



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MULTİPL SKLEROZ TANISI
ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
İZLEMLERİ**

Dr. Sevil DOĞRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ-2023



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MULTİPL SKLEROZ TANISI
ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
İZLEMLERİ**

Dr. Sevil DOĞRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Sadık Yurttutan olmak üzere değerli hocalarımız Prof. Dr. Fatih Temiz, Prof. Dr. Can Acıpayam ve Doç. Dr. Şükrü Güngör'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin yapım aşamasında büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sadece eğitimsel anlamda değil doktorluğu ve karakteriyle her zaman örnek aldığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Cengiz Dilber'e sonsuz teşekkür ederim.

Zorlu bir süreç olan uzmanlık eğitiminde destekleri olan başta; Çocuk Nöroloji Yan Dal Asistanı Sedef Terzioğlu, Dr Özge Özdemir, Dr Sevdener Yönder, Dr Hazal Topçuoğlu olmak üzere tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hekimlik eğitim hayatımda büyük katkıları olan, bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen; başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme ve en çok da bu süreçte her daim yanımda olan Alper Karaçalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Kahramanmaraş, Mart/2023

Dr. Sevil DOĞRU

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MULTİPLE SKLEROZ TANISI ALAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ İZLEMLERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Sevil Doğru

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2023

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize relaps ve remisyonlarla seyreden genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleriyle karakterize otoimmün kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır.Çocuklarda nadir görülmektedir. 18 yaş altında görülme sıklığı tüm MS hastaları içinde %3-7 olarak bildirilmiştir.

Yetişkin başlangıçlı hastalığa kıyasla pediatrik MS ‘e bakıldığında nökslerden sonra daha fazla tam iyileşme ve uzun vadeli sakatlığın daha yavaş biriktiği görülürken, daha sık nökssetmelerden ötürü erken yaşta sakatlık da görülebilir. Bunun sebebi , gelişmekte olan beynin myelin onarımı için daha yüksek yeteneğe sahip olması olarak gösterilebilir. Bu bilgiler ışığında pediatrik çağda MS’ in tanınmasının ve uygun tedavinin zamanında başlanması önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada tek merkezde son 10 yılda; ilk semptomlarını 18 yaşından önce yaşayan MS hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme verileri toplandı. Bu çalışmanın amacı 18 yaşından önce MS tanısı alan hastaların retrospektif olarak özelliklerinin incelenmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji bölümünde, 1 Ocak 2012-1 Aralık 2022 tarihleri arasında Multipl Skleroz tanısı alıp tedavisi başlanan 32 hasta geriye dönük olarak incelendi. Çocukluk çağında MS tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, 32 hastanın 27'si kız (%84,4) ve 5'i (%15,6) erkekti. Kız erkek oranı 5.4 bulundu. Hastaların ortalama yaşı $14,4 \pm 1,8$ olarak bulundu. En küçük hasta 10 yaşında iken, en büyük hasta 17 yaşında idi. Dört hastanın (%12,5) ailesinde MS öyküsü olduğu görüldü. Hastaların 17'sinde (%53,1) optik nörit, 15'inde (%46,9) duysal semptomlar vardı. En az görülen semptom baş dönmesi ($n=1$, %3,1) idi. Hastaların 13'ünde (%40,6) birden fazla semptom vardı. Hastaların 19'u monosemptomatikti. Çalışmamızda tüm hastalık boyunca en sık tutulum yerleri birinci sırada %65.6 oranıyla duysal semptomlar, %56.3 ile ikinci sırada optik nörit takip ediyor. Hastaların ortalama takip süreleri 74 ± 31 ay idi. Hastaların takip süreleri boyunca atak sayısı $2,0 \pm 1,4$ olarak bulundu. Hastaların ilk VEP(görsel uyarılmış potansiyel) sonuçlarına bakıldığında 22 (%68,8) hastanın VEP değerlerinde uzama olduğu bulundu.

Çalışmamızda 32 hastanın 28'ine Anti-mog bakıldığı ve hepsinin negatif olduğu görüldü. Tüm hastalara LP(Lomber ponksiyon) yapıldığı 29'unun (%90,6) OKB(oligoklonal band) sonucunun pozitif, 3'ünün (%9,4) OKB sonucunun negatif olduğu görüldü. Hastaların VKI (Vücut kitle indeksi) incelendiğinde ortalamasının $23,6 \pm 2,6$ olduğu bulundu. Yirmi dört hastanın (%75) $VKI \leq 25$, 8 hastanın (%25) $VKI > 25$ olduğu görüldü.

Hastaların MR(Manyetik rezonans)görüntülerindeki tutulum yerleri incelendiğinde en sık periventriküler tutulum ($n=19$, %59,4) ,bunu kortikal ve spinal kord tutulumların izlediği görüldü. Hastaların 21'inde (%65,6) birden fazla bölgede, 11'inde (%34,4) tek bölgede tutulum olduğu görüldü. Hastalara uygulanan ilk tedavilere bakıldığında 25 hastaya (%78,1) ilk tedavi olarak steroid, 7 hastaya (%21,9) ilk tedavi olarak IVIG(İntravenöz İmmünglobulin)uygulandığı görüldü.

Hastaların ilk EDSS (Genişletilmiş özürülük durum ölçeği)ve son EDSS değerlendirmeleri arasında geçen sürenin 74 ± 31 ay olduğu görüldü Son EDSS sonuçlarına bakıldığında hastaların 27'sinin (%84,4) EDSS sonucunun takip süresi sonunda sıfır olduğu görüldü. Çalışmamızda serum 25-OH-D vitamini eksikliği oranı %68.7 idi. Hastaların ilk D vitamini incelemesinde 22 hastanın D vitamini düzeyi < 20 iken son ölçümde 8 hastanın D vitamini düzeyinin < 20 olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İlk tedavide hastaların %68,8'i interferon beta, %21,9'u dimetilfumarat ve kalan hastalar da diğer tedavileri almıştı. İlk tedavi sonrasında hastaların 18'ine ikinci DMD(hastalık modifiye edici tedavi) gerekmedi.İkinci DMD tedavisi uygulanan 14 hastanın 9'una (%64,3) dimetilfumarat tedavisinin verildiği bunu fingolomid tedavisinin izlediği görüldü (n=3, %21,4). Üçüncü DMD ye geçişin sadece iki hastaya gerektiği görüldü (Şekil 12). On yedi hastada hiç DMD değişimi ihtiyacının olmadığı, 12 hastada ilaç faydasızlığı, 3 hastada yan etki nedeni ile DMD değiştiği görüldü.

Sonuç: İlk tedavi olarak hastaların 22'sine (%68,8) interferon beta uygulandığı bu tedaviyi dimetilfumarat tedavisinin izlediği görüldü (n=7, %21,9). On yedi hastada DMD değişimi ihtiyacının olmadığı, 12 hastada ilaç faydasızlığı, 3 hastada yan etki nedeni ile DMD değiştiği görüldü. Birinci veya ikinci DMD olarak dimetilfumarat kullanan hastaların, diğer DMD' ler ile tedavi edilen hastalara göre atak sayılarının daha az ($p=0,028$) ve iki atak arası sürenin daha uzun ($p=0,029$) olduğu görüldü. Buna göre hastaların yüksek nüks oranı ile özellikle uzun vadeli fiziksel ve bilişsel bozulmayı önleyen yüksek etkili DMD 'lerin yan etkileri de göz önünde bulundurularak ilk tedavi seçeneği olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı multiple skleroz tanı ve tedavi özellikleri

Sayfa Adedi: 52

Danışman: Prof. Dr. Cengiz DİLBER

FEATURES AND TREATMENT FOLLOW-UP OF PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDHOOD

Sevil Doğru, MD

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNİVERSTY

MEDICAL FACULTY

2023

ABSTRACT

Aim: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS) characterized by inflammation, demyelination and axon damage with relapses and remissions and complex interactions of genetic and environmental factors. It is rare in children. Incidence among all MS patients under the age of 18 it has been reported as 3-7%.

When looking at pediatric MS compared to adult-onset disease, individual more complete recovery after relapses and a slower rate of long-term disability. It may also be accompanied by disability at an early age due to more frequent relapses. The reason for this is; the developing brain has a higher ability to repair myelin.

In the light of this information, recognition of MS in pediatric age and appropriate treatment the importance of starting on time.

In our study, demographic, clinical, laboratory and neuroimaging data of MS patients who experienced their first symptoms before the age of 18 years in the last 10 years in a single center were collected. The aim of this study was to retrospectively examine the characteristics of patients diagnosed with MS before the age of 18 years.

Material & Method: In our study, 32 patients who were diagnosed with Multiple Sclerosis and whose treatment was initiated between January 1, 2012 and December 1, 2022 in the Department of Pediatric Neurology of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Hospital were retrospectively analyzed. Demographic, clinical, laboratory and neuroimaging data of those diagnosed with MS in childhood were retrospectively analyzed.

Results: In our study, 27 of 32 patients were female (84.4%) and 5 (15.6%) were male. The female to male ratio was 5.4. Mean age of the patients in our study was 14.4 ± 1.8 years. The youngest patient was 10 years old and the oldest patient was 17 years old. In our study, four patients (12.5%) had a family history of MS. Optic neuritis was observed in 17 (53.1%), 15 (46.9%) sensory symptoms were present. The least common symptom was dizziness (n=1, 3.1%). Thirteen patients (40.6%) had more than one symptom.

In our study 19 of the patients were monosymptomatic. In our study, the most common involvement throughout the disease sensory symptoms in the first place with 65.6%, optic symptoms in the second place with 56.3%. followed by . The mean follow-up period of the patients was 74 ± 31 months. The number of attacks during the follow-up period was 2.0 ± 1.4 . Patients' first VEP (visual evoked potential) results were analyzed, 22 (68.8%) patients had VEP prolongation in VEP values. In our study, 28 of 32 patients were tested for anti-mog and all of them were negative was observed. LP was performed in all patients and 29 (90.6%) had a positive oligoklonal bands(OCBs) result, 3 (9.4%) had a negative OCBs result. When the BMI of the patients was analyzed, 23.6 ± 2.6 was found. Twenty-four patients (75%) had a BMI ≤ 25 and 8 patients (25%) had a BMI > 25 . 21 (65.6%) patients had involvement in a single site and 11 (34.4%) had involvement in more than one site.

When the sites of involvement in the magnetic resonance images (MRI) of the patients were analyzed, the most common spinal cord (n=19, 59.4%), followed by periventricular and cortical involvement.

When the first treatments administered to the patients were analyzed, 25 steroid as initial treatment in 7 patients (78.1%), IVIG as initial treatment in 7 patients (21.9%) was administered. In our study, the first EDSS result of 21 (65.6%) of the patients was zero.

The time elapsed between the first EDSS and the last EDSS evaluations of the patients was 74 ± 31 months .When the last EDSS results were analyzed, 27 (84.4%) of the patients was zero at the end of the follow-up period. In our study the total rate of vitamin D deficiency was 68.7%..In the first treatment, 68.8% of the patients received interferon-beta, 21.9% received dimethyl fumarate, and the remaining patients received other treatments. After the first treatment, 18 of the patients did not need a second DMD

treatment, while 14 (43.7%) needed a second treatment. Dimethyl fumarate treatment was given to 9 (64.3%) of the 14 patients who received the second treatment, followed by fingolimod treatment (n=3, 21.4%). It was observed that the third treatment was applied to only two patients (Figure 12). It was observed that there was no need for DMD change in 17 patients, drug ineffectiveness in 12 patients, and DMD change in 3 patients due to side effects.

Conclusion: Interferon- beta was administered to 22 of the patients (68.8%) as the first treatment, followed by dimethyl fumarate treatment (n=7, 21.9%). There was no need for DMD change in 17 patients, drug ineffectiveness in 12 patients, and DMD change in 3 patients due to side effects. It was also recognized that the patients who used dimethyl fumarate as the first or second DMD had fewer attacks ($p=0.028$) and the duration between two attacks was longer ($p=0.029$) compared to the patients treated with other DMDs. Accordingly, it should be considered that it may be the first treatment option, considering the high recurrence rate of the patients and the side effects of high-impact DMDs, which prevent long-term physical and cognitive deterioration.

Keywords: Pediatric multiple sclerosis, demyelinating

Page Counts: 52

Consultant lecturer: Prof. Dr. Cengiz DİLBER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve genetik.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez	5
2.1.3.1. Otoimmünite.....	5
2.1.4. Tanı.....	6
2.1.5. MS ayırıcı tanısı	11
2.1.6. Klinik.....	14
2.1.7. Tedavi.....	16
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. Etik Kurul Onayı	20
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Hasta Değerlendirmesi	20
3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Hastaların Yaşları	22
4.2. Hastaların Cinsiyetleri.....	22
4.3. Hastaların İlk Başvuru Klinik Bulguları	23

4.4. Hastaların Atak Sayıları	24
4.5. Hastalara Uygulanan İlk Tedaviler.....	24
4.6. Hastaların İlk MR Tetkiklerinde Tutulum Yerleri	25
4.7. Hastaların İlk MR Tetkiklerindeki Lezyon Sayısı	26
4.8. Hastaların ilk MR Tetkiklerindeki Kontrast Tutan Lezyon Sayısı.....	27
4.9. Hastaların İlk EDSS Sonuçları	27
4.10. Hastaların Klinik Durumları.....	28
4.11. Hastalara Uygulanan Tedaviler	28
4.12. Hastaların Son EDSS Değerlendirmeleri	29
4.13. Hastaların Son MR Değerlendirmeleri.....	30
4.14. Hastaların Tüm Hastalık Boyunca Görülen Semptomlar.....	31
4.15. Hastaların İlk ve Son D Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	32
4.16. İlk İki Atak Arasındaki Süre	33
4.17. Tedavi Karşılaştırmaları	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR	45
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	51
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	52

KISALTMALAR DİZİNİ

AC-13	: Apolipoprotein A1 C-terminal fragmanı
aCL	: Antikardiyolipin antikorları
ADEM	: Akut dissemine ensefalomiyelit
ANA	: Antinükleer antikorlar
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik antikorlar
AQP4	: Aquaporin-4
BBB	: Kan-beyin bariyeri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BD	: Behçet hastalığı
CIS	: Klinik olarak izole edilmiş sendrom
CNS	: Merkezi sinir sistemi
CRP	: C -reaktif protein
CSF	:Serebrospinal sıvı
MS	: Multipl skleroz
DIS	: Uzayda yayılma
DIT	: Zamanda yayılma
EAN	: Avrupa Nöroloji Akademisi
ECTRIMS	: Avrupa Multipl Skleroz Tedavi ve Araştırma Komitesi
EDSS	: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği
EGPA	: Polianjitli eozinofilik granülomatoz
GABAR	: Gamma-aminobütirik asit reseptörü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
ICAM	: Hücreler Arası Adhezyon Molekül)
IgG	: İmmüoglobulin G
IVIG	:İntravenöz İmmüglobulin

IL	: İnterlökin
IFN-Beta	:Beta İnterferon
LP	:Lomber ponksiyon
MAGNIMS	: Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntüleme
MOG	: Miyelin oligodendrositler glikoprotein
MPO	: Miyeloperoksidaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NBD	: Neuro-Behçet hastalığı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMO	: Nöromiyelit optika
NMOSD	: Nöromiyelit optika spektrum bozuklukları
NPSLE	: Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus
NR2	: Anti-N-metil-D-aspartat reseptör alt tipi 2 reseptörleri
OKB	: Oligoklonal Bant
POMS	: Pediatrik Başlangıçlı Multipl Skleroz
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
OCT	: Optik koherens tomografi
PCNSV	: Primer santral sinir sistemi vaskülit
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
RRMS	: Relapsing-remitting multipl skleroz
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi
WML	: Beyaz cevher lezyonları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize relaps ve remisyonlarla seyreden, genetiğin yanı sıra çevresel faktörlerin de karmaşık etkileşimleriyle karakterize otoimmün, kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır (1) .

