



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MULTİPL SKLEROZ
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra DAŞLI DURSUN

KAYSERİ – 2022



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MULTİPL SKLEROZ
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra DAŞLI DURSUN

Danışman

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Bir pediatristin ,bir çocuğa dokunarak bir kalbe dokunduğunu hissetmemi sağlayan, bilgilerinden, deneyimlerinden faydalandığım ve asistanlık serüvenimde beni başasistanlığa layık gören başta Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Duran Arslan* olmak üzere *tüm kıymetli hocalarıma* ,

Tez danışmanım olduğu ilk andan itibaren ilgisini ve zamanını asla benden esirgemeyen akademik çalışmalarını, literatüre katkılarını ve kitaplarını hayranlıkla takip ettiğim saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Mehmet Canpolat'a* ve *tüm pediatri nöroloji ailesine*,

Tez çalışmamda olan katkılarından dolayı kıymetli hocam *Doç.Dr. Mehmet Fatih Yetkin'e*, Zorlu asistanlık yıllarımı keyiflendiren kıymetli kıdemli abi ve ablalarım, güzel kalpli eşkıdem dostlarıma ve her birini kardeşim gördüğüm *tüm asistan hekim arkadaşlarıma*, Tez çalışmam konusundaki yol göstericiliği ve yardımları için *Uzm.Dr.Çelebi Yıldırım'a*, Hayatım boyunca sonsuz sevgisi ile yanımda olan annem *Semiha Daşlı*, babam *Recep Daşlı*, ablam *İlkay Hayat*, ağabeyim *İsmail Daşlı* ve *tüm aileme*,

Yoğun çalışma şartlarım ve uzun nöbet saatlerime rağmen daima tüm kalbiyle benimle olduğunu hissettiren biricik eşim *Selçuk Dursun'a*,

Asistanlık sürecimin en güzel hediyesi olan göz ışığım, güzel kızım, *Serra Dursun'a*, Varlıkları ve masumiyetleri ile kâinatı güzelleştiren *tüm çocuklara* sonsuz sevgiler ve teşekkürler...

Saygılarımla...

Dr.Büşra DAŞLI DURSUN

2022, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM VE TARİHÇE.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.4. TANI KRİTERLERİ.....	5
2.5. AYIRICI TANI.....	7
2.5.1. Multifazik akut dissemine ensefalomyelit.....	7
2.5.2. Nöromyelitis optika (Devic Hastalığı).....	7
2.5.3. Antimiyelin oligodendrosit glikoprotein seropozitifliği.....	7
2.6. TÜMEFAKTİF MS.....	8
2.7. TEDAVİ.....	10
2.8. PROGNOZ.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. ÖRNEKLEM VE PARAMETRE ÖZELLİKLERİ.....	15
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	16
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	17
4.2. BAŞVURU KLİNİĞİ.....	17
4.4. SEMPTOMATOLOJİ.....	20
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	51
TEZ ONAY SAYFASI.....	61

KISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
IPMSSG	: Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMO	: Nöromyelitis Optika
NMOSD	: Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları
MONEM	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein İlişkili Optik Nörit, Ensefalit, Myelit
Anti-AQP4	: Aquaporin 4 Antikoru
Anti-MOG	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru
ANA	: Antinükleer Antikor
LETM	: Longitudinal Ekstensif Transvers Miyelit
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
PMP	: Puls Metilprednizolon
DMD	: Hastalık Modifiye Edici Tedavi
EBV	: Epstein Barr Virüs
BMI	: Beden Kütle İndeksi
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
FDA	: Fingolimod Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
VZV	: Varicella Zoster Virüs
HSV	: Herpes Simplex Virüs

