



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**FİNGOLİMOD TEDAVİSİ ALAN MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARINDA LENFOPENİNİN YAŞ VE CİNSİYET İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma GÖK

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Murat GÜNTEL

HATAY - 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**FİNGOLİMOD TEDAVİSİ ALAN MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARINDA LENFOPENİNİN YAŞ VE CİNSİYET İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma GÖK
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Murat GÜNTEL

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

FİNGOLİMOD TEDAVİSİ ALAN MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA LENFOPENİNİN YAŞ VE CİNSİYET İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatma GÖK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Taşkın DUMAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr. Öğr. Üyesi Murat GÜNTEL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	III
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ	V
V. TABLOLAR LİSTESİ	VI
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	VII
VII. TEŞEKKÜR	IX
VIII. ÖZET	X
IX. ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Skleroz	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etyoloji	5
2.1.4 İmmunopatogenez	7
2.1.5 Klinik Belirtiler	10
2.1.6 Tanı Kriterleri	13
2.1.7 Sınıflandırma	16
2.1.8 Tedavi	16
2.2. Fingolimod	20
2.2.1. Fingolimodun Yapısı	20
2.2.2. Fingolimodun Etki Mekanizması	21
2.2.3. Fingolimodun Yan Etki Mekanizmaları	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi	27
3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	27
3.3 Çalışma Tasarımı	28
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme	28
3.5 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	30
4. 1. Hastaların Yaş Dağılımları	30
4. 2. Fingolimod Tedavi Öncesi ve Sonrası Lenfosit Sayılarının Karşılaştırılması	30
4. 3. Kadın ve Erkek Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Lenfosit Sayılarının Karşılaştırılması	31
4.4. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi	32
4.5. Lenfopeni Görülen Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi	32

4.6. Hastaların Yaşı ile Lenfopeni Arasındaki İlişki.....	33
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	36
7.KAYNAKLAR	37
8.EKLER.....	45
EK:Etik Kurul Onay Formu.....	45
9.ÖZGEÇMİŞ	46



IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MS'nin coğrafi bölgelere göre dağılımı (MS Uluslararası Federasyonu,2013).	5
Şekil 2. MS patolojisinde MRG'de kranial ve servikal demiyelinizan lezyonlar (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, MS Polikliniği arşivinden alınmıştır).	8
Şekil 3. Fingolimodun kimyasal yapısı (A. Sfingozin-1 fosfat, B. Fingolimod)(86).	21
Şekil 4. Fingolimodun etki mekanizması (https://www.medscape.org/viewarticle/863353_2).....	22

V. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2010)(38).....	14
Tablo 2. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2017) (60).....	15
Tablo 3. Hastaların Yaş Dağılımları.	30
Tablo 4. MS hastalarında fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası incelenen lenfosit sayılarının karşılaştırılması.	31
Tablo 5. Kadın ve erkek hastalarda fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası incelenen lenfosit sayılarının karşılaştırılması	32
Tablo 6. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi	32
Tablo 7. Lenfopeni Görülen Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi	33
Tablo 8. Hastaların Yaşı ile Lenfopeni Arasındaki İlişki	33

VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
AVN	:Atriyoventriküler Nod
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
DIS	:Dissemination in Space
DIT	:Dissemination in Time
EBV	:Epstein-Barr <i>Virüs</i>
FDA	:Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GA	:Glatiramer Asetat
IFN	:İnterferon
IgG	:İmmünglobulin G
IL	:İnterlökin
iNOS	:İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
JCV	:John Cunningham virüsü
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
KİS	:Klinik İzole Sendrom
MBP	:Miyelin Bazik Protein
MHC	:Majör Histokompatibilite Kompleksi
MP	:Metilprednisolon
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:Multipl Skleroz
NO	:Nitrik Oksit
NÜS	:Normalin Üst Sınırı
OKB	:Oligoklonal Bant
PML	:Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	:Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	:Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	:Relapsing Remitting Multipl Skleroz
S1P	:Sfingozin-1 Fosfat
SPMS	:Statistical Package For Social Sciences

SSS	:Santral Sinir Sistemi
TGF	:Transforming Growth Factor
T_{CM}	:Central Memory T Cell
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
VEP	:Visual Evoked Potential



VII. TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca engin klinik bilgi ve deneyimleriyle üzerimde büyük emekleri olan, mesleki etik anlayışından sürekli faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşmaktan hiç vazgeçmeyen, desteğini hep hissettiğim, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Taşkın DUMAN'a,

Değerli bilgilerini ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan, küçük sınavları ile hastalara bakış açımı değiştiren, sorduğum her soruya içtenlikle ve sabırla cevap veren ,öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, anlayışlı, güler yüzlü, değerli hocam Prof. Dr. İsmet Murat MELEK'e,

Mesleki bilgilerini sabır ve fedakarlıkla paylaşan, nöroloji eğitimimde büyük katkıları olan, zamanını ayırıp bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan değerli hocam Prof. Dr. Emine Esra OKUYUCU'ya,

Tez çalışmamın planlanmasında ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı şekillendiren, eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, desteği ve güler yüzü ile varlığını her zaman hissettiğim abim, değerli hocam Doktor Öğretim Üyesi Murat GÜNTEL'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, çalışmamda bana büyük desteği olan sevgili arkadaşım Duygu TAP 'a ,

Emekle beni bugünlere ulaştıran canım anneme, babama, kardeşlerime ve hayat yolculuğunu birlikte yürütmeyi planladığım, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ali İhsan GÜVEN 'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr.Fatma GÖK

Hatay 2020

VIII. ÖZET

Fingolimod Tedavisi Alan Multiple Skleroz Hastalarında Lenfopeninin Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisi

Amaç: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde Multipl Skleroz tanısı ile takip edilen ve fingolimod tedavisi alan hastalarda görülen lenfopeni ile yaş ve cinsiyet faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif bir araştırma olup, hastanemiz poliklinik veri tabanına kayıtlı Multiple Skleroz hastalarından 63 kadın 63 erkek toplam 126 Relapsing Remitting Multiple Skleroz hastasına ait yaş, fingolimod kullanmadan önce ve kullandıktan 1 ay sonra lenfosit sayıları kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastalarında 0,5 mg/gün dozunda oral fingolimod tedavisi başlandıktan en erken 1 ay sonrasında bakılan ortalama lenfosit sayılarının ($745,10 \pm 681,63/\mu\text{l}$), tedaviye başlanmadan önceki ortalama lenfosit sayılarına göre düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). $0.80 \times 10^3/\mu\text{l}$ altındaki hastalar lenfopeni olarak değerlendirildi. Fingolimod tedavisi alan Multipl Skleroz hastalarında görülen lenfopeni ile yaş faktörü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Lenfopeni ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi, 63 kadın hastanın 54 ünde, 63 erkek hastanın 43 ünde lenfopeni görüldü ve kadın hastalarda lenfopeni riskinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Fakat lenfopeni görülen kadın ve erkek hastaların tedavi sonrası lenfosit ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda fingolimoda bağlı lenfopeni riskinin kadınlarda daha fazla olduğu, yaş faktörünün ise literatür ile uyumlu olarak risk oluşturmadağı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Fingolimod, relapsing remitting multipl skleroz, lenfopeni

IX. ABSTRACT

Relationship Between Lymphopenia and Age and Gender Observed in Patients Receiving Fingolimod Treatment

Aim: The aim of this study was to investigate the relationship between lymphopenia and age and gender factors observed in Multiple Sclerosis patients who were followed-up with Multiple Sclerosis diagnosis and were treated with fingolimod for the first time in the MS outpatient clinic of Neurology of Medical Faculty at Department Hatay Mustafa Kemal University.

Material and Method: Our study is a retrospective study and 63 women, 63 men, a total of 126 Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients registered in the polyclinic database of our hospital, age, lymphocyte counts were recorded before and after using fingolimod and statistically evaluated.

Results: In our study, it was found that the mean lymphocyte counts ($745,10 \pm 681,63/\mu\text{l}$) examined at the earliest 1 month after starting oral fingolimod (0,5mg/day) treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients were lower than the mean lymphocyte counts before starting any treatment ($p < 0.001$). Patients below $0.80 \times 10^3 / \mu\text{l}$ were evaluated as lymphopenia. There was no correlation between lymphopenia and age factor in Multiple Sclerosis patients receiving fingolimod treatment ($p > 0.05$). The relationship between lymphopenia and gender was evaluated and lymphopenia was observed in 54 of 63 female patients and 43 of 63 male patients. Female patients were found to have a higher risk of lymphopenia ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was found between lymphocyte averages after treatment of male and female patients with lymphopenia.

Conclusions: In our study, it was observed that the risk of fingolimod-induced lymphopenia was higher in women, and the age factor did not pose a risk in accordance with the literature.

Keywords: Fingolimod, relapsing remitting multiple sclerosis, lymph

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), santral sinir sistemini (SSS) etkileyen, inflamasyon, demiyelinizasyon remiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır (1). Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir.

MS 'de tanı, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucu konmaktadır. Kesin tanıya ulaşmayı sağlayan bu bulguların başında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), uyandırılmış potansiyeller ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi gelmektedir.

MS'nin klinik özellikleri ve doğal seyri geniş bir dağılım gösterdiğinden dolayı farklı MS formları tanımlanmıştır. Bunlar, Ataklı-düzelen MS (Relapsing Remitting MS, RRMS), Sekonder progresif MS (Secondary Progressive MS, SPMS), Primer progresif MS (Primer Progresif MS, PPMS) Progresif - ataklarla seyreden MS (Progressive-relapsing MS, PRMS)'dir.

MS tedavisinde, geçmişten günümüze kadar pek çok yol alınmış olsa da halen istenilen düzeye ulaşılamamış. Kullanılan tedavi ajanlarından birisi de fingolimoddur. Fingolimod Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk oral ilaçtır (2). Sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptörünün antagonistidir. Periferik lenfoid organlarda çoğunlukla efektör T ve B hücrelerini dokuya hapsederek immün sistemi baskılar. Lenfositler üzerindeki S1P reseptörlerine bağlanarak reseptörün görevini yapmasını engeller (3, 4). Periferik lenfoid organlarda çoğunlukla efektör T ve B hücrelerini dokuya hapsederek immün sistemi baskılar.

Fingolimod tedavisinin etkinliğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte ilaç kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülmektedir. Bu etkilerin başında lenfopeni gelmektedir. Lenfopeni, lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan çıkamaması sonucu periferik kandaki sayılarının azalmasıdır. Çok sayıda

yapılan çalışmada MS’de fngolimod tedavisinin lenfopeniye neden olduğu bildirilmiştir (5, 6) .

MS' de fngolimod kaynaklı lenfopenide risk faktörlerinin hematolojik takibi, MS ve diğeri sistemik hastalıklar açısından önem taşımaktadır. Bu doğrultuda planlanan çalışmamızda amacımız; fngolimod tedavisi alan MS hastalarında görülen lenfopeni ile yaş ve cinsiyet faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

Multiple skleroz (MS), santral sinir sistemini (SSS) etkileyen, inflamasyon, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize farklı klinik seyir gösterebilen otoimmün kronik bir hastalıktır.