MS hastalarında santral sinir sisteminde inflamatuvar infiltrasyonlar, astroglizis, demiyelinizasyon ve erken aksonal hasar gibi çeşitli lezyonlar görülebilir (1). Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir ve ergenlikten önce başlangıç daha da nadirdir: MS vakalarının sadece %2'si 10 yaşından önce başlar (2). 1868'de Charcot tarafından ilk tanımından sonra, hemen hemen tüm tekrarlayan CNS(Merkezi sinir sistemi) demiyelinizan sendromlar, yakın zamanda paraklinik belirteçler yaygın olarak bulununcaya kadar MS tanısı altında sınıflandırılmıştır (2).

Pediyatrik MS, Uluslararası Pediyatrik MS Çalışma Grubu'nun fikir birliği doğrultusunda, ilk semptomların 18 yaşından önce başlaması olarak tanımlandı ve erken ve geç başlangıçlı pediyatrik MS için sınır 12 yaş olarak tanımlanmıştır (2).

Literatürdeki benzer çalışmalar tanı için revize edilmiş 2017 McDonald kriterlerini kullandı. Daha fazla CNS lezyonu ile uyumluluğuna bağlı olarak mono-veya polisemptomatik olarak sınıflandırıldı. ADEM (Akut dissemine ensefalomiyelit), ateşe bağlanamayan ensefalopati (bilinçdeğişikliği/davranış değişikliği) ile ilişkili ilk polisemptomatik prezentasyon olarak tanımlandı (4,5,6).

Bu bilgilerin ışığında, MS çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülen kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır (2,4,6).

Bu çalışmada ,tek merkezde ,son 10 yılda;ilk semptomlarını 18 yaşından önce yaşayan MS hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme verileri toplandı. Bu çalışmanın amacı ,18 yaşından önce MS tanısı alan hastaların retrospektif olarak özelliklerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl skleroz (MS) ;enflamasyon, demiyelinizasyon , akson hasarı ile karakterize relaps ve remisyonlarla seyreden ,genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı düşünülen kronik, otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır (1)

MS hastalarında santral sinir sisteminde inflamatuvar infiltrasyonlar, astrogliazis, demiyelinizasyon ve erken aksonal hasar gibi çeşitli lezyonlar görülebilir (1). İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (3). Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir (2).

Pediyatrik MS, Uluslararası Pediyatrik MS Çalışma Grubu'nun fikir birliği doğrultusunda, ilk semptomların 18 yaşından önce başlaması olarak tanımlandı ve erken ve geç başlangıçlı pediyatrik MS için sınır 12 yaş olarak tanımlanmıştır (2).

18 yaş altında görülme sıklığı tüm MS hastaları içinde %3-7 olarak bildirilmiştir. On yaşından önce başlayan olguların sayısı azdır ve tüm MS vakaları içinde %2dir (2). Başlangıç yaşı 15 yaş civarında pik yapar. Aynı şekilde puberte öncesi kız erkek oranı 1:1 iken, puberte sonrasında 3:1 olduğu görülür (2,3).

Epidemiyolojisinde coğrafi ve ailevi özellikler etkilidir. Etiyolojide genetik, çevresel ve enfeksiyöz etkenlere bağlı otoimmünitenin rol aldığı düşünülmektedir (4).

2.1.1. Tarihçe

MS olgusuna dair en eski tanımlar, Schiedam'lı St. Lidwina'ya aittir. Lidwina 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamıştır ve tarihi metinler, MS ile ortak birçok özelliği bulunan güçten düşürücü bir hastalığa yakalandığından bahsetmektedir. MS patolojisinin anlaşılmasındaki ilk önemli adım, 19. yüzyıl ortalarında yaşamış bir patolog olan Robert Carswell'in bir keşfi sayesinde atılmıştır. 19. yüzyılın ortalarında yaşamış bir anatomist olan Jean Cruveilhier, Robert Carswell gibi, MS hastalığında görülen lezyonların patolojisini tanımlamıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini

tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydedememiştir (4,5,6,7).

Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka bildirmiştir. 1849 yılında Alman patolog Freidrich Theodore von Frerichs, Cruveilhier'in yaptığı klinik MS tanımını hastalığın özgül belirtileri ile geliştirmiştir.

İlk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır (4). Hastalık hakkındaki klinik anlayışta büyük bir ilerlemeye yol açan Jean-Martin Charcot, MS tarihinde şüphesiz en önemli kişiliklerden biridir (5). Charcot, 1868 yılında topladığı 33 vaka üzerinden bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu altını çizmiştir (5,7).

2.1.2. Epidemiyoloji ve genetik

Tüm multipl skleroz (MS) olgularının %3-7'si çocukluk çağında başlar. 12 yaşından önce başlangıç nadirdir, tüm pediatrik MS vakalarının %12-28'ini oluşturur ve MS 15 yaş civarında pik yapar. 12 yaşından küçük çocuklarda kadın: erkek oranı hemen hemen eşittir (1:1 ila 1,5:1), oysa 12 yaş ve üzerinde belirgin bir kadın hakimiyeti (1,24:1 – 3,4:1) görülmektedir (2,5).

Epidemiyolojisinde coğrafi ve ailevi özellikler etkilidir. Etiyolojide genetik, çevresel ve enfeksiyöz etkenlere bağlı otoimmünitenin rol aldığı düşünülmektedir (2,6). Çocuklarda yapılan çalışmalarda EBV başta olmak üzere virüslerin, aşılardan, D vitamini eksikliğinin, çocukluk çağı obezitesinin, ebeveynin sigara içiciliğinin ve HLADRB1*1501 aleli taşıyıcılığının MS için yatkınlık yarattığı öne sürülmüştür (4).

MS'in beyaz ırkta, ailesinde MS öyküsü bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir (4). MS'in daha çok beyaz ırkta görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetik önemini arttırmaktadır (4). Hastaların birinci derece akrabaları için risk %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabaları için %1.5-2.5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise %2.5, diğer kardeşlerde görülme oranı %1 saptanmıştır (2). Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın

mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (2,4).

Yapılan çalışmalarda major histocompatibility complex-II (MHC-II) ve Human leukocyte antigen (HLA) HLA-DRB1 15:01 aleli taşımak yaklaşık 3 kat daha fazla MS riski ile ilişkili bulunmuştur ve bu hem MS'de tanımlanan en güçlü risk faktörüdür hem de genetik olarak MS ile ilişkisi en iyi bilinen gendir (5,9). Bununla birlikte MS'le ilişkisi tanımlanmış 100'den fazla gen mevcuttur ve bu genlerin bir kısmının diğer otoimmün hastalıklarda da saptandığı bilinmektedir (9).

Multiple sklerozlu bazı ailelerde hastalığın klinik özelliklerinin genetik bir bileşene sahip olduğu bulunsa da hastalık şiddeti ve tipinin güçlü bir genetik bileşeni olduğu gösterilememiştir. MS tanısı almış ikiz bireylerden biri, hafif tekrarlayan kliniğe sahip iken diğerinde progresif hastalık kliniği olması MS'deki genetik etkinin hastalığın seyri ve şiddetinden ziyade hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (9).

Multiple skleroz ile viral enfeksiyon arasındaki ilişki karmaşık olsa da MS hastalarında yaygın olarak kullanılan ve MS tedavisinde etkili olduğu bilinen interferonun güçlü antiviral özelliği nedeniyle viral enfeksiyonların MS patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (10). Çalışmalarda Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan Herpes Virüs-6, Varicella-Zoster Virüs, Sitomegalovirüs, John Cunningham virüs ve insan endojen retrovirusleri başta olmak üzere birçok virüsün MS için potansiyel tetikleyici ajan olabileceği bulunmuştur (10).

Bahsi geçen virüsler farklı ailelere ait olsalar da bu virüslerin konakçıda gen ekspresyonunu uyararak immün düzensizliğe, miyelin yıkımı ve inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu virüsler ya DNA fazı olan ya da kan beyin bariyerini geçebilen ve böylelikle yaşam boyu kronik enfeksiyon oluşturabilen DNA virüsleridir. Bu da MS'in tekrarlayan atak dönemleri ve virüslerin reaktivasyon dönemlerinin arasında ilişki olabileceğini göstererek viral enfeksiyonlarla MS arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (5,7,10).

Göç çalışmaları ise sürekli olarak MS'in çevresel maruziyete ikincil olduğunu desteklemektedir (5).

Bu bilgilerin ışığında, MS çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülen kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır (8).

2.1.3. Etiyopatogenez

MS; genetik olarak yatkın kişilerde; çevresel faktörler, viral ya da bakteriyel ajanlar, inflamatuvar ve otoimmün cevap sırasında salgılanan sitokinler ve henüz tanımlanamayan bazı etiyolojik ajanların kombinasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır (7,8).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MS insidansı ve prevalansı artmaktadır ve bunun altında yatan neden belirsizliğini korumaktadır. MS karmaşık bir hastalıktır; pek çok gen, özellikle D vitamini veya ultraviyole B ışığına (UVB) maruz kalma, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, obezite ve sigara içme gibi iyi tanımlanmış birkaç çevresel faktör hastalık duyarlılığını ılımlı bir şekilde artırır (5,7,9).

Otoimmünite, genetik özellikler, virüsler ve çevresel nedenlerin demiyelinizasyonu tetiklediği düşünülmektedir (5,7,8,9).

MS ile ilişkili ana genetik risk HLA-DRB1*15 te ve /veya bu alel ile bağlantılı diğer lokuslarda bulunur. HLA-DRB1*15:01 için heterozigotların olasılık oranı 3 kat ve homozigotlar >626 kattır, ancak yine de mekanizma tam olarak bilinmemektedir. HLA-DRB1*15:01'in rolünün antijen sunumu yoluyla olduğu varsayılmaktadır; ancak bu, sınıf 1 alellerin koruyucu etkilerini açıklamaz (5,9).

MS hastalığında CD4+ T helper (Th) 1 ve Th17 hücreleri miyelin kılıf bileşenlerini yabancı antijen olarak algırlar ve miyeline karşı otoreaksiyon geliştirirler (7,9).

Otoreaktif T hücrelerinin henüz bilinmeyen bir nedenle aktivasyonu ile başlayan süreçte kan beyin bariyerini geçen inflamatuvar hücrelerden sitokinlerin salgılanması, makrofajlarda ve B hücrelerinde aktivasyona neden olarak inflamatuvar kaskadını başlatır ve proinflamatuvar sitokinlerin de sürece katılmasıyla aksonal hasar meydana gelir (5). Bu sürecin sonunda oligodendrosit ve miyelinin hasar almasıyla demiyelinizasyon gelişerek hem gri hem beyaz cevheri etkileyen plaklar meydana gelir. Plakların lokalizasyon ve boyutuna göre de MS her hastada farklı klinik ile karşımıza çıkabilmektedir (5).

2.1.3.1. Otoimmünite

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda otoimmün cevaba neden olan spesifik bir antijen henüz tanımlanamamış olsa da MS'in patojenik T-helper 17 ve T-helper 1 ile CD8

miyelin otoreaktif T hücrelerinin indüklenmesiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (9,10). Multiple sklerozda patolojik süreç kan beyin bariyerinin yıkılması, multifokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, reaktif gliozis ve aksonal dejenerasyondan oluşmaktadır (5).

2.1.4. Tanı

MS klinik bir tanıdır ve kesin bir tanı koydurtacak spesifik laboratuvar testlerinin olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır (5,11).

MS tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalıkla karışabilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşır. Bunlar arasında MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme) son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS(Beyin omurilik sıvısı)ta OKB(oligoklonal Band) tayini, vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir (1,11,12).

MS tanısındaki temel prensip, SSS(Santral Sinir Sistemi) içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır (1).

Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları için bu kadar kolay değildir.

Özellikle KİS(klinik izole sendrom)döneminde ve atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır (1,11,12).

Böyle olgularda tanı bazen, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir. Son yıllarda gündemimize giren «radyolojik izole sendrom»(RİS), bugün için henüz MS olarak kabul edilmemekte, ancak 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için bu hastalarda klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (1,13). Spesifik bir klinik veya laboratuvar bulgu kesin MS tanısı koymayı sağlayamayacağından yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (1,14).İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Tanıda temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi olmuştur (1,2,14).

Daha sonrasında bazı yazarlar tarafından revizyonlar yapılsa da 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt beyin omurilik sıvısında OKB varlığı ise de MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır. 2001 yılında McDonald “öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır (11,14).

Bu tanı kriterlerinde MRG’nin katkısı artırılmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir (14).

BOS bulgularının tanıya katkısını korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS dışı kategorilerine ayırmıştır. 2005’de yeni bir revizyon yapmıştır.

Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş fakat özellikle de görüntüleme ve BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler sadeleştirilmiştir (2,11,12,14). 2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı artırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Ancak kriterlerin basitleştirilmesi ve daha az kısıtlayıcı olmasının özgüllükten ödün verilebileceği ve aşırı tanılamaya neden olabileceği gibi bir endişe dile getirilmiştir (2).

Daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile “International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis” (Uluslararası MS klinikleri Danışma Komitesi) 2016 ve 2017’de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu yayınlamışlardır. Panel 2010 kriterlerinin klinik ve araştırmalar bazında iyi bir temele oturduğuna karar kılmış ve büyük bir değişiklik yapmamıştır. 2017 revizyonunda 2010’dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri kabul edilmiştir (11,12,14).

Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır (11,12,15). Ek olarak, BOS’da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır (15,16).