JCV	: John Cunningham Virüs
PRESS	: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
CD	: Yüzey Farklılaşma Antijeni
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
SCA	: Spinoserebellar Ataksi
HSP	: Herediter Spastik Parapleji
HTLV-1	: Human T-Lenfotropik Virüs Tip 1
NARP	: Nöropati Ataksi Ve Retinitis Pigmentosa
NCL	: Nöronal Seroid Lipofuksinozis
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TTP	: Trombotic Trombositopenik Purpura
HLH	: Hemofagositik Lenfositosis
APS	: Antifosfolipid Sendromu
BT	: Bilgisayar Tomografi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: Serum Reaktif Protein
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
HGB	: Hemoglobin
BUN	: Kan Üre Azotu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
S.Sapma	: Standart Sapma
RPMS	: Tekrarlayan ve İlerleyen Multipl Skleroz
RRMS	: Tekrarlayan ve Gerileyen Multipl Skleroz
CADASIL	: Serebralotozomal Dominant Arteriopati Subkortikal İnfarktlar Ve Lökoensefalopati

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	MS Tanı Kriterlerinin Zaman İçinde Değişimi ve Güncel 2017 Tanı Kriterleri (22)	6
Tablo 2.	IPMSSG 2012 Pediatrik MS Tanı Kriterleri (26)	6
Tablo 3.	Pediatrik MS Ayırıcı Tanısında Kırmızı Bayraklar (38).....	9
Tablo 4.	Tedavide Kullanılan İlaçların Yan Etkileri ve İzlem Parametreleri (42) ..	12
Tablo 5.	Cinsiyet dağılımı	17
Tablo 6.	Yaş grubu dağılımı	17
Tablo 7.	Başvuru kliniği dağılımı	18
Tablo 8.	Optik nörit bulguları ve P100 latans dağılımı	18
Tablo 9.	Başvuruda vital bulgular	19
Tablo 10.	Başvuruda başlıca fizik muayene bulguları.....	19
Tablo 11.	Öyküde Muhtemel Risk Faktörü	20
Tablo 12.	Başvuru anında bulunan semptomların dağılımı.....	21
Tablo 13.	Başvuru anındaki biyokimyasal değerlerin analizi	22
Tablo 14.	Olguların D vitamini düzeyine göre dağılımı.....	22
Tablo 15.	Olguların tam kan sayımı değerlerinin analizi	23
Tablo 16.	Olguların ANA pozitifliğine göre dağılımı	23
Tablo 17.	Olguların borrelia serolojisine göre dağılımı	24
Tablo 18.	BOS bulgularının biyokimyasal ,serolojik durumu ve hücre sayımı sonuçları	24
Tablo 19.	İlk MRG ‘de tespit edilen plak sayısının olgular üzerinde dağılımı	26
Tablo 20.	İlk MRG’ lezyon lokalizasyonlarının dağılımı	26
Tablo 21.	İlk atak tedavisi ,tedavi süreleri ve yan etkileri.....	27
Tablo 22.	İzlemlerde Uygulanan Tedavi Seçenekleri.....	28
Tablo 23.	Son izlem EDSS puanlamasının olgular üzerinde dağılımı	28
Tablo 24.	Son izlem ve başlangıç arasında EDSS değişimi	29
Tablo 25.	Toplam atak sayısının olgular üzerinde dağılımı	29
Tablo 26.	5. izlemlerde uygulanan tedavi ve toplam atak sayısının karşılaştırılması....	30
Tablo 27.	Olguların MS alt gruplarına göre dağılımı	31
Tablo 28.	Cinsiyet ve toplam atak sayısı arasındaki ilişki.....	31
Tablo 29.	Başlangıç yaşı ve toplam atak sayısı arasındaki ilişki.....	32
Tablo 30.	Başlangıç yaşı ile son izlem MRG lezyon yükünün karşılaştırılması	32
Tablo 31.	Başlangıç D vitamini düzeyi ve toplam atak sayısının karşılaştırılması ...	33

Tablo 32.	Oligoklonal bant pozitifliği ile toplam atak sayısının karşılaştırılması.....	33
Tablo 33.	Oligoklonal bant pozitifliği ile EDSS değişiminin karşılaştırılması	34
Tablo 34.	Plazma n6trofil lenfosit oranının toplam atak sayısına g6re dağılımı.....	34
Tablo 35.	Plazma n6trofil lenfosit oranının EDSS değişimine g6re dağılımı	34
Tablo 36.	BOS n6trofil lenfosit oranının toplam atak sayısına g6re dağılımı.....	35
Tablo 37.	BOS n6trofil lenfosit oranının EDSS değişimine g6re dağılımı	35
Tablo 38.	Olguların BOS IgG indeks değerlerine g6re dağılımı.....	35
Tablo 39.	BOS IgG indeks değeri ile EDSS değişiminin karşılaştırılması	36
Tablo 40.	BOS IgG indeks değeri ile toplam atak sayısının karşılaştırılması.....	36



