusun proliferatif fazı ile sekretuar fazı karşılaştırıldığında lökosit düzeylerindeki artışın sekretuar faz süresince daha yüksek olduğu görülmüştür (119,120). Sadece lenfosit düzeyinin; sekretuar fazda menstrual fazla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca menstrual siklusun diğer fazları ile karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince lenfosit yüzdelерinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ekim 2016 ile Aralık 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Araştırma projesi İnönü Üniversitesi Etik Kurulu tarafından Ocak 2016 tarihinde 2016/22 sayılı karar ile onaylandı ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Birimince Şubat 2016 tarihinden itibaren 2016/40 sayılı karar ile finansal olarak desteklendi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen 2010 McDonald Kriterleri'ne göre RRMS tanılı ve fingolimod tedavisi kullanan 18-45 yaş aralığındaki reproduktif dönemdeki kadın hastalar alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise, herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, hasta grubu ile benzer yaş aralığında bulunan menstrual siklusları düzenli sağlıklı bireyler seçilmiştir.

Grup içindeki hastalık progresyonunu belirlemek amacıyla eş zamanlı olarak hastalık öyküleri alınmış, fizik ve nörolojik muayenesi yapılmış, nörolojik özür lülük oranı (EDSS) hesaplanmıştır. Hastaların fingolimod öncesi kullanmış olduğu tedaviler, ek hastalıklar, kullandığı rutin ilaçlar, atak sıklığı, son kortikosteroid kullanım zamanı,

yaş,sigara-alkol kullanımı, aile öyküsü, eğitim düzeyi, menstrual siklus takvimi, hastalık süresi ve fingolimod kullanım süreleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 2010 McDonald Kriterlerinde belirtildiği şekilde kesin multipl skleroz kriterlerini karşılamış, relaps ve remisyonlarla giden MS (RRMS) tanısı almış olmak (olgu grubu)
- Bilgilendirilmiş olur formu alınmış olması (olgu ve kontrol grubu)
- 18-45 yaş aralığında düzenli menstrual siklusları olan kadın bireyler (son 6 ay içerisinde 22-32 gün aralıklarla düzenli devam eden / olgu ve kontrol grubu)
- Fingolimod tedavisi alan hastalar (olgu grubu)
- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmamak (kontrol grubu)

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul etmeyen denekler (olgu ve kontrol grubu)
- Başkabir nörolojik hastalığın bulunması (olgu grubu)
- Geçmişte veya şu andamalignitesi olan hastalar (olgu ve kontrol grubu)
- Benzer yaş aralığında olup menstrual siklusları devam etmeyen bireyler (olgu ve kontrol grubu)
- Total lenfoid radyasyon veya kemik iliği nakli yapılmış hasta (olgu ve kontrol grubu)
- Gebe ya da emziren (laktasyon) kadınlar (olgu ve kontrol grubu)
- Periferik venöz kan örneklerinin alınması sırasında herhangi bir enfeksiyonu olanlar(olgu ve kontrol grubu)
- Fingolimod tedavisi kullanması kontrendike olan hastalar(olgu grubu)

3.2. Çalışma Düzeni:

06.10.2016 ile 15.12.2016 tarihleri arasında bilgilendirmiş onam formu ile çalışmayı kabul eden yukarıda belirtilen kriterleri karşılayanolgu ve kontrol gruplarından periferik venöz kan örnekleri alınmaya başlanmıştır. Hem olgu hemde

kontrol grubundaki bireylerin ortalama menstrual siklusları çalışma başında kaydedilmiştir. Düzenli menstrual siklusları devam etmeyen bireyler çalışmadan çıkarılmıştır. Her bir bireyin menstrual siklusunun menstrual fazı olarak kabul edilen 2. ya da 3. gününde sabah saat 08:00-10:00 arasında periferik venöz kan örnekleri EDTA'lı hemogram tüplerine alınmıştır. Bu örneklerin bekletilmeden İnönü Üniversitesi Hematoloji Laboratuvarında bulunan SYSMEX marka tam kan sayım cihazı ile ölçümleri yapıp, sonuçlar elektronik ortama aktarılmıştır. Mens döneminde ilk örnekleri alınan bireylerin menstrual siklus çizelgelerine uygun şekilde proliferatif ve sekretuar fazları kaydedilmiştir. Proliferatif faz olan mensin 8. yada 10. günleri ile sekretuar faz olan mensin 20. yada 21. günlerinde aynı şekilde iki kez daha periferik venöz kan örnekleri toplanmıştır. Örneklerin alındığı dönem içerisinde aktif enfeksiyon geçiren yada MS atak tedavisi açısından kortikosteroid alan bireyler çalışmadan çıkarılmıştır.

Hasta grubundaki bireylerin 6'sı fingolimod tedavisi öncesi interferon beta 1a intramusküler, 13'ü interferon beta 1a subkutan, 9'u glatiramer asetat subkutan, 13 ü ise interferon beta 1b subkutan tedavileri almışlardı.

Hiçbir hastada ilk fingolimod tedavisi sırasında yan etki bildirilmemişti. Olgu grubuna öncesinde dahil edilen iki hastanın lenfosit değerleri 200/ml'nin altında tespit edildiği için fingolimod tedavisi kesilmişti. Dört hasta karaciğer fonksiyon değerlerinde yükselme nedeniyle gastroenterolojibölümüne konsülte edildi, karaciğer fonksiyon değerleri yakın takip edilerek medikal tedavileri düzenlendi, ancak fingolimod tedavisine ara verilmedi. Hiçbir hastada ölümcül advers etki bildirilmedi. Olgu grubundan iki hastanın; hastalık başlangıcında RRMS tanısı ile takip edilirken zaman içerisinde SPMS'ye dönüştüğü görüldü.

Olgu grubuna başlangıçta dahil edilen üç hastadan biri ulaşım zorluğu, diğer ikisi ise menstrual sikluslarındaki düzensizlik nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Sonuç olarak çalışmaya olgu grubuna 41 denek, kontrol grubuna ise 33 denek dahil edilmiştir.

Tüm numunelerin temin edilmesinden sonra İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi MERGEN sistemine yüklenen veriler SPSS programına aktarılmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntemler:

MS ve kontrol grupları arasındaki yaş ortalamaları ve gruplar arası menstrual siklus dönemlerine göre aynı fazdaki total lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit yüzdeleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Olgu ve kontrol gruplarında total lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit yüzdelerinde 3 farklı menstrual siklus döneminde fark olup olmadığı ANOVA testi ile araştırıldı.

Ayrıca 3 farklı menstrual siklus dönemi arasındaki fark; menstruasyon-proliferatif (M&P), menstruasyon-sekretuar (M&S), proliferatif-sekretuar(P&S) dönemleri şeklinde PostHoc Tukey testi ile araştırıldı. $p < 0,05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Ve Klinik Verileri:

Çalışmaya olgu grubu olarak reproduktif dönemde, düzenli menstrual siklusları olan, RRMS tanılı, fingolimod tedavisi kullanan 41 kadın hasta dahil edildi. Olgu grubunun yaş ortalaması $33\pm 7,29$ (21-45 yaş), hastalık süresi $104,63\pm 59,20$ (12-276 ay), EDSS skoru $3\pm 1,34$ (1-8), fingolimod tedavi kullanım süresi ise $18,51\pm 12,55$ (1-42 ay) olarak hesaplandı(**Tablo 4.1**).

Kontrol grubuna ise yine benzer yaş aralığında, herhangi bir kronik nörolojik hastalığı olmayan, aktif enfeksiyonu bulunmayan, düzenli menstrual siklusları olan sağlıklı 33 kadın birey dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $30,67\pm 5,33$ (20-41 yaş) olarak hesaplandı(**Tablo 4.1**).

Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,160$) (**Tablo 4.1**).

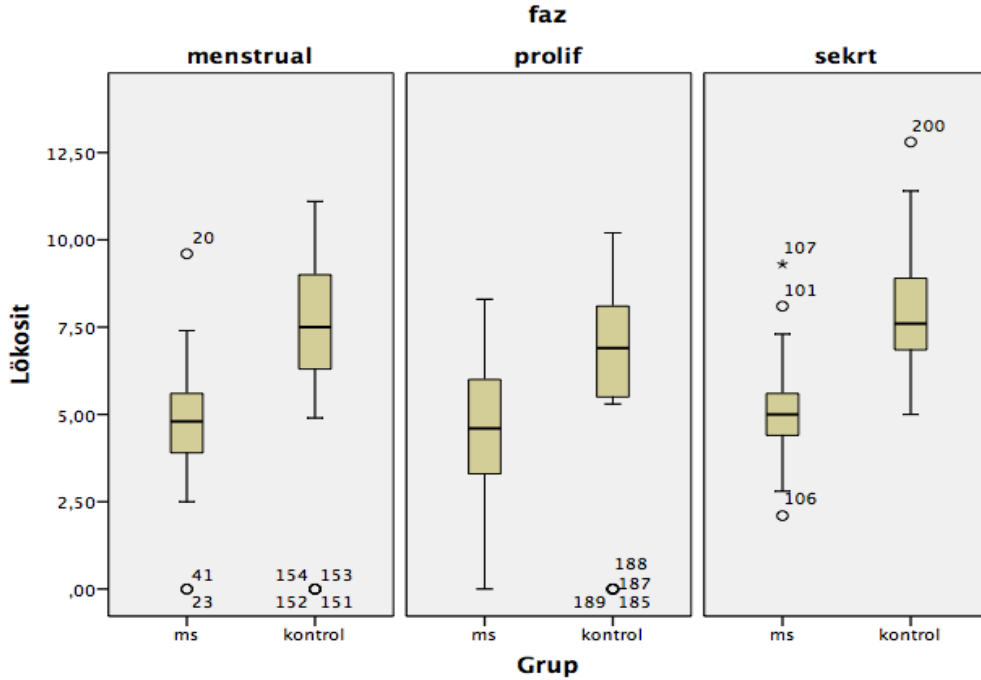
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