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

1. On bir yaşından önce MS tanısında, hastalığın ataklarla seyrettiğinin mutlaka kanıtlanması gerekir.

2. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) kliniği ile gelen bir hastada McDonald kriterlerine göre tanı koymak uygun olmayacaktır. Bu olgularda daha sonraki ADEM dışı atakların veya yeni takip manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) MS tipik lezyon artışının gözlenmesi beklenmelidir (14,15,16).

3. ADEM tablosunu takiben optik nörit, tekrarlayan optik nörit veya Aquaporin 4 antikorunun saptanmadığı optik nörit ve spinal kord tutulumunun beraber olduğu olgularda, anti myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) incelenmesi gerekir.

4. Primer progresif MS tanısında lezyonların semptomatik aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır.

Panel ayrıca, tanı konduğunda hastalığın önceki yıldaki seyrini değerlendirilerek hastalık tipi (RR (Relapsing-remitting), primer progresif, sekonder progresif) ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir.

2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik prezentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS” olarak kabul edilmektedir. Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir (14).

Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil”dir (11,12,14,16).

Panel, olası MS kategorisine atipik prezentasyonlu olguların dahil edilmesini de tartışmış ancak bu konuda görüş birliği oluşmamış ve bu olgulara daha çok odaklanmış çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir. Radyolojik izole sendromun da şimdilik hastalık olarak tanımlanmamasını, ancak tipik KİS ortaya çıkarsa ve mekanda ve

zamanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları varsa MS tanısı konulmasını önermiştir (14).Radyolojik izole sendromu olan ve ek olarak BOS'da spesifik OKB saptanan kişilerde MS tanısı konulması gündeme getirilmişse de bu fikrin yeterince destek bulmadığı bildirilmiştir (1,2,14,15).

Panel, 2010 kriterleri yayınlandıktan sonra yapılan çalışmaları değerlendirdiğinde, bu kriterlerin Asya, Ortadoğu ve Latin topluluklarında kullanılamayacağını gösteren bir veri olmadığı kanaatine varmıştır. Yine de 2017 kriterlerini uygularken MS'in daha nadir fakat NMO (Nöromyelit optika)'nın, MS ile karışabilecek enfeksiyöz hastalıkların ve beslenme yetersizliklerinin daha sık görüldüğü bu topluluklarda MS tanısı koyarken daha dikkatli davranılmasını önermişlerdir. 2010 kriterlerinin özellikle 11 yaş ve üstü çocuklarda kullanımının uygun olduğunu gösteren birçok çalışma olmakla birlikte, panel 2017 kriterlerinin ADEM kliniği ile başvuran çocuklara uygulanmamasını önermektedir (14).

DIS(Uzayda yayılım): Periventriküler,kortikal veya jukstakortikal,infratentorial,,spinal kord bölgelerinde en az iki tanesinde bir veya daha fazla T2 lezyon gösterilmesi (2,14).

DIT(Zamanda yayılım): Herhangi bir zamanda yapılan MRG incelemesi ile kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı gösterilmesi veya herhangi bir zamanda yapılan izlem MRG incelemesinde bazal incelemeye göre yeni T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon gösterilmesi ile konur (2,14,17,18).

Tablo 1. Revize Mc Donald 2017 Kriterleri (2,11,14).

Atak sayısı	Objektif klinik bulgu	MS tanısı için gereken ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1(+öyküde tanımlanan net atak)	Yok
≥ 2 atak	1	Zamansal dağılımın yeni klinik atak, MRG veya OKB ile gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Alansal dağılımın farklı SSS bölgesini etkileyen yeni klinik atak veya MRG ile gösterilmesi ve zamansal dağılımın yeni klinik atak, MRG veya OKB ile gösterilmesi
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerden 2 si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

2.1.5. MS ayırıcı tanısı

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

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

MS ile karışabilecek SSS'de demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (14,16,18).

Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar;

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

Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar;

- CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar).

Herediter hastalıklar;

Lökodistrofiler;

- Adrenolökodistrofi,

- Metakromatik lökodistrofi,
- Globoid (Krabbe) lökodistrofi.

Enfeksiyöz hastalıklar;

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

Granülopatoz hastalıklar;

- Sarkoidoz.

Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar;

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

Paraneoplastik hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar

Nütrisyonel hastalıklar;

- Vitamin B12 eksikliği.

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

-Akut Dissemine Ensefalomyelit: Akut monofazik enflamatuvar demiyelinizan bir tablodur. Nadiren de olsa tekrarlayan formları görülebilmektedir. ADEM'in tekrarlayan formları;

-Multifazik ADEM (MADEM): ADEM'in alt tipi ≥ 3 ay sonra ADEM ile uyumlu farklı alanları etkileyen yeni klinik olay,

Nöromyelitis Optika/Nöromyelitis Optika Spektrum Bozukluklar;

- NMO Spektrum bozuklukları.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Şüphesiz bugün için MS tanısında en önemli parametre klinikten sonra MRG'dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulabiliyor olsa bile MRG çekilmeden MS tanısı koymamak gerekir. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda panel tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir (16,18,19).

Spinal MRG mutlak gerekli olmasa da, spinal kord tutulumu ile başvuranlarda, primer progresif seyir gösterenlerde, MS'in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda spinal MRG önerilmektedir. Çocuklarda spinal MRG'nin tanıda yetişkinler kadar yararlı olmadığı bildirilmektedir (1,6). MRG çekimleri mutlaka kontrastsız ve kontrastlı yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunu takip için gereklidir. MAGNIMS(Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntüleme) çalışma grubu ve MS konsorsiyumu MS tanısında beyin ve spinal kord MRG'lerinin kullanımını optimize etmek için bir rehber yayınlamıştır (1,6,16,21).

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

Beyin omurilik sıvısında OKB saptanması ve IgG indeks yüksekliği MS tanısında önemli bir parametredir. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir ama MS'e özgül değildir (2,6,11,12,20). Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da gözlenebilir (17,18).OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar.Kabul gören ve önerilen yöntem, BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" ile atif olması (pattern 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (pattern 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu gösterir (9,11,12,20).

İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının %90'ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir (2,21). BOS rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı yoktur ama ayırt edici tanılarda önemlidir. Bu nedenle mutlaka yapılmalıdır. MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı normal, klor ve şeker düzeyi normal beklenir (2).Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0,5-0,7 g/L) hafif düzeyde yüksek

saptanabilir. BOS'da hücre sayısı 0-20/mm³'dür ve genellikle lenfositir. >50 /mm³ hücre gözlendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir (2,12,17,19).

2017 McDonald kriterlerinde BOS OKB pozitifliğinin ikinci klinik atak ya da MRG de ortaya çıkacak yeni bulgu yerine zamanda yayılımı destekler olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (14,20).

MS'te kognitif bozukluklar sık görülmesine ve özürllüğün önemli bir nedeni olmasına karşın, MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürllük ölçeği, EDSS (Genişletilmiş Özürllük Durumu Ölçeği) kognisyonu değerlendirmemekte ve rutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır (2,12,22). Son yıllarda MS tedavisinin etkisini değerlendirme ve ilaç değişim kararını vermede No Evidince of Disease Activity-3 (NEDA-3) kavramı kullanılmaya başlanmıştır (2).NEDA-3, özürllük progresyonu, yıllık atak sayısı, MRG lezyon aktivasyonunu içermektedir. Ama beyin atrofisi ve kognitif bozulma hastalık aktivasyonu göstergesi olarak halen rutinde kullanılmamaktadır. NEDA-4 (+beyin atrofisi) ve NEDA-5 (+kognitif bozulma) kavramlarının kullanılmasını öneren yazarlar vardır (2,12,17,19).

2.1.6. Klinik

MS ani veya yavaş başlangıçlı olabilir . Belirtiler şiddetli olabilir veya hastaların aylar veya yıllar boyunca tıbbi yardım aramaya ihtiyaç duymayacakları kadar önemsiz de olabilir (2). Hayattayken asemptomatik olan bazı bireylerin otopsilerinde beklenmedik bir şekilde MS oldukları, bazı vakalarda ise başka bir neden vasıtasıyla yapılan MRG tetkiklerinde asemptomatik MS delilleri saptanmıştır. MS belirtileri oldukça değişkendir ve lezyonların SSS'indeki yerleşimine bağlıdır (20,21).

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

Genel bilgi, yetişkin başlangıçlı hastalığa kıyasla pediatrik MS hastalarında bireysel nüksetmelerden sonra daha fazla tam iyileşme ve uzun vadeli sakatlığın daha yavaş biriktiğini görüyoruz. (6,13,23,24).

Bu miyelin onarımı için daha yüksek bir yetenek ve gelişmekte olan beynin daha fazla plastisitesi ile ilişkili bir nüksetmeden sonra daha verimli iyileşmeye bağlı olabilir (25).Gerçekten de, pediatrik MS'de fiziksel engel seviyeleri genellikle düşüktür ve EDSS skorları ≤ 2 , minimum motor engele karşılık gelir (13,25,26).

MS Klinik Seyir Tipleri, Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. MS olgularının çoğunluğunu yüksek atak sıklığı ile seyreden relapsing-remitting MS tipi oluşturur (13).

Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir (2,13,9).

KİS: İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MRG'de MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, SSS'nin enflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır (9,13).

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur, Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Çocukluk çağında en sık görülen MS tipidir.

Aktif Relapsing-Remitting MS

Non-Aktif Relapsing-Remitting Ms

Progresif seyreden MS: Hastalık seyri sırasında özürllülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürllülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir (2,9,13).

- Aktif, progresif
- Aktif, non-progresif
- Non-aktif, progresif
- Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık)

Aktif hastalık; Klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya MRG 'da T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (2,9).

Benign MS: Ciddi sekel bırakmayan ve seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (2,12).

2.1.7.Tedavi

Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu, tanı konulduktan sonra birinci basamak DMT'nin hemen başlatılmasını önermektedir. Bununla birlikte, tedavi stratejileri genellikle tedaviyi yapan doktorun veya merkezin deneyimini ve DMT'lerin mevcudiyetini yansıtır (23,26,27).

Genel olarak iki tedavi yaklaşımı vardır:

1) Birinci basamak DMT'lerin uygulanması ve devam eden hastalık aktivitesi durumunda ikinci veya üçüncü hatta geçiş olarak tanımlanan eskalasyon tedavisi.

2) Hastalık stabilitesini sağlamak için başlangıç indüksiyon tedavisi, ardından idame tedavileri (2,6).

Çocuklarda mevcut tedavi rejimleri genellikle, daha iyi güvenlik profillerine sahip daha düşük etkili ilaçlarla başlayan ve çocuklar tedavide nüksetmeye devam ederse daha yüksek etkili ilaçlara doğru artan bir artış yolunu izler (2,26,27). Bununla birlikte, erişkin başlangıçlı MS'teki bazı yeni araştırmalar, erken yoğun tedaviden sonra daha olumlu uzun vadeli sonuçlar göstermektedir (24,26) Erişkin başlangıçlı MS için onaylanan 15'ten fazla DMT arasında yalnızca fingolimod (hem ABD'de hem de AB'de) ve teriflunomid (yalnızca AB), pediatrik MS için onaylanmıştır, geri kalanı endikasyon dışı kullanılmaktadır (27). Uzun vadeli güvenlikle ilgili bu gerçekler ve endişeler, muhtemelen, oldukça aktif tedavilere geçmeden önce uzun süre birinci basamak tedavi seçeneklerini kullanan dikkatli bir tedavi stratejisi ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, yüksek nüks oranı ve nörogörüntülemeledeki lezyon yükü nedeniyle, pediatrik nörologlar, özellikle uzun vadeli fiziksel ve bilişsel bozulmayı muhtemelen önleyen oldukça etkili tedaviler hakkındaki raporlar nedeniyle, şu anda oldukça aktif tedavileri daha önce kullanma eğilimindedir (25,26,28,29).

Akut Atak Tedavisi

20-30 mg/kg/gün metilprednisolon (maksimum 1000 mg/gün), 3-5 gün süre ile verilebilir. Klinik bulgular tamamen düzelmez ise oral prednisolon 1 mg/kg/gün başlanıp azaltılarak 10-14 günde kesilebilir. Tüm bunlara rağmen ağır semptomlar devamlılık gösteriyor ise yukardaki uygulamalara ek olarak intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez yapılabilir (1,2). Tipik MS ataklarında IVIG'nin kanıtlanmış etkinliği bulunmamaktadır ;ancak diğer santral sinir sistemi enflamatuvar demiyelinizan durumlarda olduğu gibi (ADEM, MOG otoimmünitesi) IVIG tedavide etkisi olabilir. Ciddi ataklarda gūnaşırı uygulanan toplam 5-7 seans plazmaferez uygulaması önerilebilir (2,23,30).

Çocukluk Çağı Ms İçin Onaylanmış İmmünomodülatör Tedaviler

Glatiramer Asetat:MHC(Major histocompatibility complex)'ye bağlanan peptit ile rekabet eder, IL-10(interlökin-10), IL-4, TGFβ ve CD8 Treg'leri artırır, Th1'den Th2'ye kaymaya neden olan tip II monositleri indükler.

Yan etkileri:Hipersensitivite reaksiyonu, enjeksiyonları tolere edememek.

İnterferon beta(INF-Beta): T hücre bölünmesini, matris metallo-proteinazı, kan beyin bariyeri göçünü ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder.

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

Fingolimod:Lenfosit çıkışını inhibe ederek lenf düğümlerinde lenfositleri ayırır. Dendritik hücrelerin sekonder lenfoid organlara göçünü engeller.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 10 yaş ve üzerindeki çocuk ve adolesan MS hasta grubu için FDA onayı alan ilk oral ilaçtır (Mayıs 2018) (2).

Yan etkileri: Erişkin yaş hastalarla benzerdir. En sık yan etkileri baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde artış, diyare, öksürük, grip benzeri sendrom, sinüzit, sırt ağrısı, karın ve ekstremita ağrısıdır (2,26,27,28).

Çocukluk çağı MS için henüz onaylanmamış tedaviler

Dimetil fumarat(DMF): Nrf2(Nükleer faktör eritroid) transkripsiyon yolunu etkinleştirir.

Yan etkisi:Gastrointestinal sistem yan etkileri, kızarma, lenfopeni ve nadir PML. Retrospektif ve open-label(açık etkili) çalışmada dimetilm fumarat 1.Basamak tedavilerinde %38 oranında tercih edilmiş, ilaç genel olarak iyi tolere edilmiş, yan etkiler erişkinlere benzer izlenmiştir. Dimetilm fumarat yıllık atak riskinde %89 azalmaya neden olmuştur (2,5,29,30).

Yan etki profili ve MRG'de yeni/genişleyen T2 lezyon sayısı üzerine olan etkinliği erişkin çalışma sonuçları ile benzerdir. CONNECT (DMF ile INF-β 1a) çalışması ise devam etmektedir.10-17 yaş arası 156 MS hastasında dimetilm fumaratın INF-beta ya karşı güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirilen ve şu an devam eden bu Faz 3 çalışmasının sonuçları da dimetilm fumaratın pediatrik yaş grubu için uygunluğunun belirlenmesine yardımcı olacaktır (5,29,30).