ÇOCUKLUK ÇAĞI MULTİPL SKLEROZ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl skleroz sıklığı tüm dünyada her yaş gurubunda olduğu gibi pediatrik olgularda da giderek artmaktadır. Bu tez çalışması ile çocuk nöroloji kliniğinde takip edilen pediatrik yaş başlangıçlı mutipl skleroz (MS) tanılı olguların risk faktörleri, başvuru yakınmaları ve başlangıç kliniği, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) numunelerinin laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleri, atak ve izlemlerde uygulanan tedavileri ve tüm bunların prognoza etkisi açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Bu çalışmada Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Çocuk Nöroloji Servisi'nde ve polikliniklerinde takip edilmiş olan 18 yaş ve altındaki olguların başlangıç kliniği, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve prognozla ilişkileri değerlendirildi. Çalışmaya 54 olgu dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 54 olgunun %68,5'i kız , %31,4 'ü erkekti. Olguların %25,9'unda bulgular 12 yaş altında , %74'ünde 12 yaş ve üzerinde başlamış olarak tespit edildi. Semptom başlangıcı öncesinde aşı, enfeksiyon, travma, ameliyat öyküsü kaydedilen olgulardan hiçbirinde yakın zaman aşı ve ameliyat öyküsü yoktu. Minör travma ve enfeksiyon öyküsü yüzdeleri eşit ve %7,40 olarak sonuçlandı. Olguların %98,1'inde başlangıç MS kliniğindeydi ve %18,5'inde başlangıç bulgularına optik nörit de eşlik ediyordu. Olgular tanı anında %73,5'inde D vitamini düzeyi 20ng/ml'nin altında tespit edildi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları lezyon lokalizasyonu açısından incelendiğinde %83,3'lük oranla en fazla tutulum periventriküler alanda tespit edildi. Olguların %92,3'ünde atak tedavisinde puls metilprednizolon (PMP) verilmişti. 5.izlemde tercih edilen hastalık modifiye edici ilaç (DMD) ile son durumdaki toplam atak sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.(p=0.03) Olguların %88,8'inde toplam atak sayısı 1-5 atak ile sınırlı kalmıştı. Genişletilmiş özürülük durum ölçeği (EDSS), prognoz ilişkili skorlama sistemi olarak kullanıldı. Son durumdaki ve başlangıçtaki puanlara göre EDSS değişimi açısından olgular incelendi. %61,1 olguda EDSS gerilemiş, %22,2 olguda EDSS stabil kalmış , %16,6 olguda da EDSS artmış olarak değerlendirildi. Kan ve BOS örneklerinde nötrofil lenfosit oranları ile prognoz arasında ilişki açısından EDSS değişimi ve toplam atak sayısı arasında

karşılaştırmalar yapıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlara ulaşılamadı. (p=0.40/p=0.55/p=0.47/p=0.93)

Sonuç: Bu çalışmada multipl skleroz ile izlenen pediatrik olguların cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, oligoklonal band pozitifliği, immunglobulin G (IgG) indeks düzeyi ve tanı anı D vitamini düzeyi ile prognoz arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. 5. izlemde uygulanan tedavi ajanı ile son durumdaki toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Demyelinizan Hastalık, Hastalık Modifiye Edici İlaç, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği, Prognoz

EVALUATION OF CHILDHOOD MULTIPLE SCLEROSIS

ABSTRACT

Introduction and Aim: The incidence of multiple sclerosis is increasing in pediatric cases as well as in all age groups all over the world. In this thesis study, the risk factors, presentation complaints and initial clinic, laboratory results of blood, cerebrospinal fluid (CSF) samples, radiological images, treatments applied during attacks and follow-ups, and all clinical examinations of cases diagnosed with pediatric age-onset multiple sclerosis (MS) followed in the pediatric neurology clinic. It is aimed to evaluate them in terms of their effect on prognosis. In this way, it is aimed to contribute to the literature.