	MS n: 41	Kontrol n: 33	P*
Yaş	(21-45)33±7,29	(20-41) 30,67±5,33	0,160
EDSS	3±1,34 (1.0-8.0)		
Hastalık Süresi (ay)	104,63±59,20 (12-276)		
Fingolimod Kullanım Süresi (ay)	18,51±12,55(1-42)		

* Mann-Whitney U Testi

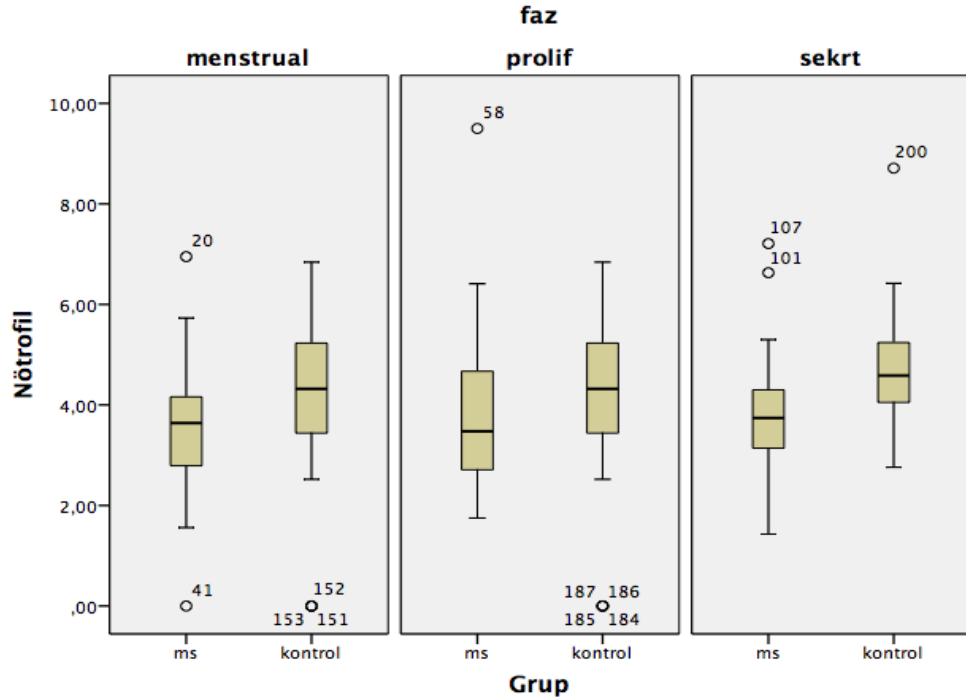
4.2. Hastaların Hematolojik Verileri:

MS (olgu) grubundaki hastaların total lökosit düzeyleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazda(sırasıyla 4,77±1,74, 4,40±2,13 ve 5,06±1,40) kontrol grubu değerlerine göre (sırasıyla 6,90±2,97, 6,08±3,20 ve 7,95±1,66) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (sırasıyla p=0,000,p=0,000,p=0,000) bulundu(Şekil 4.1, Tablo 4.2).



Şekil 4.1: MS ve kontrol grubu lökosit düzeyleri

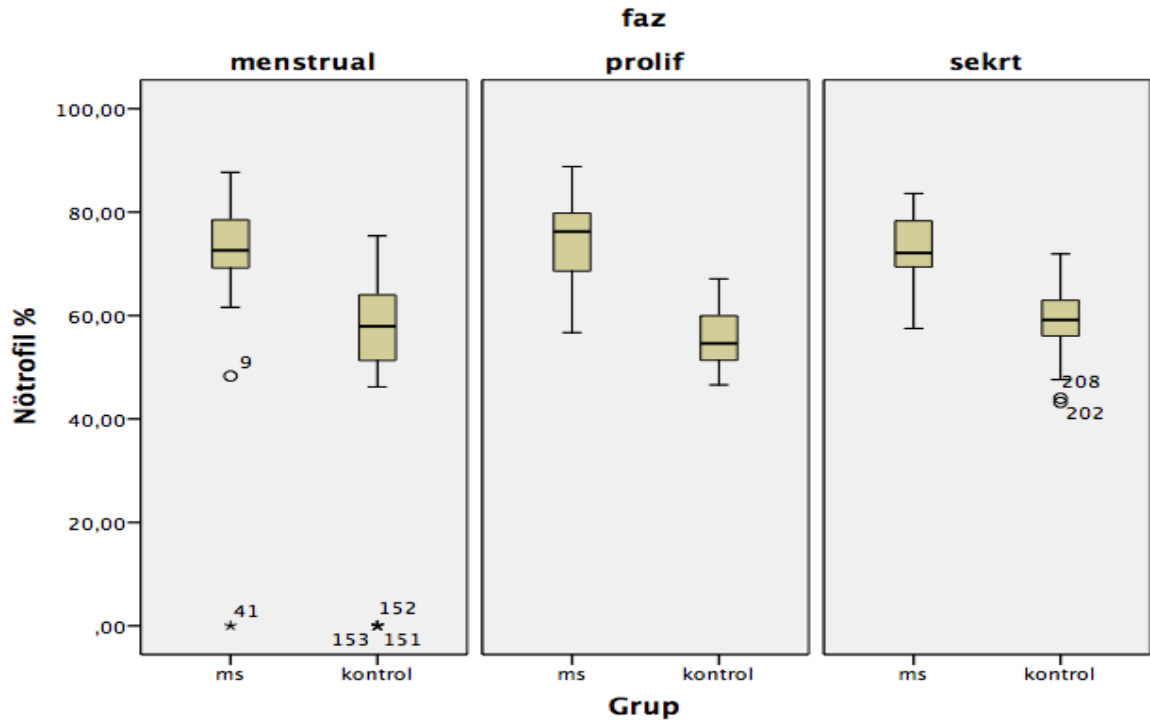
MS grubundaki hastaların nötrofil düzeyleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazda(sırasıyla $3,59 \pm 1,28$, $3,86 \pm 1,56$ ve $3,73 \pm 1,18$) kontrol grubu değerlerine göre (sırasıyla $4,14 \pm 1,97$, $4,16 \pm 1,05$ ve $4,65 \pm 1,15$) düşük bulundu. Fakat bu azalma menstruasyon ve sekretuar fazlarda istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,000$) iken proliferatif fazda istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,132$) değildi (**Şekil 4.2**, **Tablo 4.2**).



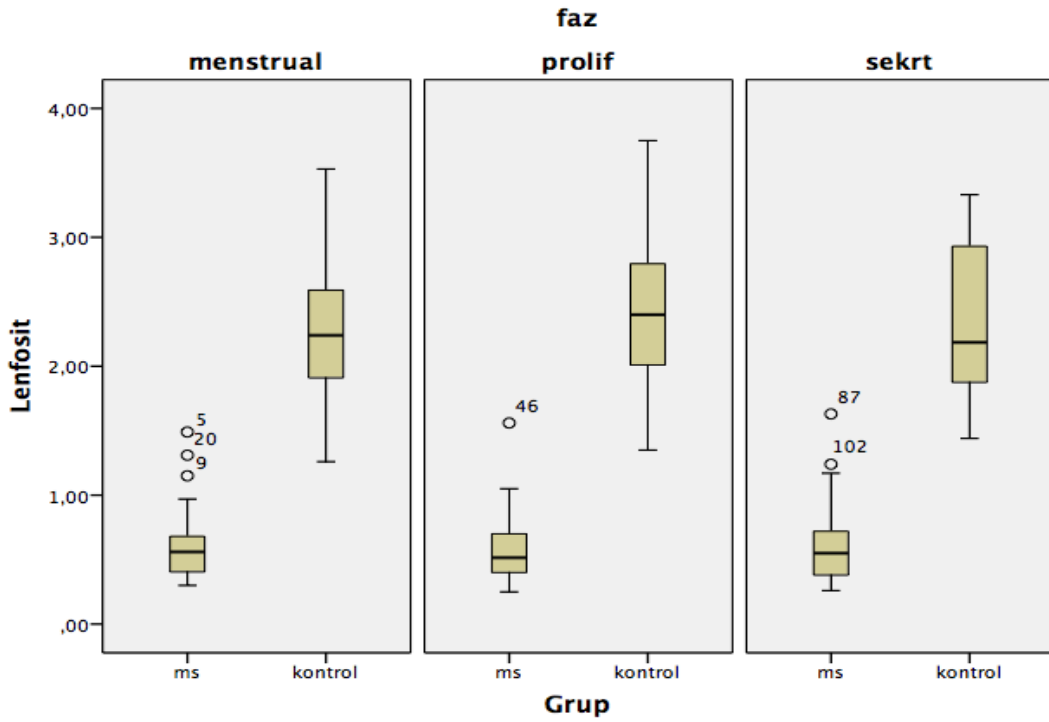
Şekil-4.2: MS ve kontrol grubu nötrofil düzeyleri

MS grubundaki hastaların nötrofil yüzdeleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazda(sırasıyla $71,63 \pm 13,41$, $74,02 \pm 7,56$ ve $73,04 \pm 6,40$) kontrol grubu değerlerine göre (sırasıyla $52,27 \pm 21,04$, $55,78 \pm 6,13$ ve $58,59 \pm 6,57$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) bulundu (**Şekil 4.3**, **Tablo 4.2**).

MS grubundaki hastaların lenfosit düzeyleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazda(sırasıyla $0,59 \pm 0,27$, $0,57 \pm 0,25$ ve $0,62 \pm 0,30$) kontrol grubu değerlerine göre (sırasıyla $2,26 \pm 0,56$, $2,43 \pm 0,56$ ve $2,39 \pm 0,60$) anlamlı düzeyde düşük (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) bulundu (**Şekil 4.4**, **Tablo 4.2**).