2.1.1 .Tarihçe

MS'nin patolojik tanımı ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean

Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Robert Carswell lezyonların patolojisini tanımlamış fakat, hastalıkla ilgili klinik kanıtlar sunamamıştır. Jean Cruveilhier ise hastalığın klinik özelliklerini 4 vaka ile bildirmiştir. Daha sonra 1849 yılında Alman patalog Freidrich Theodore von Frerichs, bir vakada hastalıkla ilgili bulguları açıklayarak ilk klinik tanıyı koymuştur (7,8).

Fransız nörolog Jean Martin Charcot 1868 yılında MS'nin günümüzdeki klinik ve Patolojik özelliklerini ortaya koyan ilk tanımını yapmıştır. Charcot, patolojik sürecin miyelinin yıkımı ile başladığını ve demiyelinizasyon alanında skleroz oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle hastalığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamıştır (9).

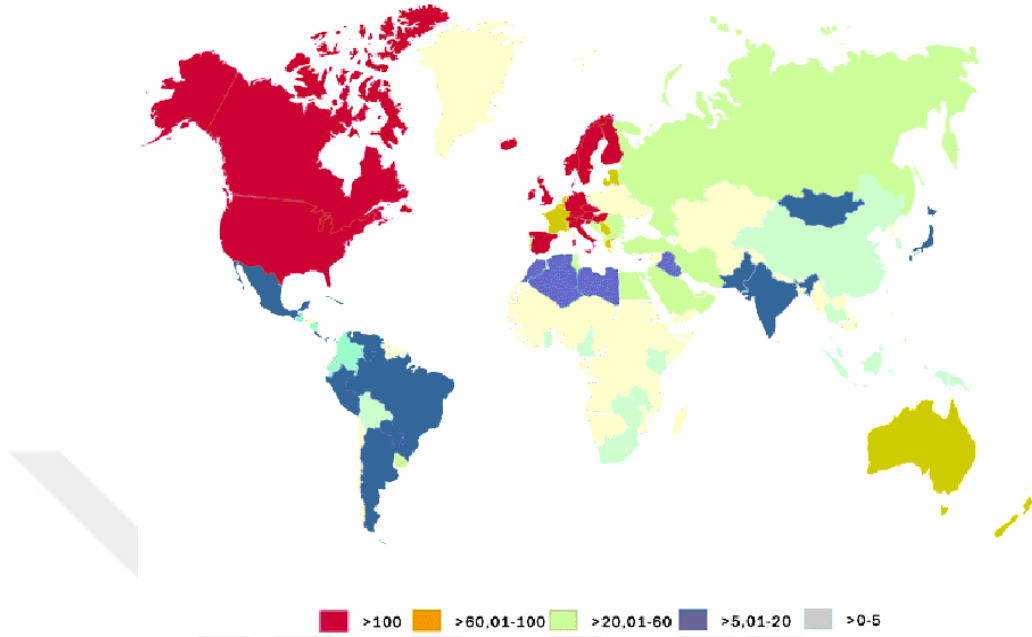
2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya çapında yaklaşık 2.3 milyon insanı etkilediği bilinen MS, en fazla 20-40 yaş arası dönemde başlangıç göstermektedir. Özellikle çocukluk çağında MS insidansı çok düşük görülmekle birlikte 18 yaşından sonra artmaktadır (10).

MS'nin prevalans ve insidans oranları ülkelere ve coğrafi dağılıma göre değişiklik göstermektedir. Hastalığın görülme riski beyaz ırklarda ve Avrupa ülkelerinde daha yüksek iken, siyah ırklarda ve Asya ülkelerinde daha düşüktür (11). Ekvatordan uzaklaştıkça hastalığın prevalansı artmaktadır. Örneğin; Kuzey Amerika, Güney Kanada, KuzeyAvrupa, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'da prevalans >100/100,000 iken, Asya'da 2/100,000 olarak görülmektedir (12).

Türkiye hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında yer almakla birlikte MS insidansı ve prevalansı ile ilgili ulusal geniş çaplı bir çalışma henüz yapılmış değildir. Az sayıdaki bölgesel çalışmalar hastalığın prevalansı ile ilgili kısıtlı da olsa veri sağlamıştır. Örneğin; İstanbul Maltepe'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada, prevalans oranı 101,4/100,000 olarak bulunmuş ve bu oran kadınlarda 118,7/100,000 iken, erkeklerde 76,0/100,000 olarak saptanmıştır (13). Türkiye'nin Kuzey Doğusunda 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada prevalans 68,97/100,000 bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kadın erkek oranı 4/1 olarak saptanmıştır (14).

Multiple Sclerosis Prevalence (per 100 000 people)



Şekil 1. MS'nin coğrafi bölgelere göre dağılımı (MS Uluslararası Federasyonu,2013).

2.1.3 Etiyoloji

Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir.

Çevresel Faktörler

MS 'in görülme sıklığının coğrafi farklılık göstermesinde çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek riske sahip bölgelerde doğan bireylerin 15 yaşından önce düşük riske sahip bölgelere göç ettiklerinde hastalığa yakalanma risklerinin azaldığı görülmüştür. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. 15 yaşından önce yüksek risk taşıyan bölgelere göç ettiklerinde hastalığa yakalanma riskinin arttığı görülmüştür. Bu

duruma, yaşamın erken dönemlerinde etkili olan çevresel faktörlerin veya bazı enfeksiyöz ajanların neden olduğu düşünülmektedir.

MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda güneş ışığına maruziyet ve D vitamini arasındaki ilişki araştırılmıştır. Buna göre yüksek enlem bölgelerinde yaşayan ve daha fazla D vitamini alan bireylerde hastalığın prevalansı yaşadıkları enleme göre düşük bulunmuştur (17).

Yüksek titreli *Epstein-Barr virüs* (EBV) antikorlarına sahip olan bireylerde düşük titreli antikorları olan bireylere göre MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara kullanan bireylerde hastalığın görülme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (18, 19). Ayrıca, sigara kullanan Klinik İzole Sendromlu (KİS) hastalarda, klinik olarak MS'e dönüşme riskinin, kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (20).

Genetik Faktörler

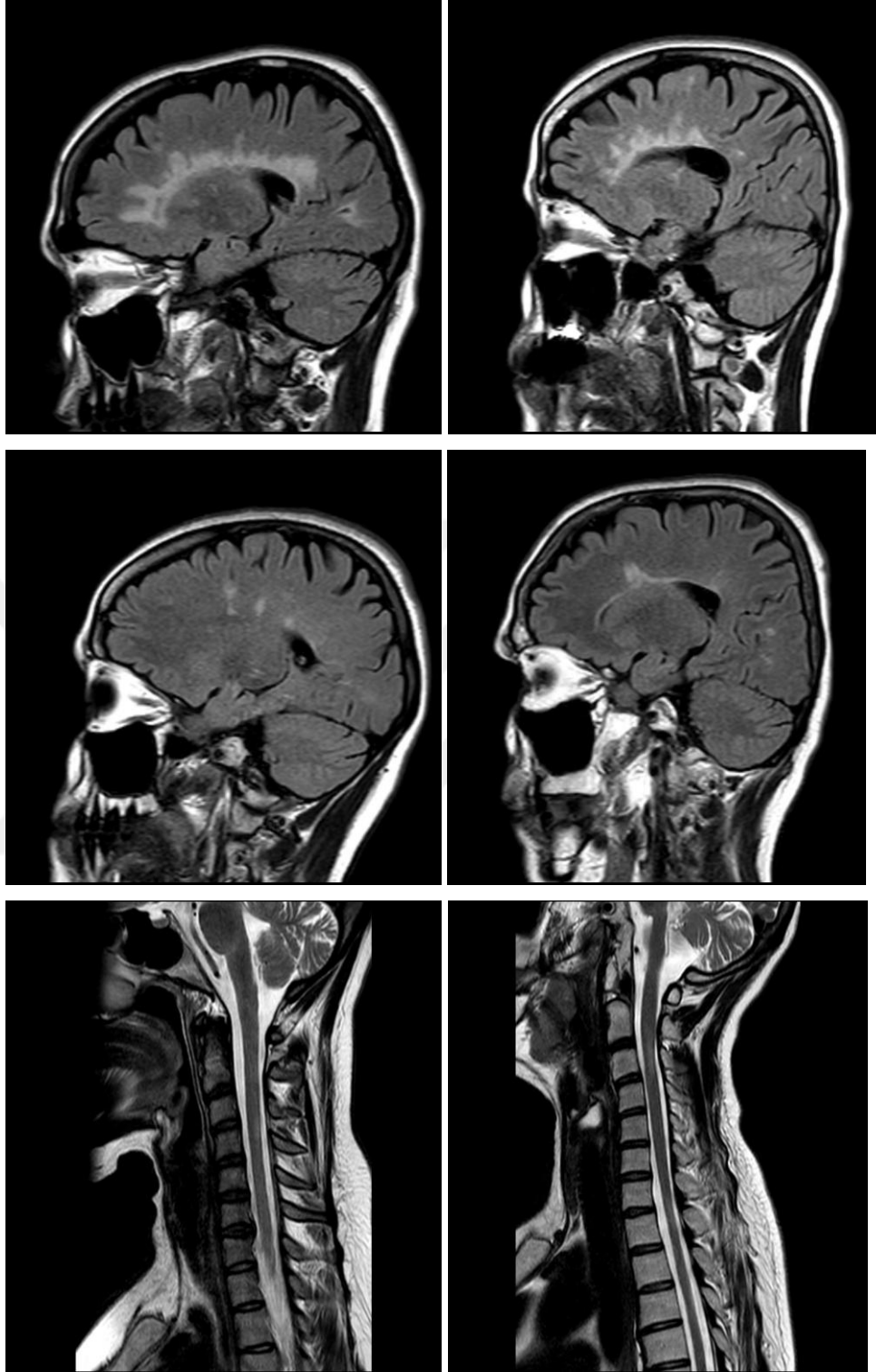
MS hastalığının birinci derece yakın akrabalarda görülme riskinin 15-35 kat fazla olması ve ikizlerde de konkordansın yüksek görülmesi bu hastalıkta genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir (18). İkizlerde yapılan çalışmalarda hastalığın görülme riskinin tek yumurta ikizlerinde %25-34, çift yumurta ikizlerinde ise %3-5 oranında arttığı gösterilmiştir (21). Elde edilen bu verilere göre MS'nin etiyolojisinde birden fazla genin etki ettiği düşünülmektedir.