Materials and Methods: In this study, the initial clinic, physical examination findings, laboratory results and prognosis of cases aged 18 years and younger who were followed up in Erciyes University Pediatric Neurology Service and outpatient clinics between January 2015 and December 2021 were evaluated. 54 cases were included in the study.

Results: Of the 54 cases included in the study, 68.5% were female and 31.4% were male. In 25.9% of the cases, the symptoms were found to be under the age of 12, and in 74% of them, they started at the age of 12 and above. None of the cases with a history of vaccination, infection, trauma, or surgery before the onset of symptoms had no recent vaccination or surgery history. Minor trauma and infection history percentages were equal and 7.40%. The onset of MS was clinical in 98.1% of the cases, and optic neuritis accompanied the initial findings in 18.5%. Vitamin D level was found below 20ng/ml in 73.5% of the cases at the time of diagnosis. When the magnetic resonance imaging (MRI) results were examined in terms of lesion localization, the most involvement was detected in the periventricular area with a rate of 83.3%. Pulse methylprednisolone (PMP) was given in the treatment of attacks in 92,3 % of the cases. When the disease-modifying drug (DMD) preferred in the 5th follow-up was compared with the total number of attacks in the final state, a statistically significant relationship was found. ($p=0.03$) The total number of attacks was limited to 1-5 attacks in 88.8% of the cases. Expanded disability status scale (EDSS) was used as a prognosis-related scoring system. The cases were analyzed in terms of EDSS change according to the final and baseline scores. EDSS regressed in 61.1% cases, EDSS remained stable in 22.2% cases, and EDSS increased in 16.6% cases. Comparisons were made between EDSS change and total attack number in terms of the relationship between neutrophil lymphocyte ratios and prognosis in blood and CSF

samples. However, statistically significant results could not be obtained. (p=0.40/p=0.55/p=0.47/p=0.93)

Discussion: In this study, no statistically significant correlation was found between gender, age at onset of disease, oligoclonal band positivity, immunoglobulin G (IgG) index level, vitamin D level at the time of diagnosis and prognosis in pediatric cases followed up with multiple sclerosis. A statistically significant correlation was found between the treatment agent applied in the 5th follow-up and the total number of attacks in the final state.

Key Words: Multiple Sclerosis, Demyelinating Disease, Disease Modifying Drug, Expanded Disability Status Scale, Prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS) çocukluk çağı, adölesan yaş grubu başlangıçlı olabilen kronik ataklarla seyreden demyelinizan nöroimmün bir hastalıktır(1). Nöroimmün hastalık grubunun ortak yanı santral sinir sistemine (SSS) karşı artmış olan immünite iken farklı yönleri hücre aracılı, humoral aracılı, enfeksiyonla tetiklenebilir olması ve genetik farklılıklarıdır (2). Multipl skleroz da sıklığı zamanla artış gösteren, patogenezinin ve nöroimmünolojik yönlerinin aydınlatılması gereken bir hastalıktır. Bu sebeple hem yalnızca pediatrik olguların incelendiği hem de pediatrik ve erişkin yaş başlangıçlı olguların karşılaştırıldığı çalışmaları fazlasıyla hak etmektedir (2,3).

Multipl skleroz tanısı klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntülemeler ile konulmaktadır. Uluslararası Pediatrik Multiple Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG) tarafından 2007, 2010, 2013 ve son olarak da 2017 yıllarında MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen olgularda da tanı 2017 revize Mc Donald kriterleri esas alınarak konulmuştur.

Tanıda yardımcı olan faktörlerden en önemlisi klinik bulguların ardından radyolojik görüntülemelerde belirli lokalizasyonlarda lezyonların tespit edilmesidir. Özellikle periventriküler ,jukstakortikal bölgeler , korpus kallosum, temporal loblar, beyin sapı, serebellum ve spinal kord lezyonların tespit edilebildiği lokalizasyonlardır. Son yıllarda beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklemelerinin artması sayesinde tanıda, 2017 revize Mc

Donald kriterlerinde de yer verilmiş olan oligoklonal bant pozitifliği büyük önem kazanmıştır (4).