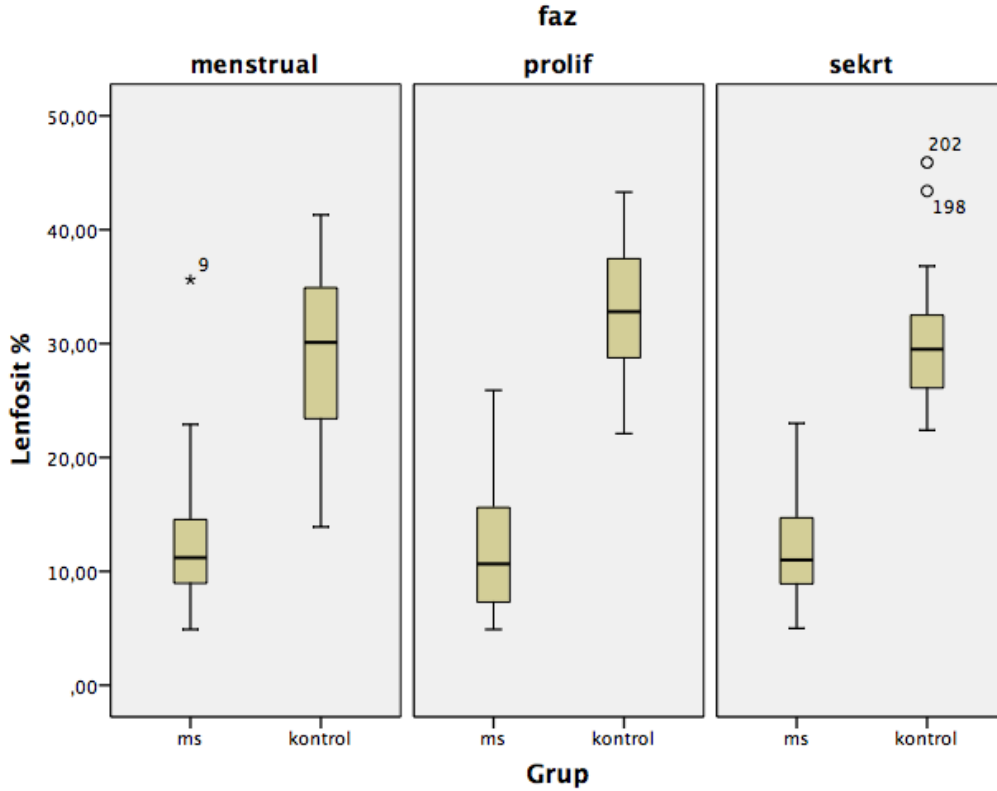


Şekil-4.3:MS ve kontrol grubu nötrofil yüzdeleri



Şekil-4.4:MS ve kontrol grubu lenfosit düzeyleri

MS grubundaki hastaların lenfosit yüzdeleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazda(sırasıyla $12,26 \pm 5,41$, $11,98 \pm 5,32$ ve $12,31 \pm 4,84$) kontrol grubu değerlerine göre (sırasıyla $29,54 \pm 7,65$, $32,98 \pm 5,88$ ve $30,19 \pm 5,55$) istatistiksel olarak anlamlı düzeydedüşük (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) bulundu (Şekil 4.5, Tablo 4.2).



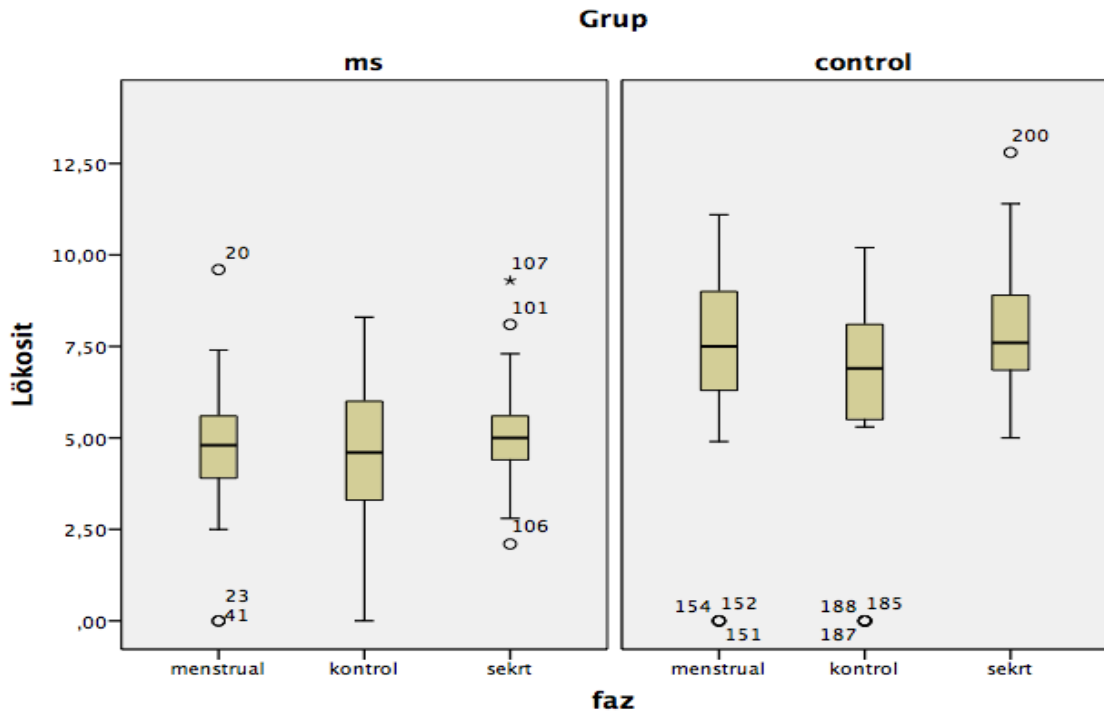
Şekil-4.5: MS ve kontrol grubu lenfosit yüzdeleri

Elde edilen sonuçlara göre; MS grubunda her üç menstrual fazda lökosit, lenfosit ve lenfosit yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Nötrofil yüzdesi ise MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2). Nötrofil düzeyleri ise menstruasyon ve sekretuar fazlarda MS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir. Sadece proliferatif fazda ölçülen nötrofil düzeylerinin MS ve kontrol grupları arasında; MS grubunda yine düşük olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.2).

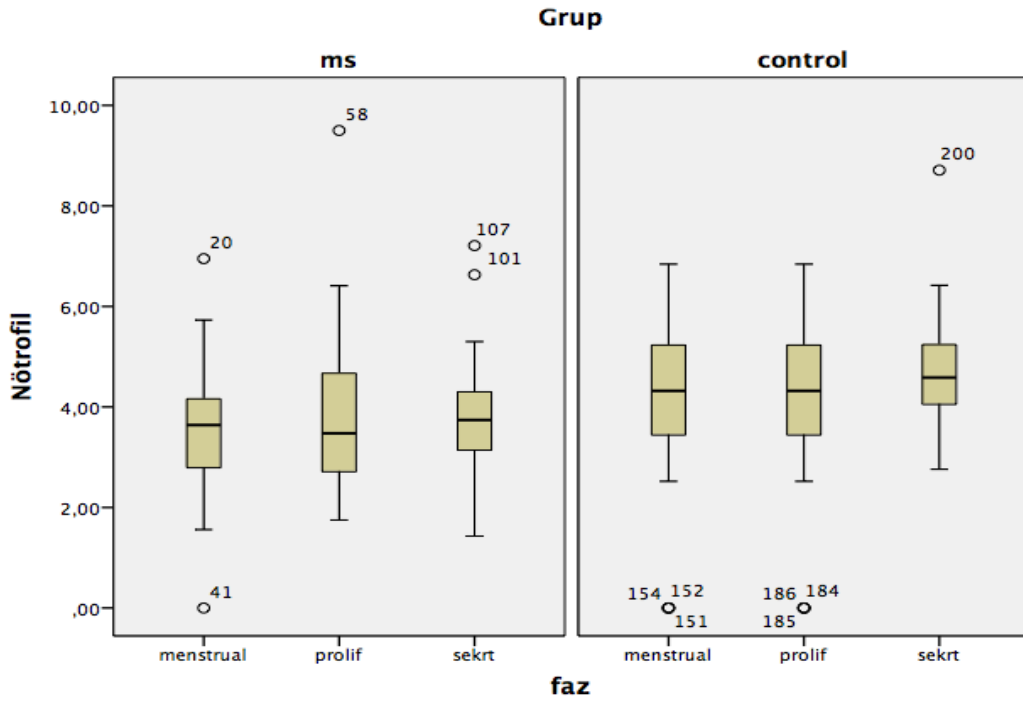
MS ve kontrol grubu için ayrı ayrı total lökosit, nötrofil, lenfosit düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit yüzdeleri menstruasyon, proliferatif ve sekretuar fazları boyunca karşılaştırıldı ve sonuçlar ANOVA testi ile kıyaslandı. Dönemler arası çıkan farkların hangi dönemler arasında olduğu ise PostHoc Tukey testi ile değerlendirildi (Tablo 4.3).

MS grubunda menstrual siklusun üç fazı arasında total lökosit (Şekil 4.6), nötrofil (Şekil 4.7), nötrofil yüzdesi (Şekil 4.8), lenfosit (Şekil 4.9) ve lenfosit yüzdeleri (Şekil 4.10) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,262$, $p=0,670$, $p=0,553$, $p=0,796$, $p=0,958$) (Tablo 4.3).