MS gelişme riskinin 6. Kromozomda yer alan HLADRB1 gen bölgesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu gen bölgesi majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) sınıf I ve sınıf II alelleri (HLA DR ve HLA DQ) içerisinde yer almaktadır (22). T hücrelerine antijen sunan MHC sistemi bağışıklık yanıtını tetikleyen HLA'ların üretiminde rol alır (18, 20). Buna ek olarak, IL-7R gen polimorfizminin de MS gelişme riskini artırabileceği düşünülmüştür (23). Türkiye'de yapılan genetik çalışmalarda HLA DQ2 ve HLA DR14 antijenlerine daha sık rastlandığı tespit edilmiştir (24, 25).

2.1.4. İmmunopatogeneze

MS lezyonlarının temel özelliği, myelin kılıfının yıkımı ile seyreden, aksonun kısmen korunduğu demyelinizasyondur. Bu özelliklerin nörolojik bulguların temel nedeni olduğu bilinmektedir (26).

SSS’ de özellikle beyaz maddede, dağınık şekilde, çok sayıda, büyüklükleri milimetreden birkaç santime kadar değişebilen demyelinize plaklar dikkati çekmektedir (Şekil 2). MS plakları, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucudur. Lezyonlar beyinde daha çok periventriküler beyaz maddeyi tutmakla beraber, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilir. Optik sinir beyin bir uzantısı olup çevresinde dura mater, araknoid mater ve pia mater mevcuttur bu yüzden tutulabilmektedir. Ayrıca beyin sapı, serebellum ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır (27).



Şekil 2. MS patolojisininde MRG’de kranial ve servikal demiyelinizan lezyonlar (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, MS Polikliniği arşivinden alınmıştır).

MS'in etyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalar farklı immun mekanizmaların, demyelinizasyon ve aksonal hasarlanmadan sorumlu olduğunu göstermiştir. Genel düşünce ise MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve kan-beyin bariyeri (KBB) bozulmasıyla başladığı şeklindedir (28, 29).

KBB endotel hücreleri, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. İnflamatuvar durumlarda T hücreleri KBB bozulmasına yol açan ve beyin parenkimi içine aktive lökosit girişini sağlayan kaskadı başlatırlar (30).

Lökosit ekstrasvazasyonunun sağlandığı kapiller ve post-kapiller venüllerin etrafı kan-beyin bariyeri ile sarılmıştır. Mikroglialar beyin homeostazisinde bozukluk oluşması durumunda hücre yüzey antijenlerini artırır ve sitokin kemokin salınımını sağlar (31). İnflamatuvar cevabın işleyişi; pek çok hücresel elemanın rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. SSS içinde reaktif olan T hücreleri, antijen sunan bir hücre (makrofaj ya da mikroglia) ile karşılaşır.

Antijen sunan hücreler yüzeylerinde HLA Class II molekülü ve uygun stimulatörler bulundurur. T hücre reseptörü, antijen ve HLA Class II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive eder ve CD4 Th1 hücreleri; interferon (IFN) gama, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler üretir(32).

Proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. Nitrik oksit (NO) ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay da SSS'de sitotoksik etkiye sahiptir. İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle astrosit ve glial hücrelerden salınan NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Böylece myelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demyelinizasyon meydana gelir.

MS lezyonlarında demyelinizasyon alanlarındaki makrofajlarda da normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının BOS ve serumlarında NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (33, 34). CD4 Th2 ve Th17 lenfositler ise IL-4, IL-6, IL-10, transforming growth faktör (TGF) gibi, proinflamatuvar durumu

baskılayan antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile immün reaksiyonlar düzenlenir (32).

Hümmoral immunitenin MS patogenezindeki rolü de yapılan çalışmalarda B hücrelerinin önemini göstermektedir. MS ile B hücreleri arasındaki ilişki 1950 yılında Kabat tarafından MS hastalarında intratekal immünglobülin sentezinin bildirilmesiyle ortaya konmuştur (35). MS için spesifik olmasada intratekal immünglobülin MS'li hastaların %90'ından fazlasında saptanmaktadır. Çalışmalar; B hücrelerini; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (36).

2.1.5 Klinik Belirtiler

MS'nin en önemli özelliklerinden biri ataklar ile seyretmesidir. Klinik belirtiler, SSS'nin etkilenen bölgelerine göre çeşitlilik gösterse de, hastalarda bazı belirtilere daha sık rastlanılmaktadır (37).

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, enfeksiyonun olmadığı durumlarda, en az 24 saat boyunca devam eden nörolojik yakınmalar olarak tanımlanmaktadır (38). Burada dikkat edilmesi gereken nokta gerçek atak ve yalancı (psödoatak) atak ayrımının iyi yapılmasıdır. Enfeksiyon, stres, uykusuzluk, vitamin eksikliği ve benzeri durumlarda görülen yalancı ataklar dışlanmalıdır.

Sık görülen belirtilerden biri olan optik nörit, optik sinir tutulumu subakut başlangıçlı ve tipik olarak ağrılıdır. Ağrılı olması MS olasılığını artırır. Hastanın görme keskinliğinde azalma ile birlikte vücut ısısının artması sonucu görmenin bulanıklaşması meydana gelmektedir. Optik nörit tedavi çalışmasına göre hastaların %92'sinde göz hareketleri ile ağrı görülmektedir ve bu durumun inflamasyonun izlendiği optik sinir çevresindeki dural kılıfın gerilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Erken dönemde yapılan fundoskopik muayene hastaların 2/3'ünde normaldir. Afferent pupil defekti akut ve subakut dönemde sıklıkla saptanabilir ve hastaların %50'sinde uzun dönemde de varlığını korumaktadır (39). Görsel uyandırılmış

potansiyeller (VEP) incelemesinde etkilenmiş gözde P100 latansı artmıştır. Dalga formu korunmuşken, dalga amplitüdünde hafif azalma görülebilmektedir. Santral skotom sıkı ve periferik görme kaybı çok daha az sıklıkta görülmektedir.

Optik nörit ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların %50'sinin MS'ye dönüştüğü görülmüş ve başlangıçta MRG lezyonu olan hastaların MS'ye dönüşümünün de daha fazla olduğu gösterilmiştir. MRG incelemesinde lezyon olmayan hastaların %25'inde MS gelişirken, bir veya daha fazla MRG lezyonu olanlarda ise bu oran %72'dir. Akut optik nörit atağı geçiren hastaların hemen hemen %90'ında 2 ile 6 ay arasında görme tamamen normale dönmektedir. Genellikle izole optik nörit atağından sonra başka atakların ortaya çıkması durumunda MS tanısı konabilir (40).

Olfaktör sinir tutulumu hastalarda %40 oranında görülebilmektedir(9). Trigeminal tutulum sıkı, görüldüğü zaman genellikle ikinci ve/veya üçüncü divizyonu tutma eğilimindedir. Sıklıkla ağrılıdır. Fasyal sinir tutulumu genellikle hafif düzeydedir ve muayene ile periferik-santral ayrımı zor olabilir. Zaman zaman periferik fasyal paralizi MS hastalarında sinir kök çıkış bölgesinin tutulması sonucunda görülebilir. Bununla birlikte frontalis ve orbikularis okuli kasları MS'de korunmuştur.

Vestibülo-kohlear sistem MS'de sıklıkla tutulmaktadır ve vertigo sık bir yakınmadır. Hastalar eşlik eden spastisite ve posterior kolon işlev kaybına sahiptir, nadir olmayarak denge ve yürüme güçlüğünden yakınmaktadırlar (9).

İşitme kaybı MS'nin seyrinde ortaya çıkabilir, ancak nadiren izole olarak görülür. İşitme kaybından sorumlu demiyelinizan lezyonlar tipik olarak tek taraflıdır ve ayrıca sık olarak etkilenmiş tarafta vertigo ve tinnitusa da neden olmaktadır (9).

İzole dil veya damak zaafı nadiren görülür ve yutma güçlüğü tipik olarak motor koordinasyonda bozukluk sonucu ortaya çıkar. Genellikle son dönem komplikasyonu olarak tetraparetik veya ağır özürlülük oluşmuş MS hastalarında görülür.

MS'de kuvvet kaybı çok sıkı ve genellikle spinal kord veya beyinsapı tutulumu sonucu gelişir. Beyin sapı belirtilerinden en sık nistagmus ve diplopi görülür. Çoğunlukla kuvvet kaybı ve spastisite zaman içerisinde artış gösterir. İzole ekstremitte kuvvet kaybı göreceli olarak nadirdir fakat PPMS'de meydana gelebilir. Klinik olarak refleks artışı,

klonus veya Babinski bulgusunun varlığı SSS hasarını gösterir. Hiperrefleksi MS hastalarında sıklıkla mevcuttur ve diğer spinal kord hasarı bulgularına eşlik eder (41).

Spastisite MS hastalarının %75'inde görülür (42). Hastalar sıklıkla ağrı, sertlik ve uzun süreli hareketsizlik sonrasında görülen alt ekstremitelerde koordinasyon bozukluğundan yakınır. Bununla birlikte kuvvet kaybı ve spastisite spinal kord tutulumunun sonucu olarak görülürler. Günlük yaşam aktivitesi'nin kısıtlanmasına yol açan önemli bir sorundur PPMS özellikle spastik paraparezi ile başlayabilir(9, 43).Spastisite kortikospinal, vestibulospinal veya retikülospinal yolların hasarının sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Serebellar belirtiler: MS hastalarının %50'sinde görülür. En sık olarak gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiakokinezi ve serebellar dizatri olabilir (44).

MS hastalarında arka kordon tutulumu ve duysal yakınmalar sık görülebilmektedir. Multipl sklerozun başlangıç bulgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Uyuşukluk, iğnelenme ve yanma hissi vardır. Özellikle alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunda bozulma olur. Propriyosepsiyon kaybı ilerleyen dönemlerde gelişir. Akut spinal kord atağı geçiren hastalar ağrı ve ısı duyusunda seviye veren kayıp gösterebilir. Hastalarda pareteziler siktir ve duysal ataklardan sonra görülür (9, 43).

En sık görülen parestezi fenomeni boyun fleksiyonu ile tetiklenen, medulla spinaliste yukardan aşağıya doğru yayılan ve servikal bölgede arka kolon tutulumunu telkin eden, ani başlangıçlı, kısa süreli, elektrik şoku benzeri duyumsama olan Lhermitte bulgusudur. Prevelansı %40 civarındadır (45, 46).

MS hastalarının %50'sinde değişik formlarda görülen tremor bazı hastalarda en çok özürlülük oluşturan özellik de olabilmektedir (47, 48).

MS'de üst ekstremiteler de sık etkilenir ve aksiyon tremoru sık saptanan bir bulgudur. Üst ekstremitelerde intansiyonel tremor tipiktir ve ağır özürlülük oluşturabilir. İstirahat tremoru nadir görülür. Titubasyon ve trunkal instabilite ağır MS hastalarında nispeten daha siktir. MS ile ilişkili tremorun tedavisi zordur (49).