Ocrelizumab: CD20+ B hücrelerini tüketir. Patojenik B hücresi antijen sunumunu azaltır.

Yan etkisi: İnfüzyon reaksiyonları, düşük PML riski

Teriflunomid: Pirimidin sentezini inhibe eder. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve T hücresi aktivasyonunu inhibe eder.

Teriflunomidin kontrollü çalışması, hasta alımı tamamlanmış henüz sonuçlar yayınlanmamıştır.

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

Metotreksat: Pediatrik MS’de kullanımı nadirdir.

Mitoksantron: Yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Siklofosfamid: Sekonder progresif MS’te önerilmektedir. Doz; 600-1000 mg/m². Retrospektif çalışmalarda siklofosfamid kullanılan hastalarda atak sıklığında azalma izlenmiştir. Dizabilite artışı gözlenmemiştir. En sık yan etkileri; GİS yan etkileri, lenfopeni, anemi, alopesidir. Daha nadir amenore, infertilite, osteoporoz ve mesane kanseri de bildirilmiştir (26,27,28,29,30).

Natalizumab: 3-5 mg/kg, ayda 1 kez kullanımı konusunda olgu bildirimleri vardır. Prospektif çalışmalarda etkin ve güvenilir bulunmuştur. Önemli yan etki bildirilmemiştir.

Yan etkisi: Bazı hastalarda merkezi sinir sisteminde JC virüsünün yeniden aktivasyonu (PML), infüzyon reaksiyonları meydana gelebilir.

En önemli yan etkisi olan progresif multifokal lökoensefalopati, natalizumab kullanan pediatrik MS’li hastalarda bildirilmemiştir. Bu yaş grubunda (John Cunningham virüsü)JCV pozitifliğinin erişkinlere göre daha düşük olması (erişkinlerde %60, çocuklarda %33) nedenlerden birisi olarak düşünülmektedir. Natalizumab 18 yaş altında henüz FDA veya Avrupa İlaç Ajansı onayı almamıştır (26,27,30).

Rituksimab: Doz; 500-1000 mg’dır. Retrospektif çalışmalarda, ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu, ciddi bir yan etki görülmediği ve yaklaşık 24. ayda ataksız seyrettikleri bildirilmiştir (26,27,28,29)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 20.04.2022 tarih ve 06 karar numaralı etik kurulu onayı (Ek 1) alındı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Hasta Değerlendirmesi

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji bölümünde 1 Ocak 2012-1 Aralık 2022 tarihleri arasında Multipl Skleroz tanısı alıp tedavisi başlanan 32 hasta geriye dönük olarak incelendi.

Pediyatrik MS, Uluslararası Pediyatrik MS Çalışma Grubu'nun fikir birliği doğrultusunda ilk semptomların 18 yaşından önce başlaması olarak tanımlandı ve erken ve geç başlangıçlı pediyatrik MS için kesme yaşı, 12 yaş olarak tanımlandı.

Aşağıdaki değişkenler kaydedildi: cinsiyet, ilk atak yaşı, ilk semptom, toplam atak sayısı(gözlem süreleri boyunca), ailede MS öyküsü (birinci derece: ebeveynler; ikinci derece: kardeşler ve büyükanne ve büyükbaba ve diğerleri), sakatlık, ilk atakla başvurduklarındaki D-vitamini düzeyi, ilk başvurudaki MRG bulguları, MRG tutulumu yerleri, kontrast tutan lezyon sayısı, son MRG deki lezyon sayısı ve yeri, ek hastalık olup olmadığı, ilk atakta verilen tedavi, VEP, sekel durumu(gözlem süreleri boyunca), ilk edss ve son edss skorları, OKB ve MOG sonucu, hastalık modifiye edici tedaviler (DMT'ler). Başlangıç, klinik özelliklerin sırasıyla bir veya daha fazla CNS lezyonu ile uyumluluğuna bağlı olarak mono- veya polisemptomatik olarak sınıflandırıldı. ADEM, ateşe atfedilemeyen ensefalopati (bilinç/davranış değişikliği) ile ilişkili ilk polisemptomatik sunum olarak tanımlandı. Nörolojik yetersizlik, ortalama genişletilmiş özürölülük durumu ölçeği (EDSS) skoru ile puanlandı.

Paraklinik değişkenler: beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri, serum 25-OH-D-vit konsantrasyonu (eksiklik: <20 ng/ml), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) sonuçları.

İlk ve son beyin ve omurilik MRG bulguları radyologlar tarafından raporlandı. Oligoklonal IgG bantları (OCB'ler) izoelektrik odaklama ile değerlendirildi ve yalnızca CSF(Serebrospinal sıvı)'de en az iki ayrı bant gösterildiğinde (model 2) veya CSF'de serumdan en az iki bant daha olduğunda (model 3) pozitif kabul edildi. Bu çalışmanın amacı için, P100 dalgası geciktiğinde veya olmadığında VEP anormal olarak kabul edildi. DMT' lere yanıt, tedavi süresi boyunca en az 12 ay süresince herhangi bir nüks olmaması olarak tanımlandı. Tedaviye yönelik bir analiz kullanıldı ve DMT'leri herhangi bir nedenle(etkisizlik, uyumsuzluk veya yan etkiler) bırakan hastalar yanıt vermeyenler olarak sayıldı. 12 aydan daha kısa süredir tedavi gören hastalar etkinlik analizinden çıkarıldı.

3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılmayanlar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Yaşları

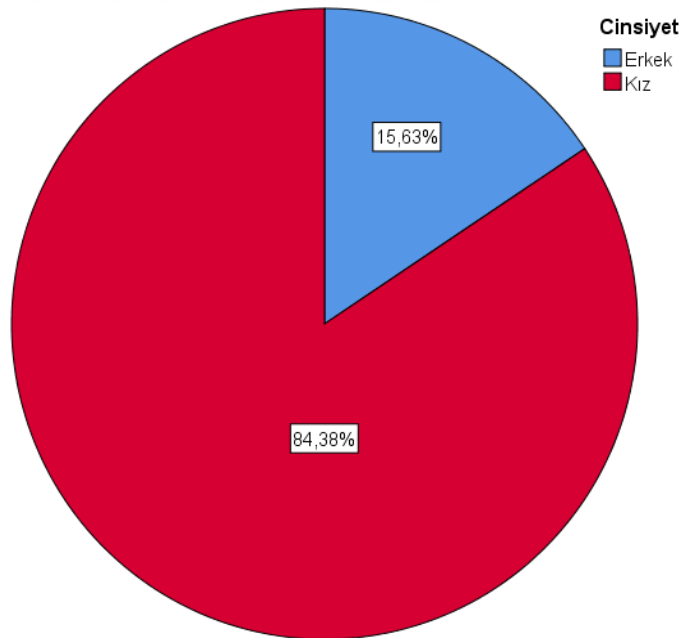
Hastaların yaşları $14,4 \pm 1,8$ (Ortalama $\pm$ Standart sapma) olarak bulundu. En küçük hasta 10 yaşında, en büyük hasta 17 yaşında idi (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmaya dâhil edilen hastaların yaşlarının tanımlayıcı özellikleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	%25. değer	%75.değer	En küçük	En büyük
Yaş	14,4	1,8	15,0	13,0	16,0	10,0	17,0

4.2. Hastaların Cinsiyetleri

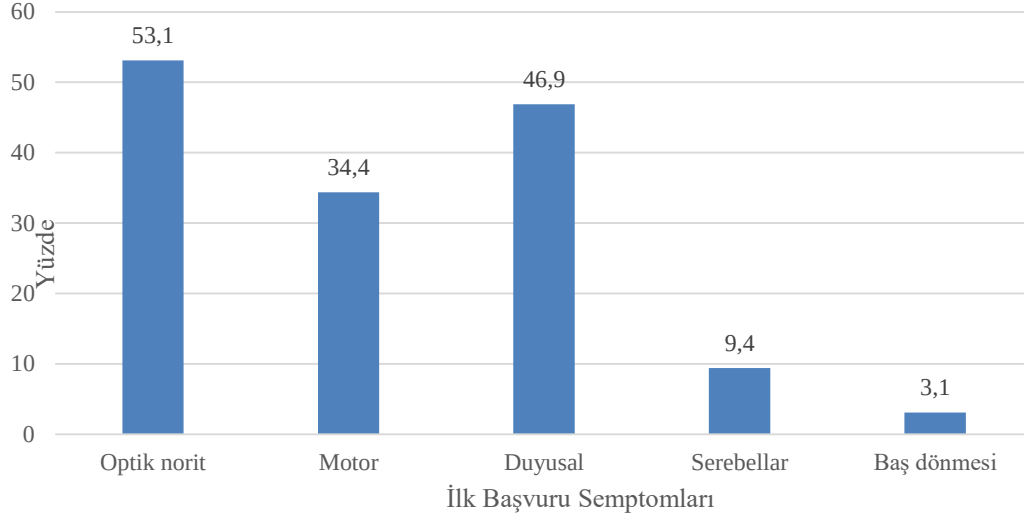
Hastaların 27'si kız (%84,4) ve 5'i (%15,6) erkekti (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların cinsiyetleri

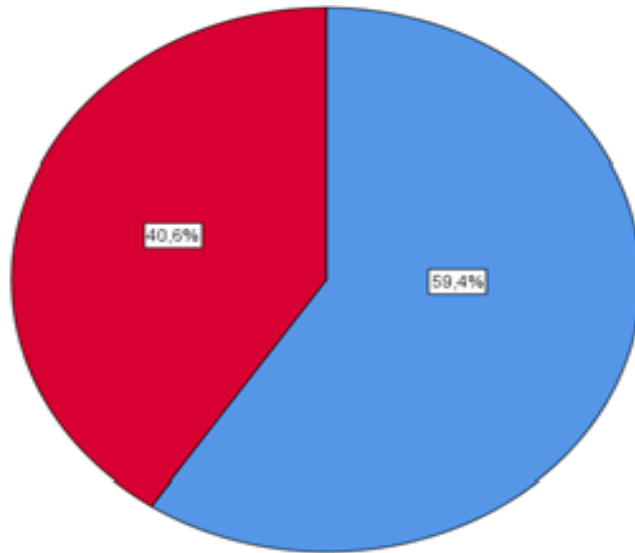
4.3. Hastaların İlk Başvuru Klinik Bulguları

Hastaların 17'sinde (%53,1) optik nörit belirtileri, 15'inde (%46,9) duysal semptomlar vardı. En az görülen semptom baş dönmesi (n=1, %3,1) idi. İlk başvuru semptomları Şekil 2'de görülmektedir. On üç hastanın 7 sinde optik nörit ve duysal semptomlar ,3 tanesinde motor ve duysal semptomlar, 3 tanesinde de duysal ve serebellar semptomlar birlikte görülmüştür.



Şekil 2. Hastaların ilk başvuru semptomları

Hastaların 13'ünde (%40,6) birden fazla semptom vardı (Şekil 3).



Şekil 3. Hastalarda bir ve birden fazla semptom olma durumu

4.4. Hastaların Atak Sayıları

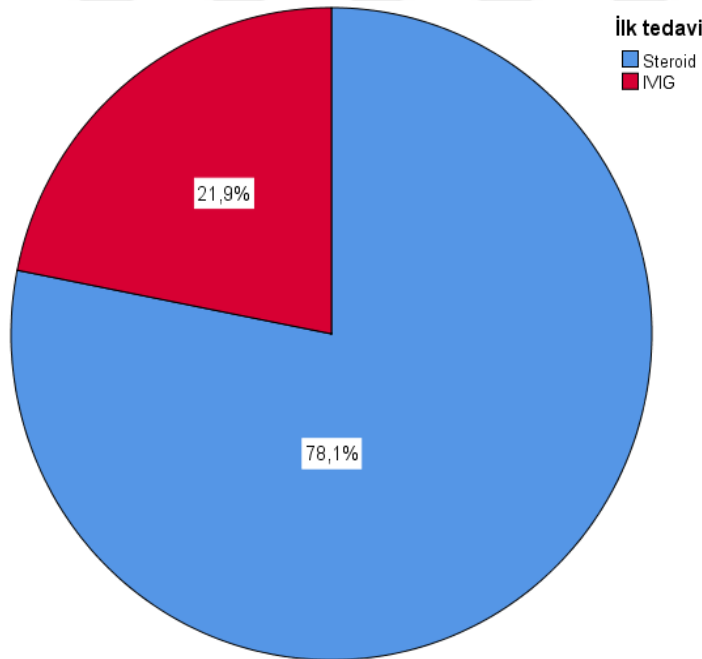
Hastaların takip süreleri boyunca atak sayısı $2,0 \pm 1,4$ olarak bulundu. Ortanca atak sayısı 2, en çok atak geçiren hasta 6 atak geçirmişti (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların atak sayılarının tanımlayıcı özellikleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	%25. değer	%75. değer	En küçük	En büyük
Atak sayısı	2,1	1,4	3,0	1,0	2,0	2,0	6,0

4.5. Hastalara Uygulanan İlk Tedaviler

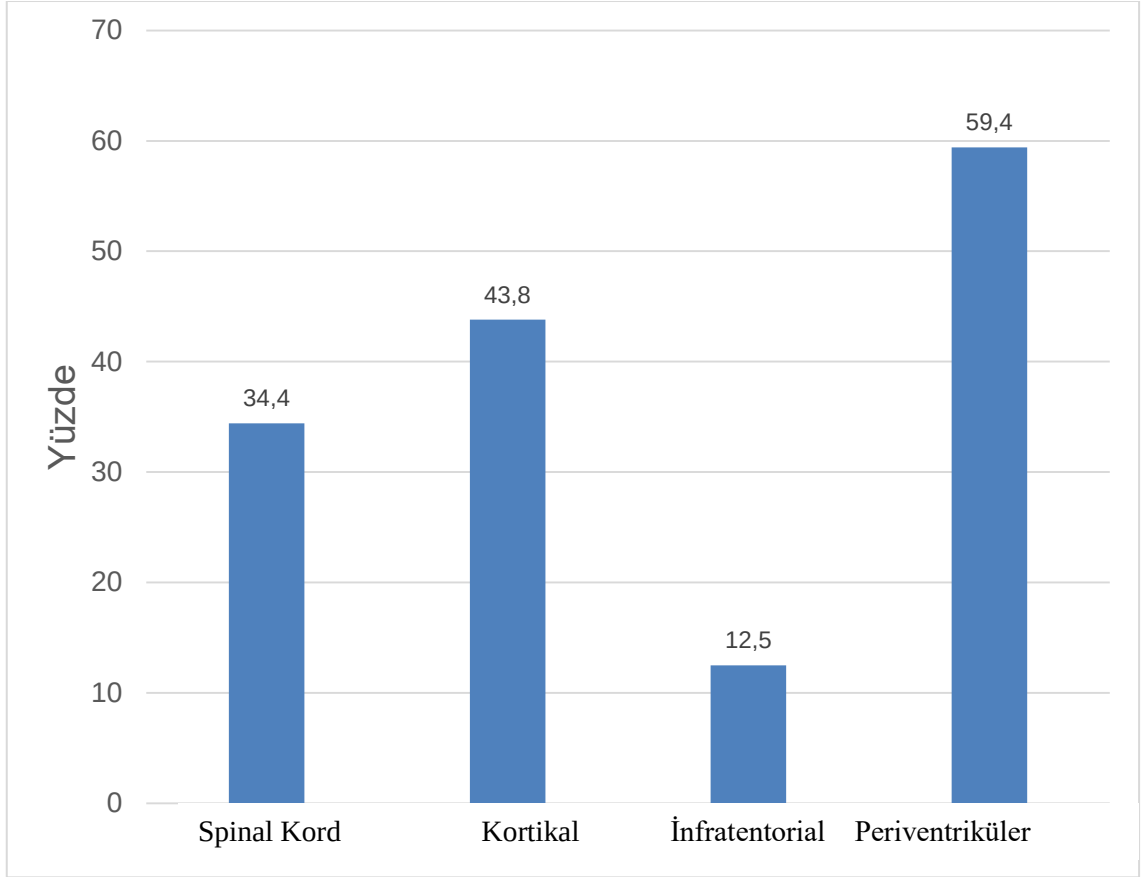
Hastalara uygulanan ilk tedavilere bakıldığında 25 hastaya (%78,1) ilk tedavi olarak steroid, 7 hastaya (%21,9) ilk tedavi olarak IVIG uygulandığı görüldü (Şekil 4).