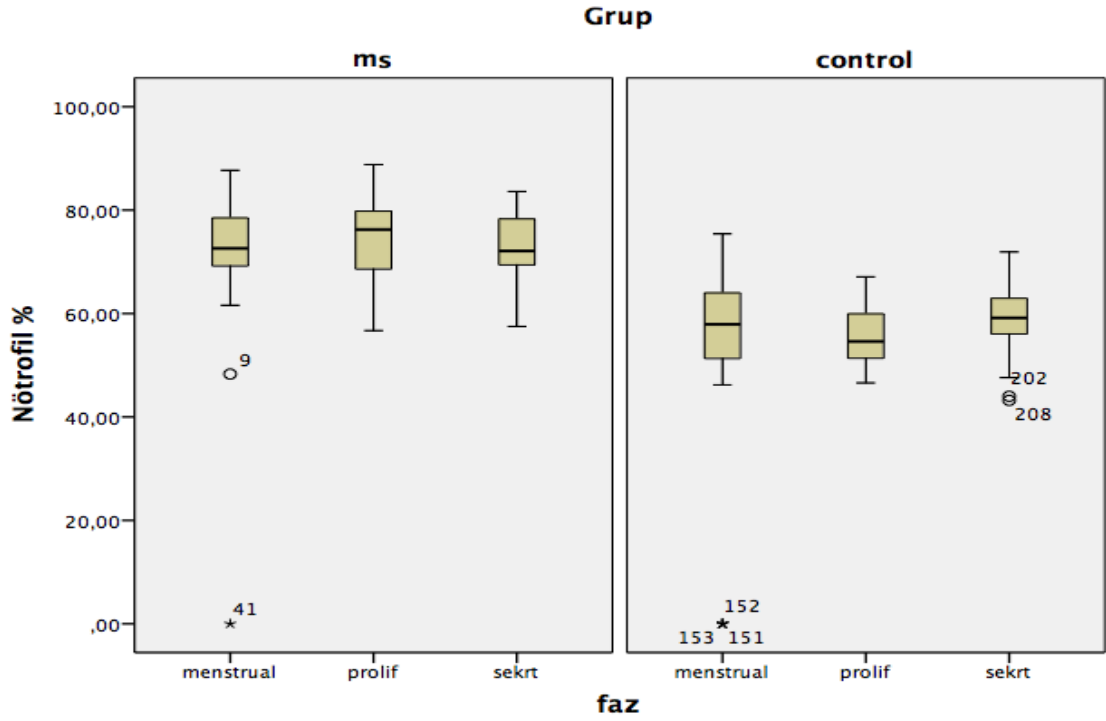
Kontrol grubunda menstrual siklusun üç fazı arasında lökosit düzeyleri (Şekil 4.6) arasında anlamlı düzeyde değişiklik olduğu tespit edildi ($p=0,033$). Çalışmamızda kontrol grubunun lökosit düzeyleri proliferatif faz boyunca diğer iki faza kıyasla anlamlı oranda düşük olarak bulundu (Tablo 4.3). Yine kontrol grubunda menstrual siklusun üç fazı arasında nötrofil (Şekil 4.7), nötrofil yüzdesi (Şekil 4.8), lenfosit (Şekil 4.9) ve lenfosit yüzdeleri (Şekil 4.10) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,438$, $p=0,210$, $p=0,538$, $p=0,115$) (Tablo 4.3).



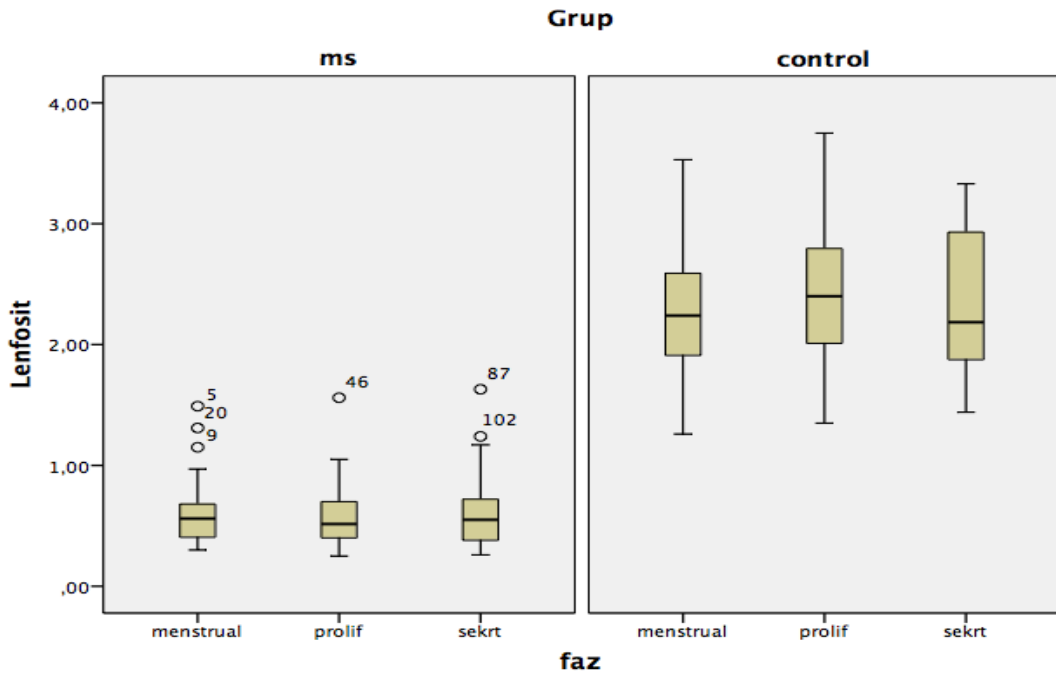
Şekil-4.6: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lökosit düzeyleri



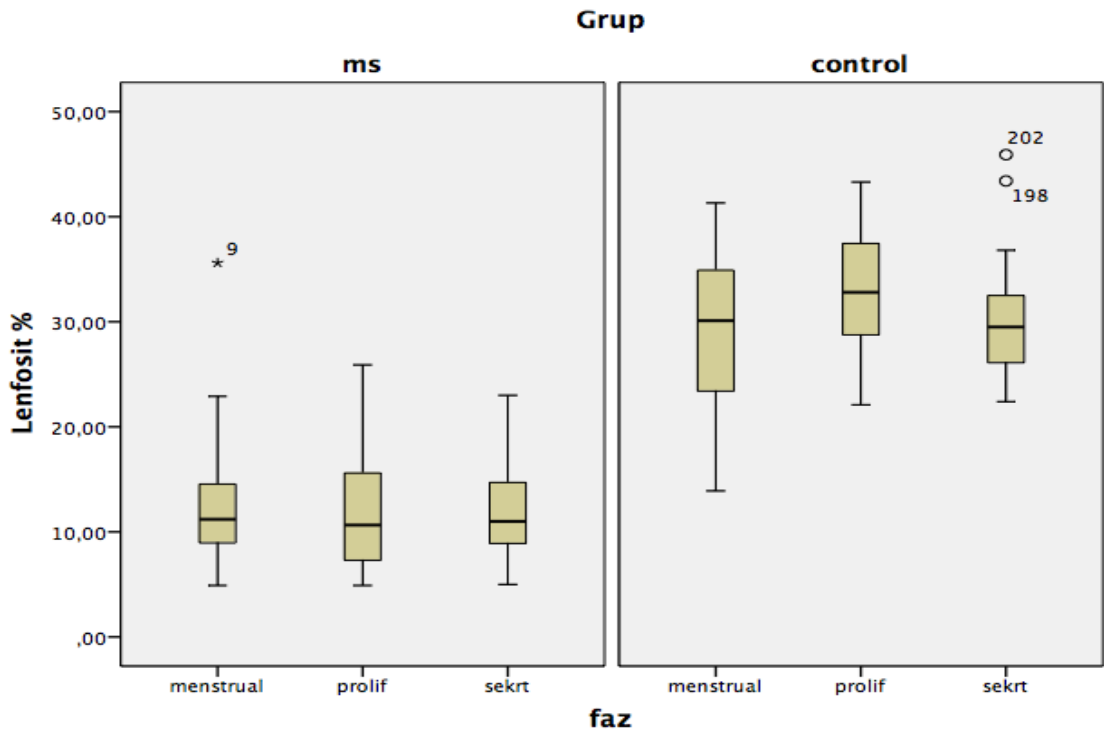
Şekil-4.7: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu nötrofil düzeyleri



Şekil-4.8: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu nötrofil yüzdeleri



Şekil-4.9: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lenfosit düzeyleri



Şekil-4.10: Menstrual siklus dönemlerine göre MS ve kontrol grubu lenfosit yüzdeleri

Tablo 4.2. Hastaların Hematolojik Verileri-1

	MS	Kontrol	p*
Lökosit Mens	4,77±1,74	6,90±2,97	0,000
Lökosit Pro	4,40±2,13	6,08±3,20	0,000
Lökosit Sek	5,06±1,40	7,95±1,66	0,000
Nötrofil Mens	3,59±1,28	4,14±1,97	0,027
Nötrofil MensYz	71,63±13,41	52,27±21,04	0,000
Nötrofil Pro	3,86±1,56	4,16±1,05	0,132
Nötrofil ProYz	74,02±7,56	55,78±6,13	0,000
Nötrofil Sek	3,73±1,18	4,65±1,15	0,000
Nötrofil SekYz	73,04±6,40	58,59±6,57	0,000
Lenfosit Mens	0,59±0,27	2,26±0,56	0,000
Lenfosit MensYz	12,26±5,41	29,54±7,65	0,000
Lenfosit Pro	0,57±0,25	2,43±0,56	0,000
Lenfosit ProYz	11,98±5,32	32,98±5,88	0,000
Lenfosit Sek	0,62±0,30	2,39±0,60	0,000
Lenfosit SekYz	12,31±4,84	30,19±5,55	0,000

*Mann-Whitney U Testi (Mens: Menstruasyon, Pro: Proliferatif, Sek: Sekretuvar)