MS'nin ilerleyen dönemlerinde hastalarda geniş tabanlı bir yürüyüş, yürüyüş zamanında uzama ve ataksi olabilir. Bunun nedeni spastisite, motor kuvvet kaybı, serebellar tutulum ve arka kordon hasarına bağlı oluşan derin duyu kaybıdır (50, 51).

MS hastalarının %75-80'i yaşam kalitesini düşürecek düzeyde yorgunluktan yakınmaktadır (52). Bu durum beyin MRG incelemelerinde T2 lezyon yükü az olan veya hafif düzeyde nörolojik şikayeti olan hastalarda bile sık karşılaşılan bir yakındır. MS hastalarında görülen yorgunluğun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Aralıklı dizartri, ataksi, tonik spazm, geçici akinezi ve radiküler torasik ağrı gibi paroksizmal semptomlar MS'de görülebilmektedir

Psikiyatrik tablolar, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Depresyon MS hastalarının üçte ikisinde görülen psikiyatrik semptomdur ve hastalar genellikle tedaviye iyi yanıt verirler.

Hastaların yaklaşık %50'si kognitif bozukluktan yakınmaktadır (53). Kognitif yakınmaların en önemli nedeni dikkat işlevlerindeki bozukluktur. Dil yeteneklerinin bozulması, kelime bulmada güçlük ve hafıza üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Afazi, apraksi ve görsel-mekânsal bozukluk gibi kortikal sendromlar da nisbeten nadir görülür (54, 55).

MS hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların %80'inde barsak veya mesane semptomları bildirilmiştir. Bunlar idrarını yapmaya başlamada zorluk, şiddetli sıkışma hali, sık idrara çıkma ve inkontinans şeklinde görülebilir. Her iki cinste de yaklaşık %50 oranında libido kaybı görülmektedir. MS'de kabızlık da sık görülmektedir.

2.1.6. Tanı Kriterleri

Hala kesin MS tanısı konulabilecek bir klinik ya da laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bu yüzden kesin tanı, klinik bulgular ve yardımcı laboratuvar yöntemleri dikkate alınarak konmaktadır.

Tanı sürecinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG, SSS'de oluşan beyaz cevher lezyonların tespitinde

yüksek hassasiyet göstermektedir. Bununla birlikte, atipik klinik özellikler gösteren hastalarda MRG'ye ek olarak BOS analizi yapılmaktadır. BOS incelemesinde oligoklonal bant (OKB) varlığı, MS tanısında uzun yıllardır önemli bir biyobelirteç olmuştur (56). MS hastalarının BOS analizlerinde total protein, gamma globülin ve OKB'nin anormal derecede bulunduğu saptanmıştır (57). Biyobelirteçlerin daha fazla araştırılması, MS tanısı ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

MS tanı kriterlerinde ilk olarak Poser kriterleri kullanılmıştır. Daha sonra 2001 yılında Uluslararası Panelde Ian McDonald tarafından MS tanısı için önerilen yeni kriterler gündeme gelmiştir. Kabul edilen bu yeni tanı kriterlerine "McDonald Kriterleri" adı verilmiştir (58). 2001 yılında kabul edilen McDonald Kriterleri 2005, 2010 (Tablo 1) ve son olarak 2017 yılında yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 2). McDonald 2010 Kriterlerine göre MS tanı kriterleri sadeleştirilerek özgünlüğü korunmuş ve duyarlılığı arttırılmıştır. 2005 ve 2010 McDonald Kriterleri kıyaslandığında, Zaman İçinde Yayılım (Dissemination in Time) (DIT) ve Uzak İçinde Yayılım (Dissemination in Space) (DIS) kriterlerinde değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca BOS analiz incelemesi progresif MS tanısına sınırlandırılmıştır (59).

Tablo 1. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2010)(38).

Akut Atak Geçmişi	MRG Geçmişi	Gerekli Ek Veriler
2 atak	2 lezyon	yok
2 atak	1 lezyon	DIS veya atak için bekle
1 atak	2 lezyon	DIT veya atak için bekle
1 atak	1 lezyon	DIS ve DIT veya atak için bekle
1 yıl boyunca hastalığın progresyonu		3 bulgudan 2'si; 1. DIS (spinal kord dışı lezyonlar) 2. DIS (spinal kordda 2 veya daha fazla T2 lezyonu) 3. BOS'da bulunan OKB'ler ve/veya yüksek IgG indeksi

DIS: uzayda içinde yayılım; DIT: zaman içinde yayılım; BOS: beyin omurilik sıvısı; OKB: oligoklonalband; IgG: İmmüoglobülin G.

Tablo 1. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2017) (60).

Atak Sayısı	Lezyon Sayısı	Gerekli Ek Veriler
≥ 2 atak	≥ 2 lezyon	Yok
≥ 2 atak	1 lezyon(daha önceki atağın oluşturduğu farklı anatomik bölgedeki lezyonların kanıtı)	Yok
≥ 2 atak	1 lezyon	Farklı bir MSS bölgesini veya MRG'yi etkileyen ek bir atak ile gösterilen uzayda yayılım
1 atak	≥ 2 lezyon	SSS'ye özgü OKB'lerin gösterilmesi veya MRG veya ek bir atak ile gösterilen zamanda yayılım
1 atak	1 lezyon	Farklı bir MSS bölgesini etkileyen ek bir atak veya MRG ile gösterilen uzayda yayılım Ek bir klinik atakla veya MRG veya BOS'a özgü OKB'lerle gösterilen zamanda yayılım

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme; SSS: Santral Sinir Sistemi; BOS: Beyin Omurilik Sıvısı; OKB: Oligoklonal band

Ayırıcı Tanı: MS hastalığının klinik olarak heterojen bir özelliğe sahip olması ve kesin tanı koyduran bir yönteminin olmaması ayırıcı tanıda zorluklar çıkarmaktadır. MS'nin farklı klinik formlarına giren birçok otoimmün, nörodejeneratif, vaskülit ve metabolik hastalık vardır. Bu yüzden MS tanısında diğer olası hastalıkların farkında olunması ve dışlanması gerekmektedir (61).

2.1.7. Sınıflandırma

MS'nin klinik özellikleri ve doğal seyri geniş bir dağılım gösterdiğinden dolayı farklı MS formları tanımlanmıştır. Bunlar;

Ataklı-düzelen MS (Relapsing Remitting MS, RRMS) : Hastaların yaklaşık %85'inde görülen ve en sık rastlanan formdur. Genellikle günler veya haftalar içerisinde düzelen (tam veya tama yakın) akut ataklar ile karakterizedir. Hastaların nörolojik durumları ataklar arasında progresyon göstermez. Bununla birlikte, RRMS aşamasını takiben hastaların yaklaşık %50'si zaman içerisinde sekonder progresif MS (SPMS) forma dönüşmektedir .

Sekonder progresif MS (Secondary Progressive MS, SPMS): Ortalama 5-6 yıl süren RRMS dönemi sonrasında oluşan bu formda, iyileşme olmamakta ve özürlülük giderek artmaktadır .

Primer progresif MS (Primer Progresif MS, PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10- 15'i, hastalığın başlangıcından itibaren PPMS olarak adlandırılan kronik ilerleme göstermektedir. Genellikle iyileşmelerin olmadığı bu formda hastalığın ilerleme hızı değişkendir. Kadın ve erkekte eşit şekilde görülür (62).

Progresif - ataklarla seyreden MS (Progressive-relapsing MS, PRMS): MS hastalarının %5'inde görülen bu form, PPMS gibi hastalığın başlangıcından itibaren ilerleme göstermektedir. Bu ilerlemeye daha sonra ataklar da eşlik etmektedir .

2.1.8. Tedavi

MS 'te atak önleyici ve hastalığın seyrini değiştiren tedaviler geliştirilmiştir.

Atak Tedavisi

Atak tedavisinde günümüzde en sık kortikosteroidler kullanılmaktadır. Steroidlerin farklı uygulama şemaları bulunmaktadır. Günümüzde en yaygın kabul gören atak tedavisi 5-7 gün veya 3-10 gün boyunca 1000 mg/gün IV metilprednisolon (MP) verilmesidir. Yapılan çalışmalarda 3 gün boyunca 1000 mg/gün IV MP uygulamanın kötüleşme riskini azalttığı gösterilmiştir (63). Ayrıca, kortizol seviyesinin düzenlenmesi ile görevli hormon olan adrenokortikotropik hormon (ACTH) da atak tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'nin atak tedavisinde plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (64). Atak şiddetli bir şekilde devam ediyorsa ve kortikosteroid ve ACTH tedavisine rağmen yanıt alınamıyorsa bu hastalarda plazmaferez uygulanabilmektedir (63, 65).

Hastalık Seyrini Değiştiren Tedaviler

MS'de hastalığın seyrini değiştiren, atak önleyici ve özürlülüğün ilerleyişini durduran tedaviler 1990 yılının başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ilaçlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

İmmunmodulatör Tedaviler

İnterferonlar: MS tedavisinde onay alan hastalık seyrini değiştirici ilk tedavidir. İnterferon β -1a ve İnterferon β -1b olmak üzere iki şekli vardır. İnterferon betanın çeşitli preparatları bulunmaktadır. Subkütan olarak iki günde bir ya da haftada 3 gün 0.25 mg (1 mL) dozunda uygulanabilir. İntramuskuler haftada bir uygulanan formu da mevcuttur. MS'de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat T hücre aktivasyonunu baskılama, enflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi, lenfositlerin kan beyin bariyerinden geçişinin engellenmesi gibi mekanizmalar ile etki gösterdiği düşünülmektedir . Genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte, en sık görülen yan

etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip benzeri semptomlar, lenfopeni ve depresyon yer almaktadır (68).

Glatiramer asetat (GA): Glatiramer asetat, miyelin bazik protein (MBP)'i taklit eder ve otoreaktif T hücrelerini suprese ederek immünomodulator etki gösterir. Subkutan olarak 20 mg/gün veya 40 mg/gün dozunda haftada 3 kez şeklinde uygulanır. Yapılan klinik çalışmalarda, yeni lezyon oluşumunu ve atak sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte, en sık görülen yan etkiler arasında lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları ve daha nadir olarak göğüs ağrısı, sıcak basması ve/veya çarpıntı gibi geçici reaksiyonlar yer almaktadır (69).

Oral Tedaviler

Teriflunamid: Teriflunomid, mitokondrial dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. Terapötik etkinliğini spesifik olarak T ve B lenfosit sayısının azaltarak gösterir. Günde bir kez oral olarak 14mg/gün doz şeklinde alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda yıllık atak oranında azalma gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri saç dökülmesi veya saçların seyrelmesi, enfeksiyonlara yatkınlık, hepatotoksisite, nazofarenjit ve baş ağrısıdır (69).

Dimetil Fumarat: Dimetil fumarat nöral koruyucu ve immünomodulator özellik gösterir. Başlangıçta, günde iki kez oral olarak 120 mg doz şeklindedir. Bir hafta sonra dozun günde iki kez 240 mg'a çıkarılması gerekir. Yapılan çalışmalarda, yıllık atak oranını ve özürlülük progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (69). En sık görülen yan etkileri, ciltte ani kızarıklıklar, karaciğer enzim düzeylerinde geçici bozulma ve lenfopenidir (70).