Tedavi, atakların tedavisi ve patogeneizde rol oynayan nöroimmünolojik mekanizmaların kontrol altına alınmasını hedefleyen hastalık modifiye edici tedavilerden (DMD) oluşmaktadır. Erişkin yaş başlangıçlı MS olgularında sıklıkla kullanılan ilaçların çocukluk çağında da kullanımını artmakla birlikte etkinlik ve güvenilirlik açısından geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5,6).

Pediyatrik olgularda MS progresif seyirden ziyade büyük oranda (≥ 95) klinik iyileşmelerin tekrarlayan atakları izlediği bir seyre sahiptir (7). Çocukluk yaş grubunda atak sıklığı artmıştır, yıllar içerisinde atak sıklığı azalmakla birlikte sekel gelişimi de ortaya çıkabilmektedir. Bu noktada belirleyici olan olguların bireysel hastalık seyri ile birlikte tercih edilen tedavi yaklaşımı ve tedavi ajanları olabilmektedir (8).

Bu çalışmada da elde edilen veriler sayesinde MS risk faktörleri, olguların klinik ve laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeleri, izlem sürecinde tedavi ajanlarının etkinlikleri ve yan etkileri açısından literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Multipl skleroz zaman içinde gelişen beyin, omurilik ve optik sinirlerin etkilendiği, ensefalopati gözlenmeyen tekrarlayıcı seyre sahip kronik demyelinizan otoimmün bir hastalıktır (1). 18 yaşından önce semptomları başlayan olgular pediatrik başlangıçlı MS başlığı altında incelenir. Hastalık klinik olarak en az 24 saat süren ve aralarında en az 30 günün bulunduğu ataklar şeklinde seyreden bir klinik seyre sahiptir (1) .

Tarihte ilk olası MS vakası Hollanda'da 1395 'te Schiedam kentinde belgelenmiştir. Elde edilen kayıtlara göre 16 yaşındaki kız olgu görme kaybı, güç kaybı, ağrı gibi MS ile ilişkilendirilen semptomlara sahip olup 1433'te hayatını kaybetmiştir (9) .

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın insidansı tam olarak bilinmemektedir. MS tanısı ile takipli olguların pediatrik yaş grubunda ilk belirtilerin başlama oranı yaklaşık olarak %3- %10 oranında tespit edilmiştir (7). Yapılan çalışmalar doğrultusunda tüm dünyada yaklaşık olarak 2.3 milyon MS hastası olduğu düşünülmektedir. Hastaların %2.7-10 kadarını 18 yaşından küçük olanlar oluşturmaktadır. Erken yaş başlangıç çok daha nadir izlenmektedir. 10 yaşından erken başlangıç olguların %1'inden daha azını oluşturmaktadır (10–12).

Yapılan çalışmalarda bir takım genetik risk faktörleri de ortaya koyulmuştur. Bu risk faktörlerinin çoğu bağışıklığın düzenlenmesi noktasında ön plana çıkan genetik

faktörlerdir (13). Kafkasyalılarda MS ortaya çıkışı ile ilişkilendirilen ilk genetik risk faktörü ; majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II'de insan lökosit antijenlerinden (HLA), HLA-DRB1*15:01'dir. Yaklaşık olarak MS riskini 3 kat artırdığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda olguların pediatrik yaş grubu başlangıçlı olması ile de ilişkilendirilmiştir (13,14).