MS grubunda çalışılan tüm verilerde menstrual siklusun üç fazının birbiri arasında karşılaştırılmasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Kontrol grubunda da lökosit değerleri dışındaki verilerde farklı fazlarının birbirleriyle karşılaştırılmasında anlamlı sonuca ulaşılamadı. Ancak kontrol grubundaki lökosit değerlerinin proliferatif faz boyunca diğer fazlara göre daha düşük düzeyde seyrettiği görüldü (p=0,033). Bu düşüklüğün özellikle proliferatif ve sekretuvar fazlar arasında ise anlamlı oranda olduğu tespit edildi (p=0,025). Diğer fazlar arasındaki değişimler ise anlamlı bulunmadı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Hastaların Hematolojik Verileri-2

	M	P	S	F	P**	PostHoc Tukey Test
MS Hastaları						
Lökosit	4,77±1,74	4,40±2,13	5,06±1,40	1,354	0,262	M&P: 0,623; M&S: 0,744; P&S: 0,234
Nötrofil	3,59±1,28	3,86±1,56	3,73±1,18	0,401	0,670	M&P: 0,645; M&S: 0,885; P&S: 0,912
Nötrofil %	71,63±13,41	74,02±7,56	73,04±6,40	0,596	0,553	M&P: 0,526; M&S: 0,801; P&S: 0,902
Lenfosit	0,59±0,27	0,57±0,25	0,62±0,30	0,229	0,796	M&P: 0,956; M&S: 0,917; P&S: 0,779
Lenfosit%	12,26±5,41	11,98±5,32	12,31±4,84	0,043	0,958	M&P: 0,971; M&S: 0,999; P&S: 0,959
Kontrol						
Lökosit	6,90±2,97	6,08±3,20	7,95±1,66	5,475	0,033	M&P: 0,447; M&S: 0,300; P&S: 0,025
Nötrofil	4,14±1,97	4,16±1,05	4,65±1,15	2,324	0,438	M&P: 1,000; M&S: 0,497; P&S: 0,497
Nötrofil %	52,27±21,04	55,78±6,13	58,59±6,57	3,405	0,210	M&P: 0,594; M&S: 0,185; P&S: 0,734
Lenfosit	2,26±0,56	2,43±0,56	2,39±0,60	0,477	0,538	M&P: 0,541; M&S: 0,690; P&S: 0,968
Lenfosit%	29,54±7,65	32,98±5,88	30,19±5,55	2,354	0,115	M&P: 0,119; M&S: 0,923; P&S: 0,249

** ANOVA testi M: Menstruasyon fazı, P: Proliferasyon fazı, S: Sekretuar fazı

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz; MSS'nin inflamatuvar, demiyelinizasyonu ile seyreden kronik otoimmün bir hastalıdır. Özellikle genç erişkinleri etkileyen hastalıkladınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir ve bu oran giderek artmaktadır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda hastalık prevalansı aynı yaş aralığındaki erkeklere göre belirgin olarak fazladır. Son yapılan çalışmalarda hastalık prevalansı tüm dünya için ortalama 3/10.000 olarak belirtilmektedir (11).

Multipl skleroz; genç erişkinlerde travmadan sonraki en önemli özürülük nedeni olması sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur(7,8). Hastaların yaklaşık %25'i 20 yıl sonunda destekle yürür hale gelmektedir(13).

Multipl skleroz; birçok karmaşık belirti ve bulgunun eşlik ettiği, çok farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın ilk belirtileri sıklıkla erişkin dönemde ortaya çıkar ve kronik bir seyir takip eder. Tanı koymakla güçlük yaratan birçok kliniği olan MS hastalığının; motor, duysal, serebellar, görsel, beyin sapı ve mesane ile ilişkili belirtiler, seksüel ve kognitif fonksiyon kayıpları en sık görülen semptomlarıdır. Birden fazla alt tipi bulunan bu hastalıkta, en sık atak ve remisyonlarla seyreden relapsing-remitting formu %80 oranında görülür.

Hastalığın seyrinde; kadın cinsiyet, erken başlangıç, ilk atağın duysal atak ya da optik nörit olması, ataklardan sonradüzelmenin tam yada tama yakın olması, ilk yıllarda atak sayısının az, ataklar arası sürenin uzun olması iyi prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir. Geç başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıçtan beri progresif seyir, sık ve az düzelen ataklar, serebellar ve/veya motor fonksiyonların etkilenmesi ise kötü prognoz belirteçleridir (142).

Kadın MS hastalarında doğurganlık dönemine denk gelen kronik hastalık sürecinde, MS'in patolojik etkileri, kullanılan ilaçların yan etkileri, özürülülüğün yarattığı fiziksel ve psikolojik etkilenmeler reproduktif işlev bozukluklarına yol açmakta, fakat birçok durumda bunun tersi sorunlar da ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda libido azalması, vajinal lubrikasyon kaybı ve vajinal his azalması şeklinde seksüel fonksiyon kaybı bulguları sık görülmektedir (46,143).Seksüel fonksiyon kayıpları; beyin, spinal kord ve periferik nöronlarda meydana gelen hasarlardan kaynaklanabilir. Cinsel işlevleri etkileyen spesifik MS belirtileri (örneğin spastisite, yorgunluk, idrar kaçırma) ve kronik hastalığın psikososyal etkileri de (özellikle de duygudurum bozuklukları, bilişsel bozukluklar) bu duruma neden olmaktadır (83).

Genel olarak multipl sklerozun kadınlarda fertilitiyi etkilemediği; abortus, malformasyon, ölü doğum veya gebelik ve doğum komplikasyonlarında artışa yol açmadığı bildirilmektedir. Çok sayıda kadın MS hastasının dahil edildiği birçok çalışmada, MS'li kadınlarda gebelik, doğum ve fetal komplikasyon insidansının hastalığı olmayan kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir (104). 1950'li yıllardan önce, MS'li kadınların çoğunun, hastalıklarını daha da kötüleştirebileceği inancı nedeniyle gebeliği önlemeleri görüşü savunulurken, geçtiğimiz 40 yıl boyunca yapılan çalışmalarda gebeliğin özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde MS relaps sayısını azalttığı belirlenmiştir (104). MS'deki relaps oranları doğumdan sonraki ilk 3-6 ayda yükselme eğilimi göstermektedir. Doğum sonrası dönemde ise relaps riski %20-40 olarak tahmin edilmektedir.Özellikle gebeliğin uzun dönemde MS'e bağlı özürülülük üzerine etkisi olmadığı ancak puerperal dönemde atak geçirme riskini 3 kat arttırdığı bilinmektedir (104,105).

Multipl sklerozun tedavisinde kullanılan birçok ilaç ve hastalığın yarattığı özürülülük gebelik ve perinatal sorunlara yol açabilir. Hastalığı modifiye edici ilaçların

hiçbiri şu anda hamilelik sırasında kullanılmak üzere onaylanmamıştır. Gebe kalmayı planlayan multipl sklerozlu (MS) hastalara genellikle, gebelik öncesi dönemde hastalığı modifiye edici ilaçları bırakmaları önerilir (103).Doğum zamanı ve doğum şekli genellikle diğer kadınlarla aynıdır ve özel bir yönetime ihtiyaç duyulmamaktadır.Emziren kadınlarda MS ile kullanılan ilaçların güvenliğine ilişkin yapılan çalışmalarda genellikle süte klinik açıdan anlamlı miktarlarda geçmeyen büyük polar moleküllerin kullanılabilmesi savunan çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda en güvenilir molekülün interferon beta gibi büyük molekül yapısına sahip ilaçlar olduğu ve tercih edilebileceği bildirilmektedir(126). Ayrıca yapılan çalışmalarda emzirme ile MS'in nüksetme riskinin artmadığı gösterilmiştir.Atak tedavisinde kullanılan intravenöz immünoglobulin ve kortikosteroidlerin emzirme döneminde kullanımı genellikle güvenlidir. Bununla birlikte, kortikosteroid uygulaması ve emzirmenin tekrar başlatılması arasında bir arınma periyodu önerilmiştir (124).

2004 yılında Vukusic ve arkadaşları tarafından yayınlanan PRIMIS çalışması, multipl sklerozun klinik seyri üzerine gebelik ve doğumun etkilerini araştırmayı amaçlayan ilk büyük prospektif çalışmadır. Bu çalışmada doğum sonrası 2 yıllık takip ve doğumdan sonraki 3 ay içinde gelişen nüks olasılığı analiz edilmektedir. Her üç aylık dönemdeki postpartum ikinci yılın sonuna kadar relaps hızı, gebelik öncesi yıl ile karşılaştırılmıştır(104). Bu çalışmaya göre, gebelik öncesi yıl ile karşılaştırıldığında, gebelik sırasında nüksetme hızında, en çok üçüncü trimesterde azalma olurken, doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde ise nüks hızında en belirgin artış izlenmiştir (104). İkinci trimester ile postpartum ilk 3 ay dışında kalan 2 yıllık dönemde hastalık nüks oranlarının gebelik öncesi döneme kıyasla anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Postpartum ilk 3 aydaki artmış hastalık nüks riskine rağmen, kadınların%72'sinde bu dönemde relaps yaşanmamıştır.Ayrıca gebelik öncesi ve gebelikte daha fazla hastalık aktivitesi bulunan kadınlardapostpartum 3 aylık dönemde hastalık nüks oranının en fazla olduğu gösterilmiştir (104).