Şekil 4. Hastalara uygulanan ilk tedaviler

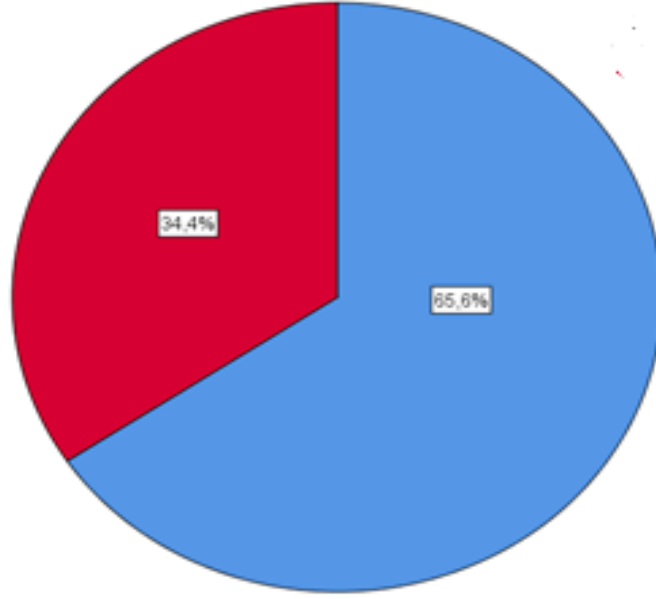
4.6. Hastaların İlk MR Tetkiklerinde Tutulum Yerleri

Hastaların MR görüntülerindeki tutulum yerleri incelendiğinde en sık periventriküler olduğu (n=19, %59,4) bunu kortikal ve spinal kord tutulumlarının izlediği görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların ilk başvuruları sırasında MR tutulum yerleri

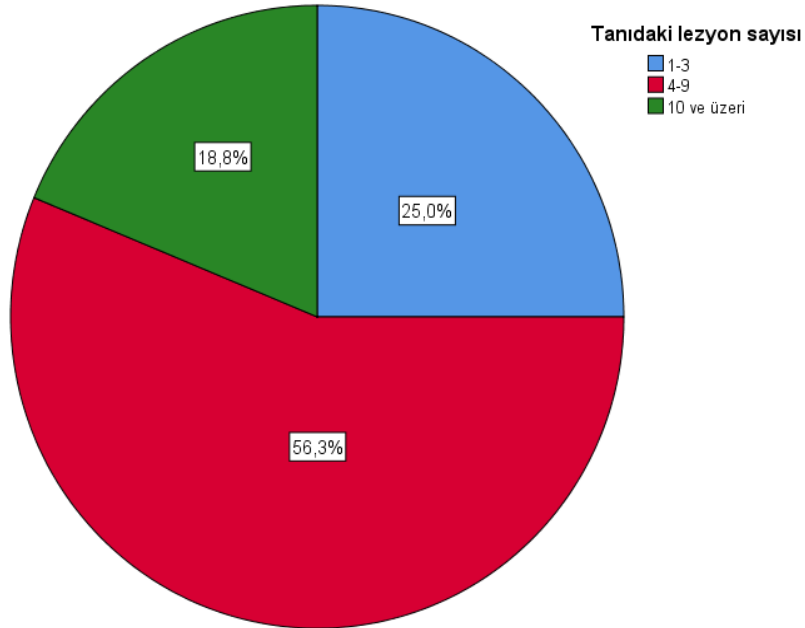
Hastaların 21'inde (%65,6) birden fazla bölgede, 11 inde (%34,4) tek bölgede tutulum olduğu görüldü (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların ilk başvuruları sırasında MR tutulum yerlerinin gruplaması

4.7. Hastaların İlk MR Tetkiklerindeki Lezyon Sayısı

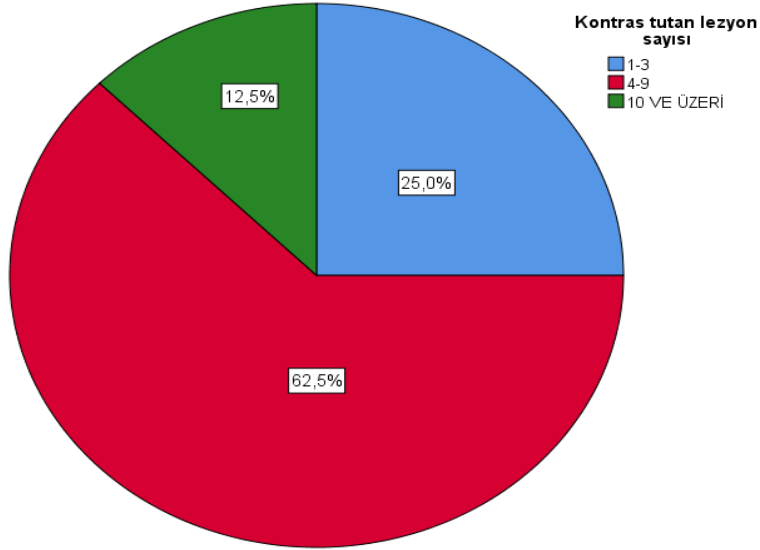
Hastaların lezyon sayıları incelendiğinde en sık lezyon sayısı grubunun 4-9 lezyon olduğu (n=18, %56,3) bunu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon sayısının izlediği görüldü (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların ilk başvurularında MR lezyon sayılarının gruplaması

4.8. Hastaların ilk MR Tetkiklerindeki Kontrast Tutan Lezyon Sayısı

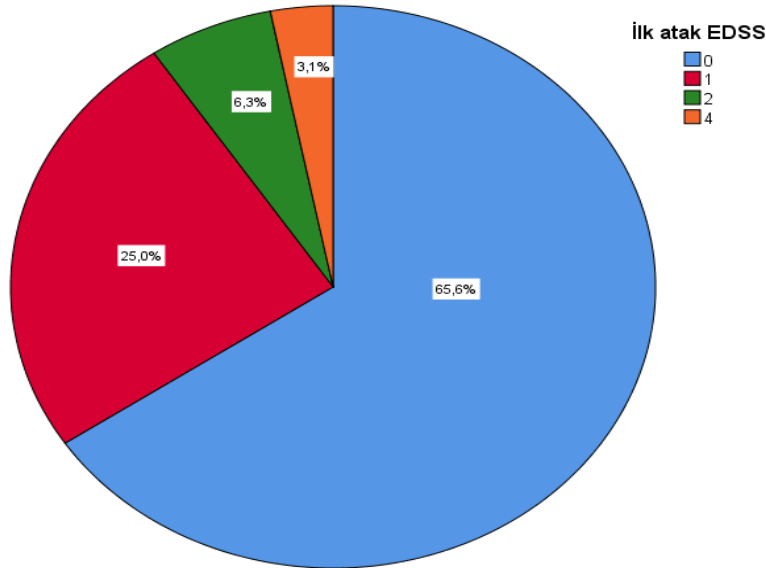
İlk MR incelemelerinde hastaların %62,5’inde kontrast tutan 4-9 arası lezyonun olduğu görüldü. Bu grubu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon grubunun izlediği görüldü (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların ilk başvurularında MR kontrast tutan lezyon sayılarının gruplaması

4.9. Hastaların İlk EDSS Sonuçları

Hastaların 21’inin (%65,6) ilk EDSS sonucu sıfırdı. EDSS sonucu 4 olan sadece 1 (%3,1) hasta vardı (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların ilk EDSS sonuçları

Tablo 4. Hastaların Takip Süreleri Boyuncaki Ortalama EDSS Değerleri

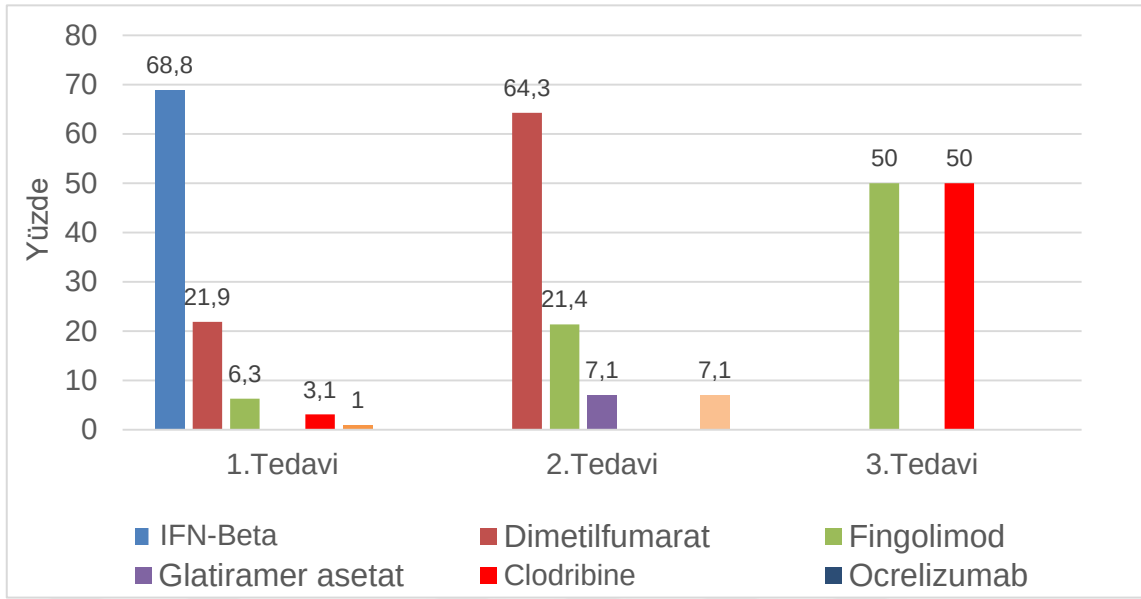
	Ortalama	Standard Deviation	Ortanca	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum
ILK ATAK EDSS	0,5	0,9	0,0	0,0	1,0	0,0	4,0
SON EDSS	0,3	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0

4.10. Hastaların Klinik Durumları

Hastaların ilk VEP sonuçlarına bakıldığında 22 (%68,8) hastanın VEP değerlerinde uzama olduğu görüldü. Hastaların 28'ine Anti-mog bakıldığı ve hepsinin negatif olduğu görüldü. Tüm hastalara LP yapıldığı 29'unun (%90,6) OKB sonucun pozitif, 3'ünün (%9,4) OKB sonucun negatif olduğu görüldü. Dört hastanın (%12,5) ailesinde MS öyküsü olduğu, 28 hastanın (%87,5) aile öyküsü olmadığı görüldü. Hastaların VKI incelendiğinde $23,6 \pm 2,6$ olduğu bulundu. Yirmi dört hastanın (%75) VKI ≤ 25 , 8 hastanın (%25) VKI > 25 olduğu görüldü.

4.11. Hastalara Uygulanan Tedaviler

İlk tedavi olarak hastaların 22'sine (%68,8) interferon beta uygulandığı bu tedaviyi dimetilfumarat tedavisinin izlediği görüldü (n=7, %21,9). İlk tedavi sonrasında hastaların 18'ine ikinci DMD tedavisi gerekmez iken 14'üne (%43,7) ikinci tedavi verilmesi ihtiyacının olduğu görüldü. İkinci DMD tedavisine geçilen 14 hastanın 9'una (%64,3) Dimetilfumarat tedavisinin verildiği bunu Fingolomid tedavisinin izlediği görüldü (n=3, %21,4). Üçüncü tedavinin sadece iki hastaya uygulandığı görüldü (Şekil 10). On yedi hastada DMD değişimi ihtiyacının olmadığı, 12 hastada ilaç faydasızlığı, 3 hastada yan etki nedeni ile DMD değiştiği görüldü.