Cinsiyet farklılığı erişkin yaş başlangıçlı MS vakalarına göre çocukluk çağı başlangıçlı olanlarda daha geri planda kalmaktadır. 10 yaş altında erkek ve kadın cinsiyet oranları 1:1 iken, 10 yaş üzerinde 1:3 şeklinde değişim göstermektedir (7). Yaşla birlikte kadın cinsiyette artan hastalık insidansı cinsiyet hormonları ile hastalık ortaya çıkışı arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (15). Pediatrik başlangıçlı MS olgularının insidans oranlarının belirlendiği 15 çalışmada 12 yaşına kadar MS belirtileri ortaya çıkma oranları her iki cinsiyet içinde aynı iken 12 yaş sonrası kadın cinsiyet baskınlığı ön plandadır (16). Tunus'ta yapılan bir çalışmada çocukluk çağı başlangıçlı MS vakalarının çok büyük bir çoğunluğu kadın cinsiyette tespit edilmiştir. 12 kadın olgu karşısında erkek olgu 1 vaka ile sınırlı kalmıştır. Farklı coğrafyalarda cinsiyet oranlarının değiştiği çalışmalarda dikkati çekmektedir. Farklı bölgelerde değişen oranlar Almanya'da 1,24:1 (kadın-erkek) ve Slovenya'da 3,4:1'e (kadın-erkek) şeklinde tespit edilmiştir Japonya'da yapılan bir çalışmada erkek baskınlığı görülse de (kadın-erkek oranı 0,6:1) bu çalışma diğerlerine göre çeşitli kısıtlılıkları bulunan bir çalışmadır (16) .

2014'de (17) Waldman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile MS gelişiminde etkili olan risk faktörleri belirtilmiştir. Bunlar; düşük 25 hidroksivitamin D düzeyi, geçirilmiş ebstein barr virüs (EBV) enfeksiyonu öyküsü, erken menarş yaşı, artan beden kütle indeksi (BMI) , sigara kullanımı veya sigara dumanına maruziyettir (18–20).

Yetişkinlerde yapılan çalışmalar MS duyarlılığını; D vitamini düzeyinin düşüklüğü, obezite, toksinler, EBV maruziyeti ve HLADRB1*15:01 geni gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerin birlikte etkilediğini göstermektedir. Aynı zamanda pediatrik yaş grubundaki çalışmalar da benzer etkenlerin MS duyarlılığını artırdığını ve çevresel faktörlerin etkisinin genetik faktörlerden daha fazla olabileceğini düşündürmektedir (1) .

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Bağıışıklık sisteminin humoral ve hücreşel basamaklarında ortaya çıkan patolojiler sonucunda aksonal demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve gri-beyaz cevherde inflamasyon tetiklenir. İyileşmede büyük rolü olan hastalık düzenleyici tedavi ajanlarının hedeflerinde bu inflamasyonun ürünleri bulunur (1) .

Demyelinizasyon tespit edilen çocukluk çağı başlangıçlı olgularda; MOG, aquaporin-4, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, voltaj kapılı potasyum kanalları ve glisin reseptörlerine karşı antikolar tespit edilmiştir. Aksogliaal bağlantının demiyelinizasyonu bulunan olgularda bozulmuş olabileceğini düşündüren bulgulara rastlanmıştır. Nörofasin, kontaklinler ve kontaklin gibi aksogliaal bağlantı bileşenleri demiyelinizasyonu bulunan olgularda BOS'ta yoğun miktarda tespit edilmiştir (7).

Lenfositler yüzey farklılaşma antijenlerine (CD) göre gruplanmaktadır. CD4 T lenfositlerin bozulmuş kan beyin bariyerini geçerek myelin yapısında bulunan antijenler ile karşılaşması ve interferon (IFN) gama, interlökin (IL) 17 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanması sonucu akson ve myelin yapısında immün aracılı reaksiyona bağılı hasarlanma ortaya çıkmaktadır (21,22).

Humoral kaynaklı ve hücreşel kaynaklı inflamasyonun yanı sıra mikroglia aktivasyonu MS patofizyolojisinde rol oynamaktadır. İnflamasyon sürecinde demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve gliotik yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu yanıt mekanizmaları sonucunda da nöronal hasar, oligodendrosit apoptozu ve kronik hastalık dejeneratif bulguları ortaya çıkar (21).