MS premenopozal kadınlarda diğer gruplardan daha yaygın görülen bir hastalıktır. Hormonal değişikliklerin MS'deki nörolojik semptomlara ne gibi etkileri olduğu net belirlenmiş olmamasına rağmen, epilepsi veya migren tipi baş ağrısı gibi diğer bazı bozuklukların, adet öncesi ve sırasında daha kötü olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

MS'li kadınlarda nörolojik semptomlar ile adet döngüsü arasında bir korelasyon olup olmadığını araştıran bir çalışmada özellikle RRMS'li hastalarda menstrual siklus başlamadan önce veya başlangıç dönemlerinde MS ile ilişkili Őikayetlerde artış olduğu görülmüştür. Halsizlik, dengesizlik, yorgunluk ve depresyon en sık kötüleşen belirtiler arasındadır (6).

Menstrual siklus boyunca gelişen hormonal ve immün mekanizmalardaki değişikler sonucunda immün hücre dağılımının değiştiği bilinmektedir. Hormon düzeylerinin endometrium üzerine olan etkileri göz önüne alınarak siklus üç farklı döneme ayrılmıştır. Aktif menstrual kanamanın olduğu dönem menstruasyon fazı, menstruasyon fazının bitiminden sonra endometrial dokunun çoğalmaya başladığı dönem proliferatif faz ve bir sonraki menstrasyon dönemine hazırlık aşamasında görülen yoğun sekresyonun olduğu dönem ise sekretuvar faz olarak adlandırılmıştır.

İmmün hücre dağılımının incelendiği bazı çalışmalarda; menstrual siklusun proliferatif fazı ile sekretuvar fazı karşılaştırıldığında lökosit düzeylerindeki artışın sekretuvar faz süresince daha yüksek olduğu görülmüştür (119,120).Bir diğer çalışmada ise menstrual ve sekretuvar fazlar ile proliferatif faz karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince total lökosit düzeyinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür(5). Bizim alışmamızda ise kontrol grubunda lökosit düzeyleri proliferatif faz boyunca en düşük düzeyde saptanmıştır. Sekretuvar fazda ise en yüksek oranda bulunmuştur. Lenfosit düzeyinin sekretuvar fazda menstrual fazla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda arttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (6). Ayrıca menstrual siklusun diğer fazları ile karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince lenfosit yüzdesinde anlamlı derecede düşüklük görülmüştür (6). Bizim alışmamızda ise lenfosit değerleri proliferatif faz boyunca en yüksek düzeyde ölçülmüştür.

Fingolimod MS hastalarında 2010 yılında FDA onayı olarak kullanıma giren ilk oral ajandır. Ülkemizde ise Mart 2011 tarihinden bu yana kullanılmaktadır. Hücre yapısında bulunan sfingozin molekülüne olan benzerliği nedeniyle birçok dokuda bulunan sfingozin 1 fosfat reseptörlerine bağlanıp, agonist gibi davranır. Ancak yaptığı etkiler antagonistik bir etki yaratır. Özellikle beyin, kardiyak, endotel hücreleri, böbrek gibi hayati organlarda bu reseptörler nedeniyle SSS de göstermiş etkiler dışında bazı yan etkiler de ortaya çıkmaktadır.

Fingolimod, lenfositlerin lenf nodundan çıkışı için gerekli S1P1 reseptörünü etkilemekte, reseptörün hücre içine alınmasını; sentezinin azaltılmasını sağlayarak özellikle CCR7 taşıyan lenfositlerin lenf nodundan çıkışını engellemektedir (116,118). Lenfosit alt grupları içinde en fazla T lenfositlerin etkilendiği bilinmektedir (11,117,119).

İlaç ilk doz alımı sonrasında görülen en sık yan etki bradikardi ve AV iletim anormallikleridir. Bradikardi; en sık ilacın alınmasını takip eden ilk 6 saat içerisinde görüldüğünden, ilk uygulamaların hastane şartlarında ve kardiyak monitörizasyon yapılarak verilmesi önerilmektedir.

Lenfopeni fingolimod tedavisi sonrası sık görülen diğer bir yan etkidir. Özellikle ilacın vücuttaki etkinliği ile T lenfositlerin lenf nodlarında hapsolması sonucu bu hücre alt tipinde belirgin düşüklük izlenmektedir (11,117,119). Ancak lenfosit sayısının 200/ml'nin altında olduğu durumlarda hastaların tedaviye ara vermesi önerilmektedir. Çünkü lenfosit sayısının bu düzeyden daha aşağılara düşmesi birçok fırsatçı enfeksiyon ajanı için organizmayı hedef haline getirmektedir. En sık görülen fırsatçı mikroorganizmalardan biri de varisella zoster enfeksiyonudur. Bu ciddi hastalık riskini en aza indirmek için fingolimod tedavisi öncesi VZV immünesinin kazanılmış olması gerektiği savunulmaktadır. 200/ml'nin üzerindeki lenfosit sayıları ile enfeksiyonlar arasında ise belirgin bir ilişki bulunamamıştır (4,130). İlaç kullanımının bir sonucu olarak ortaya çıkan lenfopeninin takibi; tedaviye ara verme veya tedavinin sonlandırılması için bir kriter olarak kabul edildiğinden lenfosit monitörizasyonu oldukça önem arz etmektedir(130,131,141).

Bizim çalışmamızda; fingolimod tedavisi alan RRMS tanılı kadın hastalardaki kan lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin menstrual siklusun farklı evrelerindeki değişikliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kan hücrelerinin siklusa bağlı olarak gelişen hormonal değişimlerden etkilenip etkilenmediği ve fingolimod tedavisinin takibi için gereken lenfosit monitörizasyonu için en uygun dönemisaptamak hedeflenmiştir. Ayrıca bu değişimler sağlıklı bireylerde de incelenmiş olup, aralarında hastalık ve ilaç kullanımı ilişkisi de aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla çalışmada RRMS tanısı bulunan 41 hastanın dahil edildiği olgu grubu ve herhangi bir nörolojik hastalığı

olmayan sağlıklı 33 bireyden oluşan kontrol grubu şeklinde iki farklı grup oluşturulmuştur.

Madhura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı bireylerdeki menstrual ve sekretuar fazlar ile proliferatif faz karşılaştırıldığında proliferatif faz süresince total lökosit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür(5). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubundaki lökosit sayısı proliferatif faz süresince diğer fazlara kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p=0,033$). Yine bizim çalışmamızda proliferatif faz ile sekretuar fazlar arasındaki lökosit değişim farkı, diğer fazlar arasındaki değişime kıyasla anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p=0,025$). Ancak esas olarak amaçlanan fngolimod kullanan hasta grubunda lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeylerinde menstrual siklus fazları süresince anlamlı bir değişiklik kaydedilememiştir.

Sonuç olarak; fngolimod kullanan MS hastalarında lenfosit monitörizasyonunun menstrual siklus ile ilişkisi bulunmadığı, takiplerin herhangi bir dönemde yapılmasının yeterli olacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Fngolimod tedavisi başlanmış bireylerin çeşitli zaman aralıklarında prospektif olarak tekrar incelenmesi, tedavinin aynı bireydeki hücre sayısı ve fonksiyonlarının değişimini daha net anlamamıza olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı bireylerin menstrual sikluslarına ait incelemeler sadece bir siklus boyunca yapılmış olup bunların tekrarlayan sikluslarda incelenmesi, sonuçların korelasyon gösterip göstermediğini belirleyecektir.

Hem MS hemde kontrol grubundaki denek sayıları artırılarak, daha anlamlı sonuçlara varılması amaçlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl skleroz; MSS'nin demiyelinizasyon ile giden kronik inflamatuvar otoimmün hastalığıdır. Etiyolojide çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimleri olduğu düşünülmektedir. Genellikle 20-40 yaş arasında bulunan genç erişkinleri etkilemektedir. Özellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir. Prevalans sıklığı 3/10.000 olan hastalığın gün geçtikçe görülme oranı artmaktadır.

Hastalık seyri kronik bir seyir izlemekte olup 2010 yılında revize edilen McDonald kriterlerine göre zamanda ve mekanda değişiklik özellikleri esasına dayanmaktadır. Klinik, radyolojik, diğer destekleyici bulgular (BOS'ta oligoklonal band, uyarılmış potansiyeller) yardımıyla ayırıcı tanıda yer alan birçok hastalıktan ayırım yapılmaya çalışılmaktadır.

Hastalık tedavisinde atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi başlıkları altında planlamalar yapılmaktadır. Koruyucu tedavi seçiminde hastalık tipi, seyri, atak hızı, relaps oranı, ilaç kullanım kolaylığı, ilaç yan etkileri ve hastanın tercihi gözönünde bulundurulmalıdır.

Fingolimod; koruyucu tedaviler içerisinde kullanıma giren ilk oral ajandır. Hücre zarında bulunan sfingozin molekülüne olan benzerliği sayesinde beyin, kardiyak,

endotel hücreleri, böbrek ve karaciğer gibi birçok dokuda bulunan sfingozin 1 fosfat reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir.

Fingolimod esas olarak lenfoid dokulardan T hücrelerinin periferik dolaşıma çıkışını engelleyerek etki etmektedir. Ayrıca vasküler endotelde fokal adezyon moleküllerinin stabilizasyona da yardımcı olur. Oligodendrositler üzerine antipitotik etki ederek remiyelinizasyonu ve rejenerasyonu artırıcı etkilerde bulunur.

İlaca bağlı sık görülen yan etkiler arasında; karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kardiyovasküler etkiler (hipertansiyon, aritmi, AV blok, çarpıntı gibi), gözde maküler ödem, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık ve progresif multifokal lökoensefalopati sayılabilir.

Fingolimod kullanımını ile perifere çıkışı engellenen özellikle T hücrelerin bir sonucu olarak ortaya çıkan lenfopeni durumunun takibi ilaç kesilmesi açısından önemlidir. Özellikle 200 ml'nin altında seyreden lenfosit değerlerinde ilaca ara verilmesi yada kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca fingolimodun menstruasyon üzerine ciddi etkileri olmadığı ancak adet düzensizliği, oligomenore yada hipermenore gibi bazı yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Menstrual siklus; reproduktif dönemdeki kadınlarda 21-35 gün arasında aralıklarla seyreden siklik hormonal değişikliklerdir. Endometriumun durumuna göre menstruasyon, proliferatif ve sekretuar olmak üzere üç döneme ayrılan menstrüel siklus da değişen hormonal etkiler sonucunda immün yanıt cevabının da değiştiği bilinmektedir.