Şekil 10. Hastalara uygulanan tedavilerin özetleri

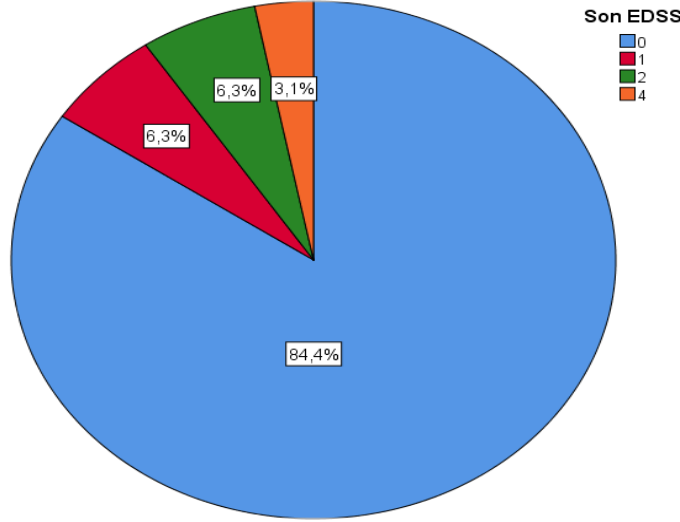
4.12. Hastaların Son EDSS Değerlendirmeleri

Hastaların ilk EDSS ve son EDSS değerlendirmeleri arasında geçen sürenin 74 ± 31 ay olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların EDSS değerlendirmeleri arasında geçen süre

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	%25. değer	%75. değer	En Küçük	En Büyük
İki EDSS arasındaki Süre (Ay)	74	31	72	54	96	12	132

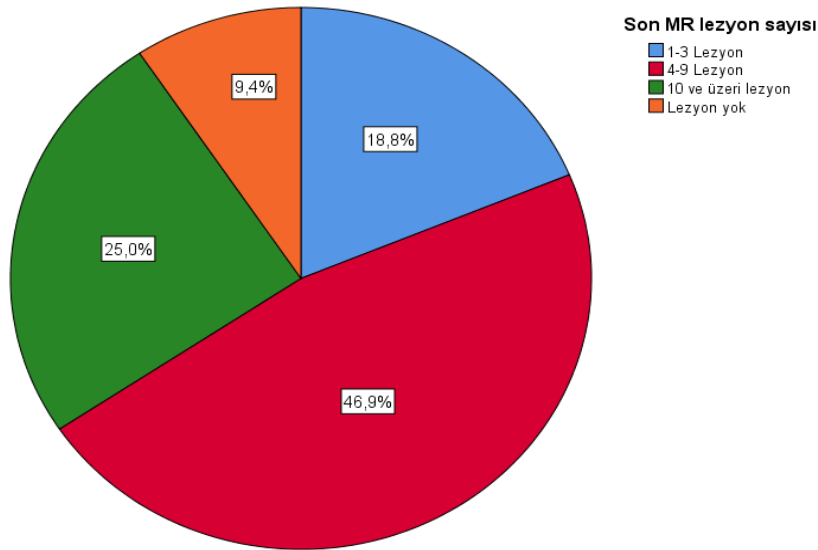
Son EDSS sonuçlarına bakıldığında hastaların 27'sinin (%84,4) EDSS sonucunun 74 ± 31 ay takip süresi sonunda sıfır olduğu görüldü (Şekil 11).



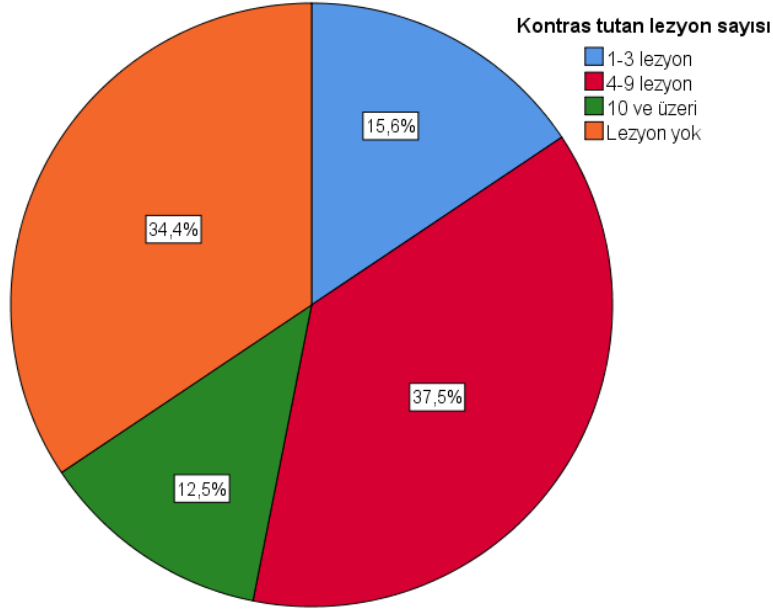
Şekil 11. Hastaların son EDSS sonuçlarının gruplandırılması

4.13. Hastaların Son MR Değerlendirmeleri

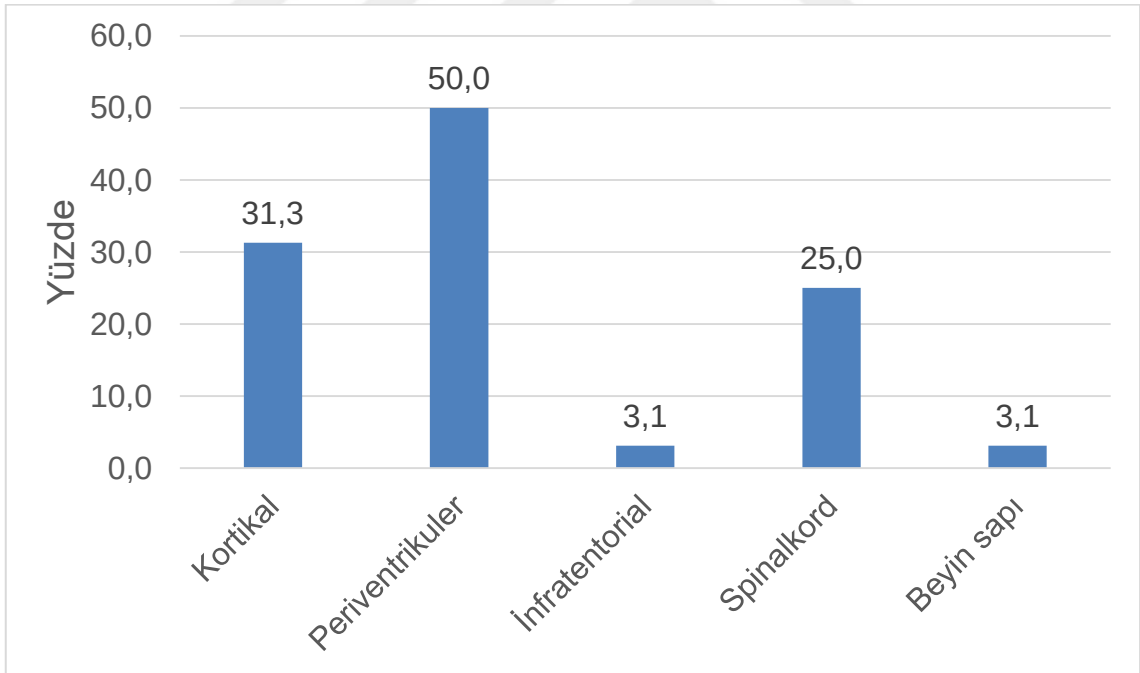
Hataların son çekilen MR incelemeleri değerlendirildiğinde 15 hastada 4-9 lezyon olduğu, 3 hastada ise lezyon olmadığı görüldü (Şekil 12). Kontrast tutan lezyon sayılarına bakıldığında ise 12 hastanın (%37,5) 4-9 lezyon olduğu, 11 hastada (%34,4) kontrast tutan lezyon olmadığı görüldü (Şekil 13). Son MR lezyon yerlerine bakıldığında en sık tutulumun periventriküler olduğu (n=16, %50), bu bölgeyi kortikal ve spinal kord alanlarının izlediği görüldü (Şekil 14). Hastaların son MRG'lerinde hastaların 29'unda (%90,6) aktif lezyon olmadığı, 3'ünde (%9,4) aktif lezyon olduğu görüldü.



Şekil 12. Hastaların Son MR Lezyon Sayıları



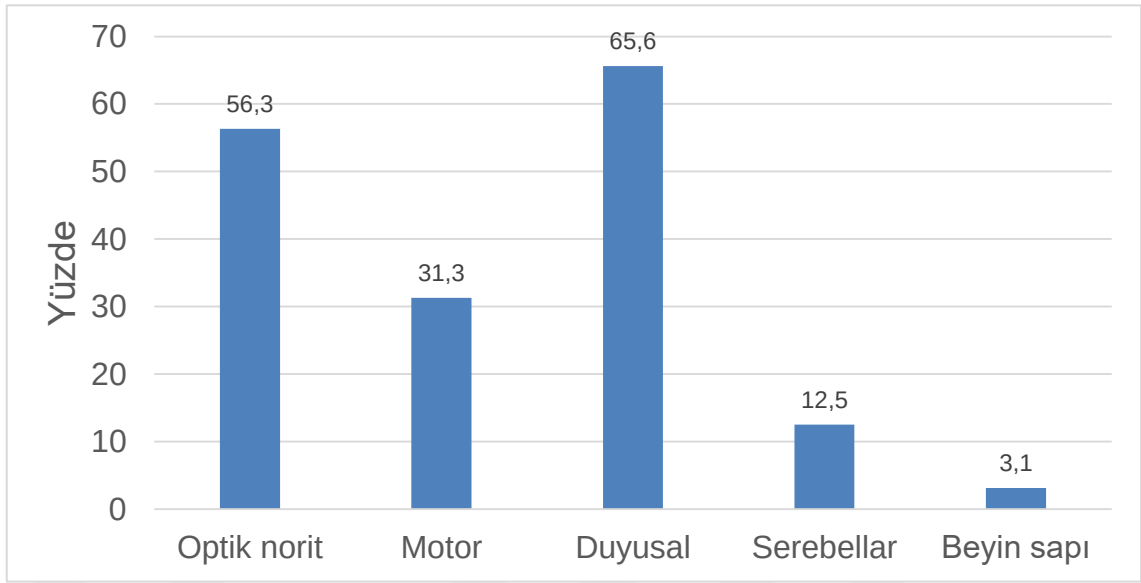
Şekil 13. Hastaların Son MR Kontrast Tutan Lezyon Sayıları



Şekil 14. Hastaların Son MR Tutulum Yerleri

4.14. Hastaların Tüm Hastalık Boyunca Görülen Semptomlar

Tüm hastalık boyunca tutulum yerlerine bakıldığında en sık tutulumun duysal olduğu, bu semptomu ikinci sıklıkta optik nöritin izlediği görülmüştür (Şekil 15).



Şekil 15. Tüm Hastalık Boyunca Görülen Semptomlar

4.15. Hastaların İlk ve Son D Vit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların ilk 25-OH-D vit incelemesinde 10 hastanın 25-OH-D vit Düzeyi >20 iken son ölçümde 24 hastanın 25-OH-D vit düzeyinin >20 olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların ilk ve son D vit düzeylerinin karşılaştırılması

			Son_D_Vit		p
			<20	>20	
İlk_D_vit	<20	Sayı	7	15	0,001
		Satır yüzdesi	31,8	68,2	
		Sütun yüzdesi	87,5	62,5	
	>20	Sayı	1	9	
		Satır yüzdesi	10	90	
		Sütun yüzdesi	12,5	37,5	

Tanı döneminde 25-OH-D vitamini düşük olup son kontrolde yükselen grupla, 25-OH-D vitamini düşük olup düşük kalan grup karşılaştırıldığında atak sayıları ve iki atak arası süre bakımından fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. D vit düzeyine göre atak sayıları ve iki atak arasındaki süre

	D-vitamini Değişmeyen	D-vitamini Yükselen	p
Atak sayısı*	2(2-3)	2(2-4)	0,713
İlk iki atak arası süre (ay)*	12(6-15)	12(6-14)	0,635

* Ortanca (%25-%75)

4.16. İlk İki Atak Arasındaki Süre

İki atak arasındaki sürenin $10,5 \pm 4,2$ en kısa sürenin 3 ay, en uzun sürenin 16 ay olduğu bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. İlk iki atak arasında geçen süre

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	%25. değer	%75. Değer	En Küçük	En Büyük
İlk iki atak arasındaki süre (ay)	10,5	4,2	12,0	6,0	14,0	3	16

4.17. Tedavi Karşılaştırmaları

İlk tedavide hastaların %68,8'i interferon beta, %21,9'u dimetilfumarat ve kalan hastalar da diğer tedavileri almıştı. İlk uygulanan tedavi sonuçlarında atak sayısı, iki atak arası süre açısından fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. İlk uygulanan tedaviye göre atak sayıları ve iki atak arasındaki süre

	IFN-Beta	Dimetilfumarat	Diğer	p
Atak sayısı	2(2-4)	2(2-3)	3(2-5)	0,122
İlk iki atak arası süre (ay)	12(10-14)	12(12-15)	6(6-6)	0,115

* Ortanca (%25-%75)

İnterferon beta alan ve almayan hastaların atak sayıları ve iki atak arasındaki sürelerde fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. İnterferon beta alan ve almayan hastaların atak sayıları ve ilk iki atak arasındaki süre

	IFN-Beta	Diğer	p
Atak sayısı	2(2-3)	2(2-4)	0,589
İlk iki atak arası süre (ay)	12(10-14)	9(6-12)	0,456

* Ortanca (%25-%75)

Dimetilfumarat alan hastaların almayan hastalara göre atak sayılarının daha az ($p=0,028$) ve iki atak arası sürenin daha uzun ($p=0,029$) olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Dimetilfumarat uygulanan tedaviye göre atak sayıları ve ilk iki atak arasındaki süre

	Dimetilfumarat	Diğer	p
Atak sayısı	2(2-3)	3(2-4)	0,028
İlk iki atak arası süre (ay)	14(12-15)	8(6-12)	0,029

5. TARTIŞMA

MS çocuklarda nadir görülmektedir. 18 yaş altında görülme sıklığı tüm MS hastaları içinde %3-7 olarak bildirilmiştir. On yaşından önce başlayan olguların sayısı azdır ve tüm MS vakaları içinde %2 dir (2). Başlangıç yaşı 15 yaş civarında pik yapar. Aynı şekilde puberte öncesi kız erkek oranı 1:1 iken, puberte sonrasında 3:1 olduğu görülür (2,3).

Hastanemizde son 10 yılda(2012-2022 yılları arasında) MS tanısı alıp takip ve tedavisi devam eden 32 hasta saptadık. Çalışmamızın 27'si kız (%84,4) ve 5'i (%15,6) erkekti. Kız erkek oranı 5.4 olarak diğer çalışmalardan yüksek bulundu. Yılmaz ve ark. (2) 634 kişilik çalışmasında kız erkek oranı 2.5 bulunmuş. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında bu oran 2.1 saptanmıştır.

Oniki yaşından önce başlangıç nadirdir, tüm pediatrik MS vakalarının %12-28'ini oluşturur.Yılmaz ve ark.(2) çalışmasında %14 olan oran bizim çalışmamızda %9 (3 hasta)saptandı.Yılmaz ve ark.(2) çalışması 2015 yılından önce teşhis edilen hastaların değerlendirildiği kohort ile kıyaslandığında 12 yaş altı tanı alan hastaların sayısı azalmıştır. Bunun nedeni, diğer demiyelinizan bozuklukların veya MS'i taklit eden nörometabolik hastalıkların daha doğru bir şekilde dışlanması olabilir. Özellikle küçük çocuklarda MOG-IgG ile ilişkili hastalık daha sık görülür ve MOG-IgG testinin mevcudiyeti bu yaş grubunda insidansı etkileyen ana faktör olabilir.