2.4. TANI KRİTERLERİ

MS tanısını netleştirmek radyolojik ve klinik kriterler ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle geçmişten bugüne çeşitli kriterler ile kesin tanı için bir sınır belirlenmeye çalışılmıştır. 2002 yılında MS ile ilgili araştırmaları düzenlemek ve kriterlerin belirlenmesi amacıyla Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG) kurulmuş, 2007'de pediatrik çağda görülen akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), nöromiyelitis optika, multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar için tanımlamalar yayımlanmıştır (23). Ardından 2013 ve 2017'de ilgili tanımlar yeniden düzenlenmiş ve hastalığın radyolojik ve

klirik özelliklerini tanımlayan kriterler belirlenmiştir (24). Tablo 1 ve Tablo 2 ile MS tanı kriterlerinin zaman içinde değişimi aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 1. MS Tanı Kriterlerinin Zaman İçinde Değişimi ve Güncel 2017 Tanı Kriterleri (22)

2007 IPMSSG	2010 Revize Mc Donald Kriterleri (25)	2013 IPMSSG	2017 Revize Mc Donald Kriterleri
Herhangi bir şart sağlanmalıdır.	Herhangi bir şart sağlanmalıdır.	Herhangi bir şart sağlanmalıdır.	2010 Mc Donald Kriterlerine ek olarak belirlenmiştir.
ADEM klinik özellikleri ile uyumlu bir atağın MS'in başlangıcı olarak kabul edilmemesi şartıyla;	Zamanda ve uzayda/mekanda olmak üzere ayrılan iki farklı yayılım için kriterler belirlenmiştir;	<ul style="list-style-type: none"> Birinci ve yeni semptomların geliştiği ikinci atak arasında en az 3 ay; diğer ataklar arasında en az 1 ay olması şartıyla ensefalopatinin eşlik etmediği farklı lokalizasyonları tutan 2 ve üzerinde klinik atak olması. 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik izole sendrom düşünülen vakalarda BOS izole oligoklonal bant + olması durumunda MS tanısı konulabilir. Ancak uzayda/mekanda yayılım için gerekli MRG bulgusu ve kliniğin de sağlanması gereklidir. Mevcut kliniği daha iyi açıklayan tanı olmamalıdır.
<ul style="list-style-type: none"> Merkezi sinir sisteminin tekrarlayıcı, farklı zaman dilimlerinde ve farklı lokalizasyonlarda lezyonlarla ortaya çıkan çoklu ataklarının olması 	<ul style="list-style-type: none"> Periventriküler, jukstakortikal, medulla spinalis ve infratentorial alandan en az bir tanesinde birden fazla lezyon olması 	<ul style="list-style-type: none"> 12 yaşından büyük başlangıcı ADEM kliniğinde olmayan vakaların tek bir klinik atak için 2010 Mc Donald kriterlerine uygun zamanda ve uzayda yayılım özellikleri göstermesi 	<ul style="list-style-type: none"> Uzayda/mekanda ve zamanda yayılım için aranan 2010 kriterlerinde semptomatik beyin sapı veya omurilik sendromu MRG bulgusu olarak kabul görmezken, semptomatik veya asemptomatik MRG lezyonlarının yayılımlar için esas alınabileceği belirlenmiştir.
<ul style="list-style-type: none"> 2001 Mc Donald MRG kriterleri ile uyumlu bir klinik olay ve yine zaman içinde kriterler ile ilişkili MRG değişikliklerinin olması 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrarlayan MRG'lerde izlenen T2 hiperintens lezyonların olması veya tek bir MRG de semptom oluşturmada da kontrast tutan bir lezyona kontrast tutmayan ikinci bir plağın eşlik etmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Başlangıçta ADEM kliniği olan vakaların 3 ay sonrasında ensefalopatinin eşlik etmediği ve MRG'de MS ile uyumlu yeni lezyonlarının olması 	<ul style="list-style-type: none"> Kortikal lezyonlara ek olarak jukstakortikal lezyonlar da MRG'de uzayda yayılım kriterleri arasına dahil edilebilir.
MS:Multipl Skleroz, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, IPMSSG: Uluslararası Pediatrik Multiple Skleroz Çalışma Grubu, ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit			

Tablo 2. IPMSSG 2012 Pediatrik MS Tanı Kriterleri (26)