Fingolimod: Bu tedaviden ayrı bir başlık altında bahsedilecektir.

Monoklonal Antikor Tedaviler

Natalizumab: RRMS tedavisi için onaylanan ve etkinliği rapor edilen ilk monoklonal antikordur. Bir α 4-integrin antikorudur olan natalizumab T hücrelerin SSS'ye geçişini engeller (71). Uygulama şekli 4 haftada bir intravenöz infüzyonu şeklindedir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda sakatlığın kalıcı ilerleme riskini ve klinik atak oranını azalttığı gösterilse de, hastada anti-JC (anti-John Cunningham) antikorlarının bulunması durumunda Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (72). Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastada JC (John Cunningham) antikorları aranmalıdır. Diğer sık yan etkiler arasında yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı yer almaktadır (57, 73).

Ocrelizumab: Humanize anti-CD20 monoklonal antikorudur olan Ocrelizumab, Mart 2017'de FDA tarafından onaylanmıştır(74). Ocrelizumab, normal bağışıklık fonksiyonunu korurken, seçici olarak CD20 ekspres eden B hücrelerini tüketir. Önerilen dozaj, 6 ayda bir intravenöz yolla uygulanan 600 mg'dır (2 hafta arayla iki doz 300 mg infüzyon, tek doz 600 mg infüzyon). Uluslararası çalışmalarda diğer tedaviler göre yıllık atak oranlarını ve doğrulanmış sakatlık progresyon riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ocrelizumab çalışmalarında görülen en yaygın yan etkiler hafif ve orta şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır (75, 76).

Alemtuzumab: Alemtuzumab, B hücrelerini ve T hücrelerini tüketen bir anti-CD52 monoklonal antikordur. Bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalık üzerinde terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir. Yılda bir kez damardan uygulanan bu tedavide görülen en ciddi yan etki otoimmün reaksiyonlardır.

2.2. Fingolimod

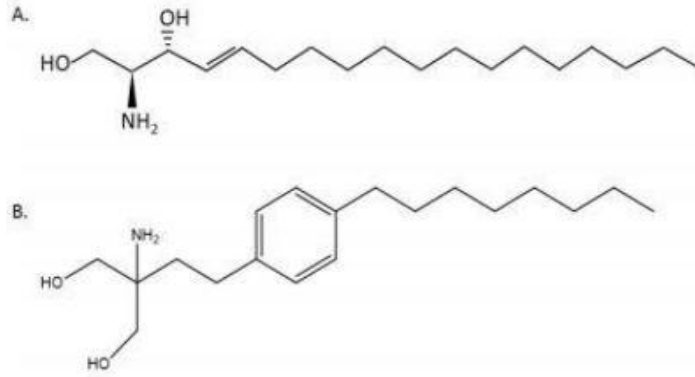
Fingolimod, FDA tarafından, RRMS'li hastalarda atak ve özürlülük ilerlemesini azaltmak için onaylanan ilk oral ilaçtır (80). İlk olarak 2010 yılında Amerika'da, 2011 yılında Avrupa Birliği ve Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır.

2.2.1. Fingolimodun Yapısı

Fingolimod, Çin tıbbına özgü *Isaria Sinclairii* adı verilen mantardan sentezlenen bir metabolit temel alınarak üretilmiştir. Yapı olarak doğal sfingozine benzer ve lipofilik özellik gösterir (Şekil 3). Sfingozinler, birçok hücre içi sinyal yolağında rol almaktadır. Fingolimod, ilk olarak sfingozin kinazlar tarafından fosforilasyona uğrayarak fingolimod-fosfata dönüşmektedir. Fingolimod-fosfat artık aktif bir ilaç formuna geldikten sonra sfingozin-1 fosfat molekülüne benzerlik göstererek sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptör düzenleyicisi olarak görev yapar (2, 3).

Sfingozin 1-fosfat, G protein ilişkili sfingozin-1-fosfat reseptörü etkileşerek birçok biyolojik süreci başlatır. İmmun sistemde S1P sinyali ile aktif hale gelen lenfositlerin lenf düğümünden çıkışı engellenir .

S1P reseptörleri S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ve S1P5 olarak tanımlanmıştır ve farklı biyolojik görevleri vardır. S1P1, S1P2 ve S1P3 reseptörleri SSS, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde görev almaktadır. S1P4 reseptörü genel olarak yetişkinlerin lenfoid ve hematopoietik dokularında bulunur. S1P5 reseptörü ise başta SSS'de ve dalakta bulunmaktadır. En önemli reseptör olan S1P1, T ve B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan başlıca reseptördür (84, 85).



Şekil 2 . Fingolimodun kimyasal yapısı (A. Sfingozin-1 fosfat, B. Fingolimod)(86).

2.2.2. Fingolimodun Etki Mekanizması

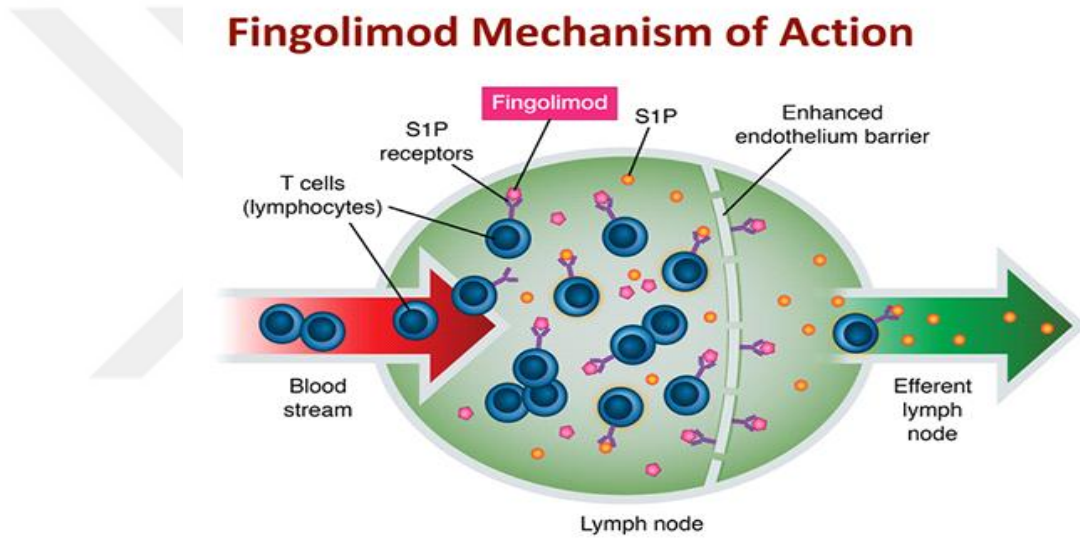
Fingolimod, sfingozin kinaz (1 veya 2) ile fosforile edilerek aktif hale gelir. Aktif fingolimod, S1P reseptörlerinden dördüne bağlanır ve lökosit dolaşımı dahil birçok hücre içi yolakta görev alır. Fingolimod lipofilik bir özellik gösterdiğinden dolayı S1P reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu SSS'ye rahatça geçebilir (85). Lenfositler üzerindeki S1P reseptörleri ile etkileşime girerek reseptörün görevini yapmasını engelleyerek lenf düğümlerinden ve timustan çıkışını önler. Böylece inflamatuvar ve doku hasarına neden olduğu düşünülen otoreaktif T ve B lenfosit hücrelerinin SSS'ye ve kana geçişi engellenmektedir (81, 83).

Fingolimod tedavisi altındaki deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, western blot yöntemi ile yapılan analizlerde doza bağımlı bir şekilde membran ve sitozolik S1P1 reseptörlerinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, aktif hale geçen fingolimod fosfatın lenf düğümlerinde seruma kıyasla 10 kat daha fazla bulunduğu saptanmıştır (80).

MS hastalarında fingolimod başlıca, kandaki CCR7+CD45RA+ naif T hücrelerini ve CCR7+CD45RA- merkezi bellek T hücrelerini (Th17'ler dahil) tutabilir. Aksine, kandaki CCR7-CD45RA- ve CCR7-CD45RA+ efektör bellek T hücrelerine etki etmemektedir (87). MS hastalarının incelenen BOS sıvı analizlerinde

T hücrelerinin %90'ından fazlasını merkezi bellek T hücrelerinin oluşturması, fingolimodun MS hastalığındaki terapötik etkisi ile açıklanabilir.

Fingolimod alan hastalarda periferik kandaki lenfosit sayısı azalmaktadır. MS modellemesi yapılan *invivo* hayvan çalışmalarında, fingolimodun SSS'de demiyelinizasyonu ve buna bağlı olarak hastalık şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (88). Yapılan çalışmalarda, fingolimod kullanan hastaların yıllık atak sayısında azalma, özür lülük ilerlemesinde azalma, MRG'de yeni oluşan veya genişleyen lezyon sayısının olmaması, beyin hacmindeki ortalama azalmanın daha az olduğu rapor edilmiştir .



Şekil 3. Fingolimodun etki mekanizması (https://www.medscape.org/viewarticle/863353_2)

2.2.3. Fingolimodun Yan Etki Mekanizmaları

Fingolimodun terapötik etkilerinin yanında özellikle ilk doz kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülmektedir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: S1P reseptörlerinin kalp kası ve kan damarı duvarı dahil düz kas hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilmesi ve özellikle S1P1'in atriyal miyositlerde, sinüs düğümü ve atriyoventriküler (AV) düğüm hücrelerinde eksprese edilmesi nedeniyle fingolimodun kalp atım hızı ve kan basıncı

üzerine etkileri mevcuttur. S1P1 reseptörü G-proteini aracılı içe rektifiye edici potasyum kanallarını aktive ederek potasyum iyonlarının hücre içine girmesine yol açar. Potasyum iyonlarının sinoatriyal ve AV düğümde hücre içine geçmesi sonucu kalp atım hızı ve ileti hızı yavaşlar. Dolayısıyla fingolimod tedavisinin başlangıcında, hastaların birçoğunda etki mekanizmasının bir sonucu olarak geçici ve çoğunlukla asemptomatik kalp atım hızında yavaşlama ve daha nadiren AV iletide yavaşlama gözlenebilmektedir (92). Bu sebeple fingolimod kullanımında ilk doz tatbiki sonrası 6 saatlik bir gözlem tavsiye edilmektedir.