Multipl skleroz tanısı bulunan reproduktif dönemdeki fingolimod tedavisi alan kadın hastalarda, sağlıklı bireylerde de meydana gelen siklusa bağlı immün hücre yanıtındaki değişikliğe fingolimod tedavisinin etkilerini incelemek bu çalışmadaki esas amaç olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda;MS ve kontrol grubundaki bireylerin siklusa bağlı lökosit, nötrofil, nötrofil yüzde, lenfosit ve lenfosit yüzde değerleri incelenmiştir. Kadın popülasyonundaki doğal ve edinsel immün yanıtındaki değişiklikler kaydedilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre;MS grubunda her üç menstrual fazda lökosit, lenfosit ve lenfosit yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Nötrofil yüzdesi ise MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**Tablo 4.2**). Nötrofil düzeyleri ise menstruasyon ve sekretuvar fazlarda MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir. Sadece proliferatif fazda ölçülen nötrofil düzeylerinin MS ve kontrol grupları arasında; MS grubunda yine düşük olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur (**Tablo 4.2**).

Ayrıca çalışmamızda MS grubunda menstrual siklusun üç farklı fazında bakılan total lökosit, nötrofil, nötrofil yüzde, lenfosit ve lenfosit yüzde değerlerinde fazlar arasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Kontrol grubunda da lökosit değerleri dışındaki verilerde fazlara göre karşılaştırılmasında anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak kontrol grubundaki lökosit değerlerinde proliferatif faz boyunca diğer fazlara göre daha düşük düzeyde seyrettiği görüldü ($p=0,033$). Ayrıca proliferatif ve sekretuvar fazlar arasındaki değişimin diğer fazlar arasındaki değişime oranla istatistiksel oranda anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,025$)(**Tablo 4.3**).

Sonuç olarak; fingolimod kullanan MS hastalarında total lökosit, nötrofil, lenfosit ve lenfosit yüzdelerini kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalttığı sonucu ortaya çıkmıştır. Nötrofil yüzdesini ise kontrol grubuna göre arttırdığı bulunmuştur (**Tablo 4.2**). Ancak MS grubunda hematolojik parametrelerdeki bu değişimin menstrual siklus fazlarına göre anlamlı oranda değişmediği tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise lökosit düzeylerinde proliferatif faz süresince meydana gelen azalmanın diğer fazlara göre anlamlı oranda düşük olduğu ve özellikle proliferatif ile sekretuvar arasındaki değişimin diğer fazlardaki değişime kıyasla daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir(**Tablo 4.3**).

Bu çalışmada; fingolimod tedavisi sonrası incelenen total lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeylerinde düşme olduğu ancak bu değişimin menstrual siklus ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Fingolimod tedavisi alan MS hastalarında yapılan lenfosit monitörizasyonunu menstrual siklusun herhangi bir döneminde bakmak yeterli olacağı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Aktas O, Kury P, Kieseier B, Hartung HP. (2010) Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 6 (7), 373-382.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. (2000) Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343 (13), 938-952.
3. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G ve diğeri. (2010) Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*, 9 (11), 883-897.
4. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P ve diğeri. FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362 (5), 387-401.
5. Madhura M, Doniya J. Cyclical variation of leucocyte profile in healthy females: a comparison with males. *International Journal of Biomedical Research* 2014;05 (04):257-259.
6. Tikare SN, Das KK, Dhundasi SA. Blood leukocyte profile in different phases of menstrual cycle. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52(2):201-204.
7. Compston DAS, Confavreux C, Lassman H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekele H. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Fourth edition, Churchill Livingstone Elsevier, London 2005.

8. Lublin F, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds) Neurology in Clinical Practice. Fifth Edition, Butterworth Heinemann Elsevier 2008.pp. 1583-1621.
9. Luchinetti CF, Hohlfeld R (volume eds). Multipl Sclerosis 3. Saunders Elsevier, 2010.
10. Diker MH. Lavhavi Tasallup. Asabiye Hastalıkları, İkinci cilt, Devlet Matbaası, İstanbul, 1929, s. 142-156.
11. Weinschenker BG. (1998) The natural history of multiple sclerosis: update 1998. Semin Neurol, 18 (3), 301-307.
12. Krokki O, Bloigu R, Ansakorpi H, Reunanen M, Remes AM. (2014) Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 3 (1), 72-77.
13. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH ve diğerleri. (2004) Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. Neurology, 62 (4), 601-606.
14. Compston A, Coles A. (2002) Multiple sclerosis. Lancet, 359 (9313), 1221-1231.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50:121-127.
16. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria.' Ann Neurol. 2005;58:840-846.
17. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F ve diğerleri. (1965) Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. Ann N Y Acad Sci, 122, 552-568.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M ve diğerleri. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 69 (2), 292-302.
19. Murray TJ (2013). History of Multiple Sclerosis RF. Alexander Rae-Grant, Francois Bethoux (Ed.). Multiple Sclerosis and Related Disorders: DemosMed.

20. Lublin FD, Reingold SC. (1996) 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*, 46 (4), 907-911.
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ ve diğeri. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83 (3), 278-286.
22. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji (1 bs.). (2013). Ankara: ADA Basın Yayın Ltd. Şti.
23. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. (2003) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology*, 61 (10), 1373-1377.
24. Rotstein Z, Hazan R, Barak Y, Achiron A. (2006) perspectives in multiple sclerosis health care: special focus on the costs of multiple sclerosis. *Autoimmune Rev* 5:511-516.
25. Oksenberg JR, Barcellos LF. (2000) The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *Journal of Neurovirology* 6 Suppl 2:10-14.
26. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. (1995) A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*, 377 (6545), 150-151.
27. Orton SM, Herrera BM, Yee IM ve ark. (2006) Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. (see comment). *Lancet Neurology* 5:932-936.
28. Murray S, Bashir K, Penrice G, Womersley SJ. (2004) Epidemiology of multiple sclerosis in Glasgow. *Scott Med J* 49:100-104.
29. Cree BA. (2014) Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol*, 122, 193-209.
30. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, Giuliani F, De Robertis F, Cocco E ve diğeri. (2000) Age at onset in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 21 (4 Suppl 2), S825-829.
31. Tan MS, Jiang T, Tan L, Yu JT. (2014) Genome-wide association studies in neurology. *Ann Transl Med*, 2 (12), 124.

32. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. (2002) Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 123:144-149.
33. Games, Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics C. (2003) A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 143:39-46.
34. Sawcer S, Compston A. (2003) The genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans: concepts and design. *Journal of Neuroimmunology* 143:13-16.
35. Consortium IMSG. (2005) A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *American Journal of Human Genetics* 77:454-467.
36. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP ve ark (2006) Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics* 15:2813-2824.
37. Saruhan Direskeneli G, Esin S, Baykan Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. (1997) HLADR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol*, 55 (1), 59-65.
38. DeLuca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM ve ark. (2007) An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20896-20901.
39. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. (2014) Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*, 13 (7), 700-709.
40. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A ve diğerleri. International Multiple Sclerosis Genetics. (2013) Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*, 45 (11), 1353-1360.
41. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE ve ark. (1996) A full denome search in multiple sclerosis. (see comment). *Nature Genetics* 13:472-476.
42. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, ve ark (2005) Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes & Immunity* 6:145-152.

43. Cree BA. (2014) Genetics of primary progressive multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 122, 211-230.
44. Giacalone G, Clarelli F, Osiceanu A, Guaschino C, Brambilla P, Sorosina M ve diğeri. (2015) Analysis of genes, pathways and networks involved in disease severity and age at onset in primary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*.
45. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E (Ed), *Klinik Nöroloji*, NobelGüneş Yayınevi, 2002: 159-185.
46. Gilroy J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
47. İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 161-256.
48. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute Disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113: 291-302.
49. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 3133.
50. Turan F. Multipl skleroz'un Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Multipl Skleroz özel sayısı* 2004; 2: 210-215.
51. Abul K, Abbas AHL, Shiv Pillai. (2014). *Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System* (4. edisyon bs.). Philadelphia, Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Saunders.
52. Merrill JE, Kno DH, Clayton J ve ark. (1992). İnflamatory leukocytes and cytokines in the peptid-induced disease of experimental allergic encephalomyelitis in SJL and B10, PL mice. *Prot Natl Acad Sci USA*.89 (2), 574-578.
53. Bettelli E, Carrier Y, Gao R ve ark. (2006) Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*.441 (7090), 235-238.
54. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo K. (2007). Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature immunology*. 8, 345-350.
55. Bettelli E, Korn T, Oukka M ve ark. (2008). Induction of effector functions of T (H) 17 cells *Nature*. 453 (7198), 1051-1057.

56. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM ve ark. (2005). IL-23 drives pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 201 (2), 233-240.
57. McGeachy MJ, Cua DJ. (2008) Th17 Cell Differentiation, The Long and Winding Road. *Immunity.* 28 (4), 445-453.
58. El-Behi M, Rostami A, Ciric B. (2010) Current on the roles of TH1 and TH17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 5 (2), 189-197.
59. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR ve ark. (2006) Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity.* 24 (6), 677-688.
60. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan ve ark. (2007). Human TH-17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 13, 1173-1175.
61. Grubu T.N.D.M.Ç. (2013). *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Rehberi.* Ankara.
62. Paty DW, Li DK. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology,* 43(4), 662-667.
63. Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (1993) *Neurology,* 43(4), 655-661.
64. Rothuizen LE, Buclin T, Spertini F. (1999) Influence of interferon β -1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol.* 99, 131-141.
65. Yong VW, Chabot S, Stuve O. (1998) Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology.* 51, 682-689.
66. Galboiz Y, Shapiro S, Lahat N. (2001) Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as markers of disease subtype and response to interferon- β therapy in relapsing and secondary-progressive multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 50, 443-451.