Yılmaz ve ark.(2) çalışmasında ortalama başvuru yaşı 14.1 iken bizim çalışmamızda hastaların yaşları $14,4 \pm 1,8$ olarak bulundu. Bodur ve ark.(45)çalışmasında median tanı yaşı 15.2 saptanmış. Yamamoto ve ark.(6) çalışmasında ortalama yaş 15.7 saptanmış. Çalışmamızda en küçük hasta 10 yaşında iken, en büyük hasta 17 yaşında idi. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında yaş ortalamasının nispeten yüksek çıkmasının sebebi olarak 19 yaşındaki hastaların da çalışmaya dahil edilmesi olarak gösterilebilir.

MS aile öyküsünün %6-21 oranında rapor edildiğini gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda 32 hastanın dördünde (%12,5) ailesinde MS öyküsü olduğu, 28 hastanın (%87,5) aile öyküsü olmadığı görüldü. Bodur ve ark.(45) yaptığı tek merkezli 19 hastalık çalışmada ailede MS öyküsü sıklığı %15.7 saptanırken Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmada bu oran %8.7 bulunmuş.

Pediyatrik MS'te ortaya çıkan ilk semptomlar büyük ölçüde değişkendir. Yılmaz,  ve ark. (2) ok merkezli çalışmasında duysal semptomlar %53.9 ile en yaygın olanıydı, bunu motor, görsel, beyin sapı ve serebellar semptomlar izledi. Yamamoto ve ark. (6) alışmasında en sık bildirilen semptomlar %78 oranında duysaldı bizim çalışmamızda hastaların 17'sinde (%53,1) optik nörit birinci sırada iken, hastaların 15'inde (%46,9) duysal semptomlar vardı. En az görülen semptom baş dönmesi (n=1, %3,1) idi. Hastaların 13'ünde (%40,6) birden fazla semptom vardı. Onbir yaşından küçük ocuklarda MS genellikle multifokal tutulum gösterirken, ergenliğe girdiklerinde, ortaya çıkan semptomlar giderek monofokal hale gelir ve erişkin hastalık formuna benzer (6).Bizim alışmamızda postpubertal hasta sayısının fazlalığı ve 11 yaş altı hasta sayısının azlığı nedeniyle hastaların 19 u monosemptomatiktir.

Çocukluk ağında görülen MS'te postpubertal çocukların optik nörit ve duysal semptomlarla başvurma olasılığı daha yüksektir (6). Bizim alışmamızda postpubertal hasta oranı daha yüksek olduğu için optik nörit ve duysal semptomlar ile başvurma olasılığı daha yüksekti. Çalışmamızda tüm hastalık boyunca en sık semptomlar; birinci sırada %65.6 oranıyla duysal semptomlar, %56.3 ile ikinci sırada optik nörit takip ediyor. En sık duysal semptomların görülmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur

Yılmaz ve ark. (2) 634 kişilik çalışmasında ortalama 24 aylık izlemde toplam atak sayısı ortalama iki, ilk iki atak arasında ortalama 10 ay varken hastaların %39'unda tek atak vardı.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süreleri 74 ± 31 ay idi. En kısa takip süresi 16 ay iken en uzun takip süresi 132 ay idi. Hastaların takip süreleri boyuncaki atak sayısı $2,0\pm1,4$ olarak bulundu. Yamamoto ve ark. (6) alışmasında takip süresi 2 ila 151 ay arasında değişmekteydi ve ortalama takip süresi 68 ay saptanmıştı.

Yamamoto ve ark. (6) alışmasında birinci ve ikinci atak arasındaki süre ortalama 14 ay, bizim çalışmamızda ilk iki atak arasındaki sürenin $10,5\pm4,2$ ay, en kısa sürenin 3 ay, en uzun sürenin 16 ay olduğu bulundu.

VEP, klinik optik nriti olmayan hastaların yaklaşık üçte birinde de hastalığın başlangıcında zaten anormal olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (40,41,42). Hastaların ilk VEP sonuçlarına bakıldığında 22 (%68,8) hastanın VEP değerlerinde uzama, 10 hastanın ilk (%31,2) VEP değerlerinin normal olduğu bulundu.

Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli 634 kişilik çalışmasında VEP uzaması olan hastaların oranı %52.8 saptandı. Yamamoto ve ark. (6) tek merkezli çalışmasında klinik muayenede en yaygın şikayet görseldi ve hastaların %50'sinde görsel disfonksiyon saptanmış en sık görsel disfonksiyon ise görme keskinliğinde azalma ve sakkadik takip anormalliği olarak tespit edilmiş.

Literatürde çocukluk çağı MS olgularında oligoklonal bant pozitifliği %55,3- %74 arasında değişik sıklıklarda bildirilmiştir (2). Çalışmamızda 32 hastanın 28'ine Anti-mog bakıldığı ve hepsinin negatif olduğu görüldü. Tüm hastalara LP yapıldığı 29'unun (%90,6) OKB sonucun pozitif, 3'ünün (%9,4) OKB sonucun negatif olduğu görüldü. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında ise OKB pozitifliği oranı %72 saptanmış. Yılmaz ve ark. (2) çalışmasında OKB pozitifliği oranı %81 olarak saptanmış. Ayrıca Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmasında ilk lomber ponksiyonda OCB'leri negatif olan 17 çocuktan 10'unun medyan sekiz ay sonra pozitive döndüğü gözlemlenmiş, bu da bazı pediatrik hastalarda devam eden intratekal immün yanıt sürecini gösterir (2,6,45).

Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışması ile oranlarımız yakın olmakla beraber, hasta sayısının daha fazla olması nedeniyle Yılmaz ve ark çalışması oranın daha doğru göstergesi olabilir.

Son zamanlarda özellikle Amerika'da çocukluk çağı obezitesinin prevelansının artmasıyla beraber MS in çocukluk çağı obezitesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar olmuştur (50,52).

Langer-Gould ve ark 2013 yılında yeni pediatrik MS tanısı almış 75 hasta(41'i kız, 34'ü erkek) ile yaptığı çalışmada;kız çocuklarında obezitenin MS gelişimi riskini 1.5 kat arttırdığı gösterilmiş. Erkeklerde değil, orta ve aşırı obez kızlarda MS/CIS riskinin artması, çocukluk obezitesi ile kadın hormonal faktörleri veya X kromozomu arasındaki etkileşimlerin MS'te artan kadın-erkek oranına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (52.53).

Takip ettiğimiz hastaların VKİ incelendiğinde $23,6 \pm 2,6$ olduğu bulundu. Yirmi dört hastanın (%75) VKİ ≤ 25 , 8 hastanın (%25) VKİ > 25 olduğu görüldü. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında ortalama VKİ = $25,1 \text{ kg/m}^2$ (+5,7) yaklaşık yarısı (%49) fazla kilolu (n= 7) olarak nitelendirildi. Altı hasta VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ 'ye sahipti.

Yılmaz ve ark. (2) çalışmasında düşük D vitamini düzeyleri oranı %68,5 saptandı ve bu Türk çocuklarında raporlanan D vit eksikliği ve yetersizliği (%8'de <20 ng/mL ve % 25,5'te 20-29 ng/mL) oranlarından yüksekti (2). Bizim çalışmamızda D vit eksikliği oranı % 68.7 idi. Hastaların ilk 25-OH-D vit incelemesinde 22 hastanın 25-OH-D vit düzeyi <20 iken son ölçümde 8 hastanın 25-OH-D vit düzeyinin <20 olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yılmaz ve ark. (2) çalışmasında D vitamini eksikliği ayrıca artmış relaps, yeni T2 ve gadolinyum tutan lezyonlar ve bunu takip eden sakatlık ile ilişkilendirilmiştir (43,44).

Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında 25-OH Vit D 10 ng/ml'lik bir artış çocuklarda nüks oranında %34'lük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Fakat D vitamini takviyesinin etkisi, hastalık seyri üzerinde olumlu bir etkiyi doğrulayamadı (2,6). Çalışmamızda; tanı döneminde D vitamini düşük olup son kontrolde yükselen grupta (n:15) D vitamini düşük olup düşük kalan grup (n:7) karşılaştırıldığında atak sayıları ve iki atak arası süre bakımından fark bulunmadı. Hastaların ilk ataktan sonraki kontrollerde bakılan 25-OH Vit D düzeyi düşüklüğü oranı daha düşük saptandı, bu da hastalara 25-OH Vit D takviyesi başlanmasına bağlanmıştır.

Hastaların 21'inde (%65,6) birden fazla bölgede tutulum, 11'inde (%34,4) tek bölgede tutulum olduğu görüldü. Hastaların MR görüntülerindeki tutulum yerleri incelendiğinde en sık periventriküler olduğu (n=19, %59,4) bunu kortikal ve spinal kord tutulumlarının izlediği görüldü. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında çocukların %85'inde periventriküler beyaz cevher lezyonları vardı. Diğer tutulum yerleri arasında korpus kallozum (%55), subkortikal (%51), beyin sapı (%46) ve beyincik (%28).

Bodur ve ark. (45) tek merkezli 19 hastanın incelendiği çalışmada hastaların başvuru MR bulguları değerlendirildiğinde olguların %84,2 subkortikal beyaz cevherde, %78,9 periventriküler beyaz cevherde, %26,3 serebellum, %31,6 beyin sapı, %47,4 medulla spinaliste tutulum izlenmiştir. Achiron ve ark. (46) çalışmasında başlangıç MR bulgularına bakıldığında %70 olguda 3 den fazla periventriküler beyaz cevher lezyonu, %60 olguda ≥ 1 korpus kallozum lezyonu, %33 olguda servikal, % 43 olguda torakal lezyon saptanmıştır. Weng ve ark. (47) çalışmasında %27,8 oranında, Etemadifar ve ark. (47) çalışmasında %15 oranında spinal lezyon izlenirken, Torisu ve

ark. (49) çalışmasında hiçbir olguda başlangıçta spinal lezyon saptanmamıştır. Bu da bize MS hastalarında MR bulgularının çok değişken olabileceğini göstermiştir.

Hastaların lezyon sayıları incelendiğinde en sık lezyon sayısı grubunun 4-9 lezyon olduğu (n=18, %56,3) bunu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon sayısının izlediği görüldü. Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmasında hastaların %45.3 ünde ≥ 10 lezyon, %44,6 sında 4-9 lezyon görülmüş.

İlk MR incelemelerinde hastaların %62,5'inde kontrast tutan 4-9 arası lezyonun olduğu görüldü. Bu da yarısından fazlasının hastalık başlangıcında yüksek lezyon yüküne sahip olduğunu düşündürür. Bu grubu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon grubunun izlediği görüldü.

Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmasında hastaların 80%'si ilk MRG'de en az bir kontrast tutan lezyona sahipti.

Hastalara uygulanan ilk tedavilere bakıldığında 25 hastaya (%78,1) ilk tedavi olarak steroid, 7 hastaya (%21,9) ilk tedavi olarak IVIG uygulandığı saptandı.

Genel bilgi, yetişkin başlangıçlı hastalığa kıyasla pediatrik MS hastalarında nökslerden sonra daha fazla tam iyileşme ve uzun vadeli sakatlığın gelişmesinin daha yavaş olduğu görülür. Bu miyelin onarımı için daha yüksek bir yetenek ve gelişmekte olan beynin daha fazla plastisitesi ile ilişkili bir nüksetmeden sonra daha verimli iyileşmeye bağlı olabilir.

EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) demyelinizan hastalıklarda nörolojik muayenelerin değerlendirilmesi ve takibinde kullanılır. Sıfır ve 10 arasında puanlanır. Sıfır normal nörolojik muayeneyi gösterir. Gerçekten de, pediatrik MS'de fiziksel engel seviyeleri genellikle düşüktür ve EDSS skorları ≤ 2 , minimum motor engele karşılık gelir (2,6,51).

EDSS'de görsel fonksiyonlar, beyin sapı fonksiyonları, piramidal fonksiyonlar, serebellar fonksiyonlar, duysal fonksiyonlar, bağırsak mesane fonksiyonları, serebral fonksiyonlar ve ambulasyon skoru hesaplanır. Çalışmamızda hastaların 21'inin (%65,6) ilk EDSS sonucu sıfırdı. Hastaların ilk EDSS ve son EDSS değerlendirmeleri arasında geçen sürenin 74 ± 31 ay olduğu görüldü Son EDSS sonuçlarına bakıldığında hastaların 27'sinin (%84,4) EDSS sonucunun 74 ± 31 ay takip süresi sonunda sıfır olduğu görüldü. EDSS skorlarının yetişkin MS e göre daha düşük seyretmesi pek çok çalışmada da karşımıza çıkmıştır (2,6,51).

DMT'lere yanıt, tedavi süresi boyunca en az 12 ay süresince herhangi bir nüks olmaması olarak tanımlandı. Bu tanıma göre; ilk DMT'lerin başlamasından sonra hastalarımızın % 56'sında DMT yanıtı vardı. Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmasında bu oran %43.6 idi.

Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında Beta interferonlar hastaların %83'ü için ilk DMT idi. Yılmaz ve ark. (2) çok merkezli çalışmasında en sık kullanılan ilk DMT'ler interferon beta 1-a (%65), ardından interferon beta 1-b (%7,4) ve teriflunomid (%4,9) iken 41 çocukta başlangıç tedavisi olarak yüksek etkili DMT'ler kullanıldı (16'sında dimetil fumarat, 15'inde fingolimod, 5'inde okrelizumab, 3'ünde rituksimab ve 2'sinde natalizumab).

Bodur ve ark.(45) çalışmasında olguların tümüne immünomodülatör tedaviler verilmiştir. Tüm tedavilere bakıldığında %94.7 INF- beta 1a , %5,3 INF- beta 1b kullanmıştır.

E.Ann ve ark.(50) çalışmasında da interferon beta (258 hastanın 200'ü [%77.5]) ve glatiramer asetat (258 hastanın 53'ü (%20.5) en sık kullanılan ilk tedavilerdi

Çalışmamızda ilk tedavide hastaların %68,8'i interferon beta, %21,9'u dimetilfumarat ve kalan hastalarda diğer tedavileri almıştı. Yamamoto ve ark. (6) çalışmasında; dimetil fumarat hiçbir zaman ilk DMT olarak kullanılmazken bizim çalışmamızda ilk DMT olarak dimetilfumarat tercih edilme oranı %21.9 idi.

İlk uygulanan tedavi sonuçlarında interferon beta alan ve dimetilfumarat alanlar arasında atak sayısı, iki atak arası süre açısından fark yoktu. Birinci veya ikinci DMD olarak dimetilfumarat alan hastaların ,almayan hastalara göre atak sayılarının daha az ($p=0,028$) ve iki atak arası sürenin daha uzun ($p=0,029$) olduğu görüldü.