Retina Üzerine Etkileri: S1P sinyal yolu vasküler geçirgenliği düzenlemede ve endotel bariyer bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli role sahiptir. Kan damarı geçirgenliğinin düzenlenmesi S1P1, S1P2 ve S1P3 sinyal yolları arasındaki dengeye bağlıdır. S1P1 aktivasyonu geçirgenliği azaltırken, S1P2 ve S1P3'ün uyarılması geçirgenliği artırmaya yönelik etki gösterir(93) MS hastalarının tipik olarak retinal sinir lifinin kalınlığı ve makula hacmi giderek azalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan plasebo kontrollü doza bağımlı bir çalışmada, fingolimod tedavisi sonrasında vakaların dördünde ciddi makula ödemi rapor edilmiştir. Ayrıca vakaların göz ölçümlerinde değerlendirilen santral foveal kalınlığın ortalama değişimine bakıldığında 24 ayda azaldığı görülmüştür (90). Bu yüzden, fingolimod tedavisi başlanan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (3-4 ay sonra) makula ile birlikte retinal muayenenin yapılması gerekmektedir.

Enfeksiyon Üzerine Etkileri: Fingolimodun lenfosit sayısında neden olduğu hızlı ve geri dönüşümlü azalma plaseboya göre enfeksiyon oranlarında artışla ilişkili bulunmamıştır. Çünkü fingolimod ikincil lenf organlarında lenfositlerin yeniden dağılımını yaparak kan lenfosit seviyesini azaltmaktadır (94).

Yapılan klinik çalışmalarda, herpes zoster enfeksiyonları fingolimod hastalarında plasebo grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (90). Bu yüzden, herpes zoster enfeksiyonu açısından, tedaviye başlanmadan önce varisella zoster virüs (VZV) IgG sonucunun pozitif olduğundan emin olunmalıdır. Fingolimod alan hastalarda PML riski çok düşük seviyede görüldüğünden dolayı Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA ek bir öneride bulunmamıştır (95).

Tümör Oluşumu Üzerine Etkileri: Fingolimod kullanan hastalarda görülme sıklığı yüksek bir deri tümörü olan bazal hücreli karsinom rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda fingolimod grubunda plasebo grubuna kıyasla daha çok bazal hücreli karsinom vakası rapor edilmiştir (89). Deri lezyonlarına karşı tetikte olmak gerekir ve tedaviye başlandığında, en az bir yıl sonrasında ve ardından klinik değerlendirme dikkate alınarak en az yılda bir derinin tıbbi değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Karaciğer Üzerine Etkileri: Fingolimod ile plasebonun karşılaştırıldığı “FREEDOMS” ve “TRANSFORMS” çalışmalarında, 0,5 mg/gün fingolimod ile tedavi edilen hastaların %7-8’inde transaminaz düzeylerinde normal üst sınırın (NÜS) ≥ 3 katı ve hastaların %2-4’sinde ise NÜS’ün ≥ 5 katı olmak üzere asemptomatik artış saptanmıştır. Bu artışların büyük kısmı tedavi başlangıcını takiben 3-4 ay içinde görülmüştür ve fingolimod tedavisinin durdurulmasından sonra yaklaşık 2 - 3 ay içinde normal referans aralığına düşmüştür.

Lenfositler Üzerine Etkisi: Normal bağışıklık sisteminde, lenfositler kan ve lenfoid dokular arasında sürekli dolaşmaktadır. Böylelikle yabancı antijenle karşılaşma olasılıklarının artması amaçlanmaktadır. Dokulardan lenfatik sistem ve kandan yüksek endotelial venüller aracılığıyla lenf dokusuna gelen lenfositler, S1P düzeyi düşük olan lenfoid dokuda, lenfositlerde en sık saptanan S1P1 reseptör sayısını artırarak ortamda düşük olan S1P ile karşılaşma ihtimalini arttırmaktadır (97). Fingolimod ile tedavi ile S1P1 reseptör antagonizma etkisi sonucunda lenfositler, lenfoid dokularda hapsedilmektedir (83). Western blot yöntemi ile yapılan analizler, fingolimod ile tedavi edilen deney hayvanlarında doz bağımlı olarak membran ve sitozolik S1P1 reseptörünün azaldığını göstermektedir. Ayrıca fingolimod ve fosfatlanmış aktif metaboliti lenf nodlarında, seruma kıyasla 10 kat fazla saptanmaktadır (80).

Bu süreç sonucunda otoimmün T hücreleri lenfoid dokuya hapsolür. Bu hücrelerin kana ve MSS’ye geçişi engellenmektedir ve sonuçta inflamasyon ve atakların önüne geçilmektedir (98). Fingolimod T hücre fonksiyonlarını da, MSS’de bulunan T hücrelerinin motilitesini de etkilememektedir. Bu durum MSS’nin immünite açısından devamlılığını sağlayabilmesi için önemlidir. S1P-S1P1 kompleksi geliştiği durumlarda hücre içerisine alınan reseptörler hızlıca tekrar hücre membranına

çıkmaktayken, S1P1-Fingolimod-P kompleksi endozomdan lizozoma geçmekte ve proteozomal yıkıma maruz kalmaktadır (99).

Fingolimod lenf nodları ile kan arasındaki hafıza ve naif T hücrelerinin dolaşımını farklı etkilemektedir. MS hastalarında fingolimod kandaki birincil olarak CCR7+CD45RA+ naif T hücreleri ve CCR7+CD45RA- santral hafıza T hücrelerinin (TCM) sayısını azaltmaktadır. Bunun aksine CCR7-CD45RA- ve CCR7-CD45RA+ efektör T hücrelerinin düzeylerini etkilememektedir(100). Fingolimod tercihen CD4+ T hücrelerini lenfoid dokularda hapsederken, kandaki CD8+ T hücrelerini lenfoid dokuda hapsetmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fingolimodun proinflamatuvar CD4+ TH17 hücre alt grubunu da lenf nodlarına hapsettiğini göstermiştir (101). TH17 hücreleri IL-17 ve IL-22 üretmektedir ve dolayısıyla bu interlökinlerin yaygın olarak bulunduğu birçok dokuda doku reaksiyonlarını başlatmaktadır. TH17 hücreleri etkili bir şekilde KBB'yi geçmekte ve CD4+ T hücre katılımına ek olarak MSS inflamasyonuna katkıda bulunmaktadır (102). MS hastalarının beyinlerinde büyük miktarlarda TH17 hücreleri bulunmaktadır (103). Fingolimod ile tedavi edilen MS hastalarında, kanda dolaşan CD4+ TH17 benzeri hücreler %95'ten daha fazla oranda azalmaktadır.

Dendritik hücreler, ana antijen sunan hücrelerdir. Yapılan çalışmalar fingolimodun dendritik hücre fonksiyonları üzerine genel bir etkisinin olmadığı yönündedir. SSS'de S1P reseptörleri astrositler, oligodendrositler, nöronlar ve mikrogliya/makrofajlarda eksprese edilmektedir. Fingolimod astrositlerin üzerindeki S1P reseptörlerini, astrosit sayılarını değiştirmeksizin, fonksiyonel olarak antagonize etmektedir ve böylelikle artmış S1P düzeyinin astroglıozis gibi negatif etkilerini azaltmaktadır (104).

Oligodendrositler özellikle S1P5 reseptör mRNA'sı eksprese etmektedir, bununla birlikte S1P5 genetik delesyonu miyelinizasyon sürecini etkilememektedir (105).

S1P1 sinyal yolağı lenf nodunda lenfositlerin kalmasını sağlayan CC- kemokin reseptör-7'nin (CCR7) de içinde bulunduğu G protein bağımlı retansiyon sinyalini aşmak zorundadır (106). Yapılan çalışmalarda S1P1 reseptörü olmayan T hücreleri ile

CCR7 reseptörü fazlaca üreten T hücrelerin daha uzun süre lenfoid dokularda kaldığı görülmüştür(107). CCR7- efektör T hücreleri ve efektör hafıza T hücreleri S1P reseptör sinyaline daha az bağımlı gibi görünmektedir ve bu nedenle fingolimod'dan daha az etkilenmektedir (108).

MS hastaları, böbrek nakilli hastalar ve fingolimod uygulanan farelerden elde edilen kan lenfositlerinin fenotipik ve fonksiyonel analizleri, bu ilacın CCR7+ naif T hücrelerini ve santral hafıza T hücrelerini kanda azalttığını göstermektedir. Fakat CCR7- efektör T hücreleri bu etkiden korunmaktadır. Kısaca fingolimod tüm santral hafıza T hücrelerini lenf noduna hapsetmektedir. Th1, Th2 ve Th17 alt tiplerinden bağımsız olarak bu etkiyi göstermektedir (100).

Sonuç olarak, fingolimod MS patolojisini seçici olarak TCM hücrelerini lenf dokusuna hapsederek kesintiye uğratmaktadır ve 0,5 mg/gün dozunda etki mekanizmasının beklenen sonucu olarak tedavinin 1. ayı sonunda ortalama lenfosit sayımında %73 azalma gözlenmiş, bu azalma 24 ay sonra da devam etmiştir. Japonların yaptığı bir klinik çalışmada 0,5mg fingolimod ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda ortalama lenfosit sayısı ve ortalama mutlak nötrofil sayısında, başlangıca göre sırasıyla %14 ve %25 azalma görülmüştür(96) .Takipte lenfosit düzeyleri 200 hücre/ μ L'nin altına inerse tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. Fingolimodun lenfositler üzerindeki etkisi geri dönüşümlü olduğu için yaklaşık 2 ay sonra lenfosit seviyesinin normal değerlere ulaşması beklenir.

Fingolimod kullanan MS hastalarında lenfopeninin araştırıldığı bir çalışmada cinsiyetin lenfopeni riski üzerinde istatistiksel bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (90).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Fingolimod tedavisi alan multipl skleroz hastalarında lenfopeninin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.06.2019/8 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklemi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine başvuran, McDonald 2017 tanı kriterlerine göre (60) kesin MS tanısı almış 63'si kadın ve 63'si erkek olmak üzere toplam 126 hastadan oluşmaktadır.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil etme kriterleri:

- McDonald 2017 kriterlerine göre RRMS tanısı alan hastalar
- 18-65 yaş arası hastalar
- İlk kez fingolimod tedavisi alan hastalar

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- Fingolimod için bilinen herhangi bir kontrendikasyona sahip hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Bağışıklık sisteminde kronik hastalık öyküsü bulunan hastalar (otoimmün hastalıklar)
- Bağışıklık sisteminde bilinen bir zayıflığı olan hastalar
- Geçmişte veya şu anda malignitesi olan hastalar

- Anti-inflamatuvar ilaç kullanan hastalar
- Kronik enfeksiyonu olan hastalar

3.3 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, hastanemiz poliklinik veri tabanına kayıtlı fingolimod kullanan (0,5mg/gün) RRMS hastalarının cinsiyeti, yaşı ve lenfosit sayıları kaydedildi. MS polikliniğimizde takip edilen hastaların düzenli bir şekilde lenfosit sayılarına bakılmaktadır. Retrospektif taramalar sonucunda hastaların, fingolimod tedavisi başlanmadan önce ve fingolimod tedavisi başladıktan en erken 1 ay sonrasında ölçülen lenfosit sayıları istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi laboratuvarındaki lenfosit sayısının referans aralığı kadın ve erkeklerde $0.80 \times 10^3/\mu\text{l}$ – $4.00 \times 10^3/\mu\text{l}$ arası normal kabul edilmiştir.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0.(ARMONK NY:BMICorp.) programı kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) testi ile analiz edildi. Verilerimiz normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler kullanıldı. Veriler, sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise yüzde sayı (%) olarak verildi. Fingolimod kullanan MS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit sayılarındaki değişimin anlamlı olup olmadığını incelemek için nonparametrik test olan Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Lenfopeni ile yaş ve cinsiyet arasında korelasyon olup olmadığını ölçmek

için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel testlere göre $p<0,05$ değeri anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastaneleri Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğine başvuran 126 MS hastasına ait veriler geriye dönük olarak tarandı.