67. Bayer Healthcare Pharmaceuticals (2008) Betaseron (interferon beta-1b) prescribing information. Montville NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.
68. Biogen Idec (2008) Avonex (intramuscular interferon beta-1a) prescribing information. Cambridge MA: Biogen Idec, Inc.
69. EMD Serono (2008) Rebif (subcutaneous interferon beta-1a) prescribing information. Rockland MA: EMD Serono, Inc. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive MS (1998). Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive MS. *Lancet*. 352, 1491-1497.
70. Pittock S. (2008). Treatment of MS T. H. B. I. Bernadette Kalman (Ed.). *Neuroimmunology in Clinical Practice* (1 bas., s. 63-83). United Kingdom: Blackwell Publishing.
71. Arnon R. (1996) The development of Cop 1 (Copaxone), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflections. *Immunol Lett*. 50, 1-15.
72. Investigators CT, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S ve diğeri. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 359 (17), 1786-1801.
73. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, CohenJA, Confavreux C, Fox EJ ve diğeri. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380 (9856), 1829-1839.
74. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. (2015) Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 21 (1), 22-34.
75. Castillo Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. (2013) Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One*, 8 (7), e66308.
76. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ ve diğeri. (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 358 (7), 676-688.

77. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. (2013) Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD009130.
78. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K ve ark. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis-results of the phase III double-blind, placebo controlled ORATORIO Study. Presented at:31 st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10, 2015; Barcelona, Spain.
79. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J ve diğerleri. (2009) Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 66 (4), 460-471.
80. Kunitomo Adachi TK, Noriyoshi Nakao, Masafumi Arita, Kenji Chiba, Tadashi Mishin, Shigeo Sasaki, Tetsuro Fujita. (1995) Design, synthesis, and structureactivity relationships of 2substituted-2-amino-1, 3-propanediols: discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 853-856.
81. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, Smolen JS, Zlabinger GJ, Hörl WH, Waldhäusl W, Stulnig TM, Säemann MD. (2005) Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis and Rheumatism*. 52 (9), 2730-2739.
82. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 365 (14), 1293-1303.
83. Lew-Starowicz M, Gianotten WL.(2015) Sexualdysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* ;130: 357-70.
84. Moharregh Khiabani D, Linker RA, Gold R, Stangel M. (2009) Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Current Neuropharmacology*. 7(1), 60-64.

85. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. (2013) Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81 (2), 184-192.
86. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak, R, Sutlas N, Agaoglu J ve diğ erleri. (1998) Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*, 51 (3), 765-772.
87. Paz Soldan MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ ve diğ erleri. (2015) Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 84 (1), 81-88.
88. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. (2011) Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*, 77 (13), 1246-1252.
89. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J ve diğ erleri. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-146.
90. Miller D, Barkoff F, Montalban X, Thompson A. (2005) Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis Part 1: Natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol* 4 (5) 281-288.
91. Miller D, Barkoff F, Thompson A, Filippi M. (2005) Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis Part 2: Nonconventional MRI, recovery processes and management. *Lancet Neurol* 4 (6):341-348.
92. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. (2012) Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*, 11 (2), 157-169.
93. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtion A, Waubant E et al. (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 72:780-781.
94. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC. (2011) Asemp tomatic spinal cord lesions predict disease progression on radiologically isolated syndrome. *Neurology* 76 (8), 686-692.
95. McDonald I: The symptoms and signs of multiple sclerosis. (2006) Compston A (Ed). *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier, S:287-346.
96. Miller AE: Clinical features. Cook SD (Ed) (2001). *Handbook of multiple sclerosis*. Marcel Dekker Inc New York S:213-233.

97. Miller AE: Clinical features. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (Ed). (2003) Multiple sclerosis in clinical practice. Martin Dunitz, London S: 103-129.
98. Paty DW, Ebers GC: Clinical features. Paty DW, Ebers GC (Ed). (1998) Multiple Sclerosis, F. A. Davis Company, Philadelphia. S:135-191.
99. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. (2009) Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*, 5 (12), 672-682.
100. Weinshenker BG. (1994) Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 36 Suppl, S6-11.
101. Severson C, Hafler DA. (2010) T-cells in multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ*, 51, 75-98.
102. Confavreux C, Vukusic S. (2014) The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 122, 343-369.
103. Fragoso YD, Boggild M, Macias Islas MA, Carra A, Schaerer KD. (2013) The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115(2):154-159.
104. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis Tourniaire P, Adeleine P ve diğeri. (2004) Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 127 (Pt 6), 1353-1360.
105. D'Hooghe MB, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. (2010) Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16 (7), 773-785.
106. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang Auberson L, Agoropoulou C ve diğeri. (2012) Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*, 11 (5), 420-428.
107. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH ve diğeri. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354 (9), 899-910.

108. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. (2004) Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 14 (2), 164-174.
109. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ ve diğerleri. (2010) Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology*, 74 (23), 1860-1867.
110. Takahashi K, Aranami T ve ark. (2004). The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 127 (9), 1917-1927.
111. Caligiuri MA. (2008) Human natural killer cells. *Blood*, 112 (3), 461-469.
112. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL ve diğerleri. (2011) Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 331 (6013), 4449.
113. Montaldo E, Del Zotto G, Della Chiesa M, Mingari MC, Moretta A, De Maria A ve diğerleri. (2013) Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*, 83 (8), 702-713.
114. Northern ALD, Rutter SM, Peterson CM. Cyclic Changes in the Concentrations of Peripheral Blood Immune Cells During the Normal Menstrual Cycle. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 207:81-88.
115. Rajnee Chawla VK, Choudhary R, Binawara BK, Choudhary S. Haematological and electrocardiographic variations during menstrual cycle. *Pak J Physiol* 2010; 6(1) 18-21.
116. Bain BJ, England JM. Variations in Leucocyte Count during Menstrual Cycle. *British Medical Journal* 1975; 2:473-475.
117. Faas M, Bouman A, Moes h; Heineman MJ, Leij LD, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertility and Sterility* 2000; 74 (5) :1008-1013.
118. Marthur S, Marthur RS, Goust JM, Williamson HO, Fudenberg HH. Cyclic variations in White cell subpopulations in the human menstrual cycle: Correlations with progesterone and estradiol. *Clin Immun Immunopath* 1979; 13:246-253.
119. Kannan N, Aravind Kumar R, Ramaprabha P, Naveen P, Shaker IA. Evaluation of hematological and pulmonary function test parameters in different phases of

- menstrual cycle in rural South Indian population. *International Journal of Bioassays*, 2013; 02(03) :506-509.
120. Begum S, Ashwini S. Study of immune profile during different phases of menstrual cycle. *Int J Biol Med Res* 2012; 3(1) :1407-1409.
121. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP ve diğerleri. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380 (9856), 1819-1828.
122. Iaffaldano P, Lucchese G, Trojano M. (2011) Treating multiple sclerosis with natalizumab. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 11(12), 1683-1692.
123. Rudick RA, Sandrock A. (2004) Natalizumab: α 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Review Neurotherapeutics*. 4(4), 571-580.
124. Houtchens MK, Kolb CM. (2013) See comment in PubMed Commons below Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013 May; 260(5):1202-1214.
125. Smith B, Carson S, Fu R, McDonagh M, Dana T, Chan BKS ve diğerleri. (2010). Drug Class Review: Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Update 1 Report. Portland (OR).
126. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. (2016) Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Mult. Scler. Int.* 2016; 6527458.
127. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, Hines DK, Yednock TA, Fritz LC ve diğerleri. (1995) A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 58 (1), 1-10.
128. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW ve diğerleri. (2006) Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354 (9), 911-923.
129. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X ve diğerleri. TRANSFORMS Study Group. (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362 (5), 402-415.

130. Kovarik JM, Schmouder R, Barilla D, Riviere GJ, Wang Y, Hunt T. (2004) Multiple-dose FTY720: tolerability, pharmacokinetics, and lymphocyte responses in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 44 (5), 532-537.
131. Kahan BD, Karlix JL, Ferguson RM, Leichtman AB, Mulgaonkar S, Gonwa TA ve diğ erleri. (2003) Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of multiple doses of FTY720 in stable renal transplant patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase I study. *Transplantation*, 76 (7), 1079-1084.
132. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH ve diğ erleri. (2006) Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 355 (11), 1124-1140.
133. Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, Schlager C, Miljkovic D, Ellwart JW ve diğ erleri. (2009) Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*, 462 (7269), 94-98.
134. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, Sikora K, Trebst C, Tucky B ve diğ erleri. (2004) Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol*, 55 (5), 627-638.
135. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. (2012) Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol*, 142 (1), 15-24.
136. 136.Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar Or A, Goebels N, Vedrine C ve diğ erleri. (2008) FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*, 71 (16), 1261-1267.
137. Claes N, Dhaeze T, Fraussen J, Broux B, Van Wijmeersch B, Stinissen P ve diğ erleri. (2014) Compositional changes of B and T cell subtypes during fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: a 12-month follow-up study. *PLoS One*, 9 (10), 111-115.
138. Kowarik MC, Pellkofer HL, Cepok S, Korn T, Kumpfel T, Buck D ve diğ erleri. (2011) Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS. *Neurology*, 76 (14), 1214-1221.

139. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N ve diğeri. (2009) Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 66 (3), 390-402.
140. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P ve diğeri. (2009) T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*, 65 (5), 499-509
141. Cohen JA, Chun J. (2011) Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 69 (5), 759-777.
142. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006 Mar;6(3):357-364.
143. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*, 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 1995: 349-362.