İlk tedavi sonrasında hastaların 18'ine ikinci DMD tedavisi gerekmezken 14'üne (%43,7) ikinci tedavi verilmesi ihtiyacının olduğu görüldü. İkinci tedavi uygulanan 14 hastanın 9'una (%64,3) dimetilfumarat tedavisinin verildiği bunu Fingolomid tedavisinin izlediği görüldü ($n=3$, %21,4). Üçüncü tedavinin sadece iki hastaya uygulandığı görüldü (Şekil 12). On yedi hastada DMD değişimi ihtiyacının olmadığı, 12 hastada ilaç faydasızlığı, 3 hastada yan etki nedeni ile DMD değiştiği görüldü.

MS çocukluk çağında nadir görüldüğü, kullanılacak tedavilerin güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili çalışmalar kısıtlı olduğundan hala tam anlamıyla anlaşılmasındaki zorluklarını koruyor.

Bu çalışmada kliniğimizde, yakınmaları 18 yaş altında başlayan ve çocukluk çağı MS tanısı alan olgular cinsiyet, yaş, aile öyküsü, şikayetlerin başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, MR bulguları, BOS bulguları, VEP, bulguları, kullanılan tedaviler, atak sayıları açısından değerlendirilmiştir. Pediatrik dönemde başlayan MS'i anlamak için daha büyük çalışma popülasyonlarını kapsayan, çok merkezli, prospektif ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1) Hastaların yaşları ortalama $14,4 \pm 1,8$ ($\pm$ Standart sapma) olarak bulundu. En küçük hasta 10 en büyük hasta 17 yaşında tespit edildi.

2) Hastaların 27'sinin kız (%84,4) ve 5'inin (%15,6) erkek olduğu tespit edildi.

3) Hastaların 17'sinde (%53,1) optik nörit, 15'inde (%46,9) duysal semptomlar vardı. En az görülen semptom baş dönmesi ($n=1$, %3,1) idi. Hastaların 13'ünde (%40,6) birden fazla semptom olduğu tespit edildi.

4) Hastaların takip süreleri boyuncaki atak sayısı $2,0 \pm 1,4$ olarak bulundu. En çok atak geçiren hasta 6 atak geçirmişti . On yedi hasta (%53,1) iki atak geçirmişken, 15 hasta (%46,9) ikiden çok atak geçirmişti.

5) Hastalara uygulanan ilk tedavilere bakıldığında 25 hastaya (%78,1) ilk tedavi olarak steroid, 7 hastaya (%21,9) ilk tedavi olarak IVIG uygulandığı görüldü.

6) Hastaların MR görüntülerindeki tutulum yerleri incelendiğinde en sık tutulumun periventriküler olduğu ($n=19$, %59,4) bunu kortikal ve spinal kord tutulumların izlediği görüldü. Hastaların 21'inde (%65,6) birden fazla bölgede, 11'inde (%34,4) tek bölgede tutulum olduğu tespit edildi.

7) Hastaların lezyon sayıları incelendiğinde en sık lezyon sayısı grubunun 4-9 lezyon olduğu ($n=18$, %56,3) bunu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon sayısının izlediği görüldü

8) İlk MR incelemelerinde hastaların %62,5'inde kontrast tutan 4-9 arası lezyonun olduğu görüldü. Bu grubu 1-3 lezyon ve ≥ 10 lezyon grubunun izlediği görüldü

9) Hastaların 21'inin (%65,6) ilk EDSS sonucu sıfırdı. EDSS sonucu 4 olan 1 (%3,1) hasta tespit edildi. İlk bakılan edss ortalaması 0.5, son edss ortalaması 0.3 saptandı.

10) Hastaların VEP sonuçlarına bakıldığında 22 (%68,8) hastanın VEP değerlerinde uzama olduğu bulundu. Hastaların 28'ine Antimog bakıldığı ve hepsinin negatif olduğu görüldü. Tüm hastalara LP yapıldığı 29'unun (%90,6) OKB sonucun pozitif, 3'ünün (%9,4) OKB sonucun negatif olduğu görüldü. Dört hastanın (%12,5) ailesinde MS öyküsü olduğu, 28 hastanın (%87,5) aile öyküsü olmadığı görüldü.

Hastaların VKI incelendiğinde $23,6 \pm 2,6$ olduğu bulundu. Yirmi dört hastanın (%75) $VKI \leq 25$, 8 hastanın (%25) $VKI > 25$ olduğu tespit edildi.

11) İlk tedavi olarak hastaların 22'sine (%68,8) interferon beta uygulandığı bu tedaviyi dimetilfumarat tedavisinin izlediği görüldü ($n=7$, %21,9). İlk tedavi sonrasında hastaların 18'ine ikinci DMD tedavisi gerekmezken 14'üne (%43,7) ikinci tedavi verilmesi ihtiyacının olduğu görüldü. İkinci tedavi uygulanan 14 hastanın 9'una (%64,3) dimetilfumarat tedavisinin verildiği bunu Fingolomid tedavisinin izlediği görüldü ($n=3$, %21,4). Üçüncü tedavinin sadece iki hastaya uygulandığı görüldü. On yedi hastada DMD değişimi ihtiyacının olmadığı, 12 hastada ilaç faydasızlığı, 3 hastada yan etki nedeni ile DMD değiştiği tespit edildi.

12) Hastaların ilk EDSS ve son EDSS değerlendirmeleri arasında geçen sürenin 74 ± 31 ay olarak tespit edildi. Son EDSS sonuçlarına bakıldığında hastaların takip süreleri sonunda 27'sinin (%84,4) EDSS sonucunun sıfır olduğu tespit edildi.

13) Son MR lezyon yerlerine bakıldığında en sık tutulumun periventriküler olduğu ($n=16$, %50), bu bölgeyi kortikal ve spinal kord alanlarının izlediği görüldü (Şekil 16). Son MR'da hastaların 29'unda (%90,6) aktif lezyon olmadığı, 3'ünde (%9,4) aktif lezyon olduğu görüldü.

14) Tüm hastalık boyunca görülen semptomlara bakıldığında en sık duyuşal semptomların olduğu, bu semptomu ikinci sıklıkta optik nörit bulgularının izlediği görülmüştür.

15) Hastaların ilk 25-OH-D vit incelemesinde 10 hastanın 25-OH-D vit Düzeyi >20 iken son ölçümde 24 hastanın 25-OH-D vit düzeyinin >20 olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

16) İlk iki atak arasındaki sürenin $10,5 \pm 4,2$ en kısa sürenin 3, en uzun sürenin 16 olduğu bulundu.

17) İlk tedavide hastaların %68,8'i interferon beta, %21,9'u dimetilfumarat ve kalan hastalar da diğer tedavileri almıştı. İnterferon beta alan ve almayan hastaların atak sayıları ve iki atak arasındaki sürelerde fark yoktu.

18) Dimetilfumarat alan hastaların almayan hastalara göre atak sayılarının daha az ($p=0,028$) ve iki atak arası sürenin daha uzun ($p=0,029$) olduğu görüldü.

19) Tanı döneminde D vitamini düşük olup son kontrolde yükselen grupla D vitamini düşük olup düşük kalan grup karşılaştırıldığında atak sayıları ve iki atak arası süre bakımından fark bulunmadı.



7. KAYNAKLAR

1. Wildner, P., Stasiolek, M., & Matysiak, M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2020; 37, 101452.
2. Yılmaz, Ü., Gücüyener, K., Yavuz, M., Öncel, İ., Canpolat, M., Saltık, S. ve ark. Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group . Re-examining the characteristics of pediatric multiple sclerosis in the era of antibody-associated demyelinating syndromes. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2022;41, 8–18.
3. Öztürk, S. , Aytaç, G., Kızılay, F. & Sindel, M. Multipl Skleroz . *Akdeniz Tıp Dergisi*, 2017; 3(3) , 137-147.
4. Di Pauli F, Reindl M, Berger T. New clinical implications of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in children with CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 22: 35-7.
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1): 27-40
6. Yamamoto, E., Ginsberg, M., Rensel, M., & Moodley, M. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Single Center Study. *Journal of child neurology*, 2018;33(1), 98–105.
7. Jock Murray, T. "Multiple Skleroz Tarihi: Yüzyıllar Boyunca Hastalığın Değişen Çerçevesi." *Nörolojik Bilimler Dergisi* 277, 2009; no. S1 : S3-S8, 2009.
8. Ascherio, A., & Munger, K. L.. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Seminars in neurology*, 2016;36(2), 103–114.
9. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-68.
10. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun 13;12(6):643.

11. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
12. Bigi S, Marrie RA, Verhey L, Yeh EA, Banwell B. 2010 McDonald criteria in a pediatric cohort: is positivity at onset associated with a more aggressive multiple sclerosis course? 2013;19:1359-62
13. Kaymakamzade, B., Kiliç, A. K., Kurne, A. T., & Karabudak, R. Progressive Onset Multiple Sclerosis: Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of Patients With and Without Relapses in the Course. *Noro psikiyatri arsivi*, 2019;56(1), 23–26.
14. Solomon, A. J., Naismith, R. T., & Cross, A. H.. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*, 2019; 92(1), 26–33 .
15. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol*. 2009;66(8):967-971.
16. Consortium of MS Centers. Revised Guidelines of the Consortium of MS Centers MRI Protocol for the Diagnosis and Follow-up of MS, 2018.
17. Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet. Neurology*, 2011;10(5), 436–445.
18. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurolgy* 2016;15:292-303.
19. Jeanjean, L., Castelnovo, G., Carlander, B., Villain, M., Mura, F., Dupeyron, G., et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects]. *Revue neurologique*, 2008;164(11), 927–934
20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, . Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73

21. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S,Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012;79,21,92.
22. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247-69.21
23. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* 2016;36(2):103-14.
24. Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2017;7(6).
25. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18.
26. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive DiseaseModifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536-541.
27. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):103-9.
28. Kurne A, Oguz KK, Oz AA, et al. Magnetic resonance imaging at first episode in pediatric multiple sclerosis retrospective evaluation according to KIDMUS and lesion dissemination in space criteria. *Brain Dev* 2010;32:487-94.
29. Chitnis, T., Arnold, D. L., Banwell, B., Brück, W., Ghezzi, A., Giovannoni, G., at all & PARADIGMS Study Group . Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 2018;379(11), 1017–1027.
30. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
31. Hacohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:81.

32. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* .2009; 66:54-9.
33. Hacohen Y, Absoud M, Woodhall M, et al. Autoantibody biomarkers in childhood-acquired demyelinating syndromes: results from a national surveillance cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:456-61.,
34. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261-7.
35. Aubert-Broche B, Fonov V, Ghassemi R, et al. Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2011;58:409-15.
36. Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2749-63.
37. Kaya D, İdman E, Ozakbaş S. Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Diseases in Childhood: Clinical and Paraclinical Profiles in 133 Patients. *Autoimmune Dis* 2012;957802.
38. Bjornevik, K., Münz, C., Cohen, J. I., & Ascherio, A.. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nature reviews. Neurology*, 2023;19(3).
39. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(10):1132-1141.
40. Yılmaz, Ü., Anlar, B., Gücüyener, K., & Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2017; 21(6), 864–872.

41. Nikolic B, Zaletel I, Ivancevic N, et al. The usefulness of visual evoked potentials in the assessment of the pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;36:130-136.
42. Vidal-Jordana, A., Rovira, A., Arrambide, G., Otero-Romero, S., Río, J., Comabella, et al. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology*, 2021;96(4), e482–e490.
43. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(5):618-624.
44. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):234-240.
45. Muhittin Bodur, Toker, Rabia Tütüncü, Okan, Mehmet Sait "Çocukluk çağında multipl skleroz: Tek merkez deneyimi". *Güncel Pediatri Dergisi*, 19(2), 225-2,2021.
46. Weng WC, Yang CC, Yu TW, Shen YZ, Lee WT. Multiple sclerosis with childhood onset: report of 21 cases in Taiwan. *Pediatr Neurol* 2006;35:327-34.
47. Etemadifar M, Nasr-Esfahani AH, Khodabandehlou R, Maghzi AH. Childhood-onset multiple sclerosis: report of 82 patients from Isfahan. *Iran Arch Iran Med* 2007;10:152-6.
48. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32:45462.
49. Gözübatık Çelik, R. G. & Köseoğlu, M. Multipl Sklerozda Epileptik Nöbetler. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020;6 (2) , 123-126, .
50. Gianfrancesco MA, Acuna B, Shen L, et al. Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8(5):e435-47.
51. Meyer-Moock, S., Feng, Y. S., Maeurer, M., Dippel, F. W., & Kohlmann, T.

- Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 2014;14, 58.
52. Langer-Gould, et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 2013; 80(6), 548–552.
53. Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. . The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet. Neurology*, 2010; 9(5), 520–532.



8. TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Revize Mc Donald 2017 Kriterleri	10
Tablo 2. Araştırmaya dâhil edilen hastaların yaşlarının tanımlayıcı özellikleri	22
Tablo 3. Hastaların atak sayılarının tanımlayıcı özellikleri	24
Tablo 4. Hastaların Takip Süreleri Boyuncaki Ortalama EDSS Değerleri	28
Tablo 5. Hastaların EDSS değerlendirmeleri arasında geçen süre	29
Tablo 6. Hastaların ilk ve son D vit düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. D vit düzeyine göre atak sayıları ve iki atak arasındaki süre	33
Tablo 8. İlk iki atak arasında geçen süre	33
Tablo 9. İlk uygulanan tedaviye göre atak sayıları ve iki atak arasındaki süre	33
Tablo 10. İnterferon beta rebalan ve almayan hastaların atak sayıları ve ilk iki atak arasındaki süre.....	34
Tablo 11. Dimetilfumarat uygulanan tedaviye göre atak sayıları ve ilk iki atak arasındaki süre.....	34

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Hastaların cinsiyetleri.....	22
Şekil 2. Hastaların ilk başvuru semptomları.....	23
Şekil 3. Hastalarda bir ve birden fazla semptom olma durumu.....	23
Şekil 4. Hastalara uygulanan ilk tedaviler	24
Şekil 5. Hastaların ilk başvuruları sırasında MR tutulum yerleri	25
Şekil 6. Hastaların ilk başvuruları sırasında MR tutulum yerlerinin gruplaması	26
Şekil 7. Hastaların ilk başvurularında MR lezyon sayılarının gruplaması	26
Şekil 8. Hastaların ilk başvurularında MR kontrast tutan lezyon sayılarının gruplaması	27
Şekil 9. Hastaların ilk EDSS sonuçları.....	27
Şekil 10. Hastalara uygulanan tedavilerin özetleri	29
Şekil 11. Hastaların son EDSS sonuçlarının gruplandırılması	30
Şekil 12. Hastaların Son MR Lezyon Sayıları.....	30
Şekil 13. Hastaların Son MR Kontrast Tutan Lezyon Sayıları.....	31
Şekil 14. Hastaların Son MR Tutulum Yerleri	31
Şekil 15. Tüm Hastalık Boyunca Görülen Semptomlar	32