4. 1. Hastaların Yaş Dağılımları

Çalışmaya alınan 126 MS hastasının 63 kadın, 63 erkekti. Yaşları 18 ve 63 yaş arası değişen MS hastalarının yaş ortalaması $40,31 \pm 10,91$ idi. Kadınların yaş ortalaması $42,63 \pm 11,07$ idi. Erkeklerin yaş ortalaması $37,98 \pm 10,32$ idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,752$, Tablo 3).

Tablo 3.Hastaların Yaş Dağılımları.

	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Minimum	Maksimum	<i>p</i> değeri
Kadın (n=63)	$42,63 \pm 11,07$	21	63	$P=0,752$
Erkek (n=63)	$37,98 \pm 10,32$	18	62	
Toplam (n=126)	$40,31 \pm 10,91$	18	63	

4. 2. Fingolimod Tedavi Öncesi ve Sonrası Lenfosit Sayılarının Karşılaştırılması

MS hastalarının fingolimod tedavisi başlanmadan önceki lenfosit sayıları ile fingolimod tedavisi başladıktan sonraki lenfosit sayıları karşılaştırıldı. Tedavi öncesi

ortalama lenfosit sayısı $1793,74 \pm 867,74/\mu\text{l}$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $745,10 \pm 681,63/\mu\text{l}$ olarak bulundu. Bu incelemelere göre, tedaviye başlandıktan sonraki lenfosit sayısı, tedaviye başlanmadan önceki lenfosit sayılarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$, Tablo 4).

Tablo 4. MS hastalarında fingolimod tedavisi öncesinde ve sonrasında incelenen lenfosit sayılarının karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=126)		Tedavi Sonrası (n=126)		<i>p</i> değeri*
	Min-Maks	Ort. $\pm$ SD	Min-Maks	Ort. $\pm$ SD	
Lenfosit Sayısı (μl)	240-5210	$1793,74 \pm 867,74$	210-4080	$745,10 \pm 681,63$	$P=0,000$

μl : mikrolitre, SD: Standart Deviation (Standart sapma), * Wilcoxon signed rank testi

4. 3. Kadın ve Erkek Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Lenfosit Sayılarının Karşılaştırılması

Kadınlarda, tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1760,33 \pm 826,09/\mu\text{l}$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $658,76 \pm 622,35/\mu\text{l}$ olarak bulundu. Erkeklerde tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1827,14 \pm 912,90/\mu\text{l}$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $831,43 \pm 730,93/\mu\text{l}$ olarak bulundu. Bu incelemelere göre, kadın ve erkek hastalarda tedaviye başlandıktan sonraki lenfosit sayıları, tedaviye başlanmadan önceki lenfosit sayılarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$, Tablo 5).

Tablo 5. Kadın ve erkek hastalarda fíngolimod tedavisi öncesi ve sonrası incelenen lenfosit sayılarının karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Lenfosit Sayısı Ort. $\pm$ SD /μl	Tedavi Sonrası Lenfosit Sayısı Ort. $\pm$ SD /μl	<i>p</i> değeri*
Kadın(n=63)	1760,33 $\pm$ 826,09	658,76 $\pm$ 622,35	<i>P</i> =0,000
Erkek(n=63)	1827,14 $\pm$ 912,90	831,43 $\pm$ 730,93	<i>P</i> =0,000

/ μ l: mikrolitre, SD: Standart Deviation (Standart sapma), * Wilcoxon signed rank testi

4.4. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi

Fingolimod tedavisi alan 126 MS hastasında lenfosit sayılarının değişimine bakıldığında; lenfosit sayısının azalma gösterdiği hasta sayısı 117(% 92,8) iken, artış gösterdiği hasta sayısı 9 (% 7,2) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi

	Lenfosit Sayısı*(/μl)
Azalma Gösteren	117(%92,8)
Artış Gösteren	9(%7,2)
Toplam	126

/ μ l: mikrolitre, * Wilcoxon signed rank testi

4.5. Lenfopeni Görülen Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi

Lenfosit sayıları azalan hastalar kendi içerisinde değerlendirildi. Kadınların 54'ünde erkeklerin ise 43'ünde lenfopeni ($0.80 \times 10^3/\mu$ l altı) görüldü. Bu bulgulara göre kadın hastalarda lenfopeni riskinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$) .

Kadınlarda, tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1742,98 \pm 818,27/\mu\text{l}$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $468,44 \pm 158,97/\mu\text{l}$ olarak bulundu. Erkeklerde tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1628,60 \pm 813,07/\mu\text{l}$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $491,63 \pm 145,02/\mu\text{l}$ olarak bulundu. Bu bulgulara göre kadın ve erkek hastalarda tedavi sonrası lenfosit ortalamalarının benzer olduğu bulundu ($p=0,000$, Tablo 7).

Tablo 7. Lenfopeni Görülen Hastalarda Lenfosit Sayılarının Değişimi

	Tedavi Öncesi Lenfosit Sayısı Ort. $\pm$ SD /μl	Tedavi Sonrası Lenfosit Sayısı Ort. $\pm$ SD /μl	p değeri*
Kadın(n=54)	$1742,98 \pm 818,27$	$468,44 \pm 158,97$	$P=0,000$
Erkek(n=43)	$1628,60 \pm 813,07$	$491,63 \pm 145,02$	$P=0,000$

/ μl : mikrolitre, SD: Standart Deviation (Standart sapma), * Wilcoxon signed rank testi

4.6. Hastaların Yaşı ile Lenfopeni Arasındaki İlişki

Hastaların yaşı ile lenfopeni arasında bir ilişki olup olmadığı nonparametrik yöntem olan Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. Yaş ile lenfopeni arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,229$, Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Yaşı ile Lenfopeni Arasındaki İlişki

	Yaş	
	r	p
Lenfopeni (n=97)	-0,123	0,229

Spearman korelasyon analizi, r: Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda fingolimod tedavisi alan Multipl Skleroz hastalarında lenfopeninin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini araştırdık. Fingolimodun önemli yan etkilerinden birinin de lenfopeni olduğu bilinmektedir. Lenfopeni ilaca ne zaman ve ne kadar süre ara vermemiz gerektiği konusunda yönlendiricidir. Yaşın lenfopeni üzerine bir etkisinin olmaması her yaş grubunda ilacı kullanabileceğimizi göstermiştir. Cinsiyetin ise lenfopeni üzerinde anlamlı olduğu görüldü. Kadınlarda lenfopeni riski daha fazla bulundu. Bu sonuç üzerinde vücut ağırlığı, daha önce kullanılan immunomodülatör ilaç etkisi gibi faktörler bilinmediğinden çalışmamız üzerinde kısıtlama oluşturmaktaydı.

Hastaların cinsiyet, yaş ve tedavi başlanmadan önceki ve tedavi başladıktan en erken 1 ay sonrasında ölçülen lenfosit sayıları değerlendirildi.

Tedaviden önce ortalama lenfosit sayısı $1793,74 \pm 867,74$ tedaviden sonra $745,10 \pm 681,63$ ($0.80 \times 10^3/\mu\text{l}$ altı) olarak bulundu.

Çalışmamıza 63'ü erkek ve 63'ü kadın olmak üzere 126 hasta dahil edilmiş olup, kadın hastaların 54'ünde erkek hastaların ise 43'ünde lenfopeni görüldü. Buna göre kadın hastalarda lenfopeni riskinin yüksek olduğunu bulduk ($p<0,001$). Clemens ve ark. da 0,5 mg/gün fingolimod alan 856 RRMS hastasında lenfopeni üzerinde risk faktörlerini (cinsiyet, yaş) araştırmayı amaçlamışlardır. Kadın hastalarda lenfopeni riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (94).

Klinik çalışmalarda fingolimodun dolaşıma girmesinden birkaç hafta sonrasında lenfosit sayısını düşürdüğü bildirilmiştir. Fingolimod tedavisinin kesilmesinin ardından, ortalama lenfosit sayısı 6-8 hafta içinde normal aralıktaki alt sınırın üstüne çıkmıştır. Birkaç vakada bu sürenin uzamasıyla birlikte, yaklaşık %80'i üç ay sonra başlangıçtaki lenfosit değerlerine ulaşmıştır (Johnson ve ark. 2010).

Yapılan klinik çalışmalarda mutlak lenfosit sayısı $<0.2 \times 10^9/L$ olan hastalarda fingolimod tedavisi kesilmiştir. Faz 3 klinik çalışmalarda lenfosit sayısı fingolimod deneklerinin %18'inde en az bir kez $0.2 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmüştür (109).

Çalışmamızda lenfosit sayıları azalan hastalar kendi içerisinde değerlendirildi. Kadınlarda, tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1742,98 \pm 818,27/\mu l$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $468,44 \pm 158,97/\mu l$ olarak bulundu. Erkeklerde tedavi öncesi ortalama lenfosit sayısı $1628,60 \pm 813,07/\mu l$ iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama lenfosit sayısı $491,63 \pm 145,02/\mu l$ olarak bulundu. Bu bulgulara göre kadın ve erkek hastalarda tedavi sonrası lenfosit ortalamaları benzer bulundu ($p<0,001$).

Ohtani ve ark. fingolimod ile indüklenen lenfopenide risk faktörlerini araştırmak amacıyla 41 MS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 0,5 mg/gün fingolimod alan hastaların belirli aralıklarla hematolojik takibi yapılmış, tedavi sonrasındaki ortalama lenfosit sayısı bakımından kadın ve erkek grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (90). Hasta sayımız fazla olduğundan anlamlı fark bulmuş olabiliriz.

Hastaların yaşı ile lenfopeni arasında bir ilişki olup olmadığı nonparametrik yöntem olan Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yaş ile lenfopeni arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Literatür taramalarımızda fingolimod ile indüklenen lenfopenide risk faktörleri araştırılmış ve yaşı bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (90,94). Bizim çalışma sonuçlarımız da literatür ile uyumluydu.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda fingolimod tedavisi alan MS hastalarında görülen lenfopeni ile yaş faktörü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Lenfopeni ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi ve kadın hastalarda lenfopeni riskinin daha yüksek olduğu bulundu. Fakat lenfopeni görülen kadın ve erkek hastaların tedavi sonrası lenfosit ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kliniğimizde takip edilen MS hastalarının lenfosit sayısı $0.4 \times 10^9/L$ 'nin altında ise fingolimod tedavisine 15 gün ara verilmektedir. Hastanın belirli aralıklarla lenfosit takibi yapıldıktan sonra ilaca devam edip edilmeyeceğine karar verilmektedir. MS' de fingolimod kaynaklı lenfopenide risk faktörlerinin hematolojik takibi, MS ve diğer sistemik hastalıklar açısından önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Aktas O, Küry P, Kieseier B, Hartung H-P. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(7):373.
2. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(24):21453-7.
3. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(2):91.
4. Tarrasón G, Aulí M, Mustafa S, Dolgachev V, Domènech MT, Prats N, et al. The sphingosine-1-phosphate receptor-1 antagonist, W146, causes early and short-lasting peripheral blood lymphopenia in mice. *International immunopharmacology*. 2011;11(11):1773-9.
5. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2016;9(2):130-47.
6. Avasarala J, Jain S, Urrea-Mendoza E. Approach to Fingolimod-induced lymphopenia in multiple sclerosis patients: do we have a roadmap. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(11):1415-8.
7. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *Journal of neurovirology*. 2000;6:S1.
8. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2006;177(1):566-73.
9. Miller A, Lublin F, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice: CRC Press; 2003.
10. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of Neurology*. 2006;13(7):700-22.
11. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001;22(2):117-39.
12. Pivot D, Debouverie M, Grzebyk M, Brassat D, Clanet M, Clavelou P, et al. Geographical heterogeneity of multiple sclerosis prevalence in France. *PloS one*. 2016;11(12):e0167556.
13. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.

14. Alp R, İlhan Alp S, Plancı Y, Yapıcı Z, Turk Boru U. The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*. 2012;49(4).
15. Fromont A, Binqet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010;133(7):1889-99.
16. Files DK, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. Multiple sclerosis. Primary care. 2015;42(2):159-75.
17. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(6):599-612.
18. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2011;29(2):207-17.
19. Hernan MA, Oleky MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American journal of epidemiology*. 2001;154(1):69-74.
20. Arikanoğlu A, Shugaiv E, Tüzün E, Eraksoy M. Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123(7):476-9.
21. Sadovnick A, Armstrong H, Rice G, Bulman D, Hashimoto L, Party D, et al. A population- based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of neurology*. 1993;33(3):281-5.
22. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dymment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature genetics*. 2005;37(10):1108.
23. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, et al. Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature genetics*. 2007;39(9):1108.
24. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, Akman-Demir G, Kılınc M, Gedizlioglu M, et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2003;143(1-2):129-32.
25. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008;131(12):3118-31.
26. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):280-91.
27. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal of neuroimmunology*. 1999;98(1):37-44.
28. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2008;274(1-2):45-7.

29. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood–brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. Portland Press Ltd.; 2009.
30. Correale J, Villa A. The blood–brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007;40(2):148-60.
31. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology*. 2007;17(2):243-50.
32. Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroscience research*. 1996;45(4):322-33.
33. Yuceyar N, Taşkiran D, Sağduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2001;103(4):206-11.
34. Giovannoni G, Heales SJ, Land J, Thompson E. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 1998;4(3):212-6.
35. Kabat E, Freedman D. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *The American journal of the medical sciences*. 1950;219(1):55-64.
36. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Current opinion in neurology*. 2008;21:S9-S18.
37. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. 2008.
38. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302.
39. Honan W, Heron J, Foster D, Edgar GK, Scase M, Collins M. Visual loss in multiple sclerosis and its relation to previous optic neuritis, disease duration and clinical classification. *Brain*. 1990;113(4):975-87.
40. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(13):938-52.
41. Ropper AH. *Adams and Victor's principles of neurology*. 2005.
42. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2002;8(4):319-29.
43. McAlpine D, Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*: Elsevier Health Sciences; 2005.
44. Adams RD. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases. *Principles of neurology*. 1993:792-4.

45. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(4):398-402.
46. Kanchandani R, Howe J. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982;45(4):308-12.
47. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain P. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124(4):720-30.
48. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Rodriguez M, Matsumoto JY. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Movement disorders*. 2004;19(12):1482-5.
49. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
50. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
51. Goodman A, Brown T, Cohen J, Krupp L, Schapiro R, Schwid S, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(15):1134-41.
52. Iriarte J, Subirá ML, de Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis Journal*. 2000;6(2):124-30.
53. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
54. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *Journal of the neurological sciences*. 2006;245(1-2):111-6.
55. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(9):634-42.
56. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
57. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis—Success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(1):53-8.
58. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2001;50(1):121-7.

59. Paty D, Oger J, Kastrukoff L, Hashimoto S, Hooge J, Eisen A, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988;38(2):180-.
60. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:48-54.
61. Miller D, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(9):1157-74.
62. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
63. Ikeda KM, Lee DH, Fraser JA, Mirsattari S, Morrow SA. Plasma exchange in a patient with tumefactive, corticosteroid-resistant multiple sclerosis. *International journal of MS care*. 2015;17(5):231-5.
64. Andersson P-B, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the neurological sciences*. 1998;160(1):16-25.
65. Sloka J, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(4):425-32.
66. Kieseier BC, Seifert T, Giovannoni G, Hartung H-P. Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment. *Neurology*. 1999;53(1):20-.
67. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS. *Neurology*. 2002;59(6):802-8.
68. Walther E, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622-.
69. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *International review of neurobiology*. 2007;79:537-70.
70. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:339.
71. Ali R, Nicholas RS, Muraro PA. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs*. 2013;73(7):625-50.
72. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1870-80.
73. Goodin D, Cohen BA, O'connor P, Kappos L, Stevens J. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;71(10):766-73.

74. Syed YY. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS drugs*. 2018;32(9):883-90.
75. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221-34.
76. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Lublin F, Wang Q, et al. 061 Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS)(ENCORE). *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018.
77. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
78. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2015;8(1):31-45.
79. Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of multiple sclerosis. *The neurologist*. 2015;19(4):104-17.
80. Sensken S-C, Bode C, Gräler MH. Accumulation of fingolimod (FTY720) in lymphoid tissues contributes to prolonged efficacy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;328(3):963-9.
81. Pitman MR, Woodcock JM, Lopez AF, Pitson SM. Molecular targets of FTY720 (fingolimod). *Current molecular medicine*. 2012;12(10):1207-19.
82. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J, Milligan J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*. 2002;296(5566):346-9.
83. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427(6972):355.
84. Kovarik JM, Schmouder RL, Slade AJ. Overview of FTY720 clinical pharmacokinetics and pharmacology. *Therapeutic drug monitoring*. 2004;26(6):585-7.
85. Kovarik JM, Dole K, Riviere GJ, Pommier F, Maton S, Jin Y, et al. Ketoconazole increases fingolimod blood levels in a drug interaction via CYP4F2 inhibition. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(2):212-8.
86. Leo A, Citraro R, Marra R, Palma E, Donato Di Paola E, Constanti A, et al. The sphingosine 1-phosphate signaling pathway in epilepsy: a possible role for the immunomodulator drug fingolimod in epilepsy treatment. *CNS & Neurological*

Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). 2017;16(3):311-25.

87. Pette M, Fujita K, Kitze B, Whitaker J, Albert E, Kappos L, et al. Myelin basic protein- specific T lymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology*. 1990;40(11):1770-.
88. Balatoni B, Storch MK, Swoboda E-M, Schönborn V, Koziel A, Lambrou GN, et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain research bulletin*. 2007;74(5):307-16.
89. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):387-401.
90. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):545-56.
91. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-15.
92. Mazurais D, Robert P, Gout B, Berrebi-Bertrand I, Laville MP, Calmels T. Cell type-specific localization of human cardiac S1P receptors. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2002;50(5):661-9.
93. Singleton PA, Dudek SM, Ma S-F, Garcia JG. Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(45):34381-93.
94. Francis G, Kappos L, O'connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(4):471-80.
95. Altunrende B, Birday E, Kasap M, Demir GA. Relapsing Remitting Multiple Skleroz Tedavisinde Fingolimod Kullanımı. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2017;23(4):176-85.
96. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1269-77.
97. Grigorova IL, Schwab SR, Phan TG, Pham TH, Okada T, Cyster JG. Erratum: Cortical sinus probing, S1P1-dependent entry and flow-based capture of egressing T cells. *Nature Immunology*. 2009;10(2):223.

98. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, Kimura H, Amemiya H, Suzuki S, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;305(1):70-7.
99. Oo ML, Thangada S, Wu M-T, Liu CH, Macdonald TL, Lynch KR, et al. Immunosuppressive and anti-angiogenic sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists induce ubiquitinylation and proteasomal degradation of the receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(12):9082-9.
100. Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(16):1261-7.
101. Mehling M, Lindberg RL, Kuhle J, Vedrine C, Kappos L, Brinkmann V. Oral fingolimod (FTY720) treatment reduces peripheral IL-17-producing TH17 cells in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(1 Supplement):S234.
102. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human T H 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine*. 2007;13(10):1173.
103. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *The American journal of pathology*. 2008;172(1):146-55.
104. Lee, C.W., J.W. Choi, and J. Chun, Neurological S1P signaling as an emerging mechanism of action of oral FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis. *Archives of pharmacal research*, 2010. **33**(10): p. 1567-1574.
105. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, Aigrot M, Calver A, Duddy G, et al. Edg8/S1P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(6):1459-69.
106. Pham TH, Okada T, Matloubian M, Lo CG, Cyster JG. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G α i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity*. 2008;28(1):122-33.
107. Wehrli N, Legler DF, Finke D, Toellner KM, Loetscher P, Baggiolini M, et al. Changing responsiveness to chemokines allows medullary plasmablasts to leave lymph nodes. *European journal of immunology*. 2001;31(2):609-16.
108. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:745-63.
109. M Healy L, P Antel J. Sphingosine-1-phosphate receptors in the central nervous and immune systems. *Current drug targets*. 2016;17(16):1841-50.

8. EKLER

EK:Etik Kurul Onay Formu

HMKÜ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL

KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 8	Tarih: 27/06/2019
	KARAR 08- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Murat GÜNTEL'in (Arş.Gör.Dr.Fatma GÖK'ün Uzmanlık Tezi) "Fingolimod kullanan multiple skleroz hastalarında lenfopeninin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
	ETİK KURUL ÜYELERİ	
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki	Katılım	İmza
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı İzinli
Doç.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi .Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Fatma DUMAN Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı İzinli
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Dış Hekimi	HMKÜ Dış Hekimliği Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı Raporlu
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Yüksekokulu	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	



9. ÖZGEÇMİŞ

30.09.1991 tarihinde Hatay'ın İskenderun ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini İskenderun'da tamamladım. 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2015 yılında mezun oldum. 2015-2016 yılları arasında Hatay'ın Hassa ilçesine mecburi hizmetimi yaptım. 2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım.