<ul style="list-style-type: none"> Aralarında 30 günden daha fazla süre olan,ensefalopatinin eşlik etmediği ,inflamatuvar sürecin yol açtığı santral sinir sisteminin farklı lokalizasyonlarının etkilendiği en az 2 atak olması,
<ul style="list-style-type: none"> 2010 revize Mc Donald kriterlerine uygun şekilde uzayda/mekanda yayılımı olan MRG bulgularına zaman içinde değişime uyan yeni bir kontrast tutan veya tutmayan lezyon eklenmesi ve eş zamanlı ortaya çıkan ensefalopatinin eşlik etmediği MS atağının olması,
<ul style="list-style-type: none"> Şikayetlerin başlamasından en az 3 ay kadar sonra 2010 revize Mc Donald kriterlerine uygun şekilde uzayda/mekanda yayılımı olan MRG bulguları ile birlikteliği olan , ensefalopatinin eşlik etmediği bir klinik olayın ardından gelişen ADEM tablosunun olması,
<ul style="list-style-type: none"> ADEM kriterleri ile uyumsuz olan 2010 revize Mc Donald kriterlerine uygun şekilde uzayda/mekanda ve zamanda yayılımı olan MRG bulgularının eşlik ettiği ilk ve tek akut atak gelişmiş olması, (sadece 12 yaş üzerinde olan olgulara özgü kriterdir.)
Yukarıdaki maddelerden herhangi birinin bulunması halinde pediatrik başlangıçlı MS düşünülebilir.

2.5. AYIRICI TANI

2.5.1. Multifazik akut dissemine ensefalomyelit

Bazı vakalarda MS, ilk atak ADEM kliniği ile başlayabilir. Tekrarlayan ADEM ataklarının olması durumunda tanı MS yönünde farklılaşabilir veya multifazik ADEM düşünülebilir. İlk ataktan en az 3 ay sonra tekrarlayan ADEM ataklarının olması multifazik ADEM olarak adlandırılır. Tekrarlayan ataklarda ensefalopatinin eşlik etmemesi, mevcut tanı kriterlerine göre zamanda ve mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması durumunda MS tanısı ön planda düşünülmelidir (24).

2.5.2. Nöromyelitis optika (Devic Hastalığı)

Nöromyelitis optika hastalığı, optik nörit ve myelit varlığında akla gelmekteydi. Santral sinir sistemi tutulumunu anlatan ek bulguya ihtiyaç duyulmamaktaydı. 2015 yılında daha net ve daha kapsayıcı bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya tekrarlayan optik nörit durumu, tekrarlama ihtimali yüksek olan longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) dahil edilmiştir. LETM'de esas olarak 3 ve üzerinde vertebra boyunca lezyonların bulunması ve normal kranial MRG bulguları bekleneyeceği gibi area postrema sendromu, beyin sapı sendromu ve diensefalik sendrom gibi farklı klinik tutulumlar gözlenebilir (27,28). Ayrıca anti aquaporin 4 (anti-AQP4) seropozitifliği de önemli ve ayırıcı bir tanı kriteridir (24). MS gibi demyelinizan hastalıklardan ayırmada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (29).

Tedavi, atakların durdurulması ve uzun süreli atak sıklığının azaltılması için immunsupresyonun sağlanması şeklinde iki farklı kategoride değerlendirilmelidir. Çocuk yaş grubunda uygulanmış olan tedaviler incelendiğinde azatioprin, tekrarlanan intravenöz immünglobulin (IVIG) veya plazmaferez, rituksimab, siklofosamid, mikofenolat mofetil ve ofatumumab tedavisi ile karşılaşılacaktır (7).

2.5.3. Antimyelin oligodendrosit glikoprotein seropozitifliği

Optik nörit, kranial demyelinizan lezyonların eşlik ettiği ensefalit ve myelit tablosunun olduğu anti-MOG pozitifliğinin olduğu hastalık (MONEM), nöromyelitis optika spektrum bozukluklarından (NMSOD) daha geniş bir klinik fenotipe sahiptir (30).

Anti-MOG ve anti-AQP4 antikorları muhtemel farklı mekanizmalar ile hasarlanma oluştururlar. AQP4 antijenleri daha çok üncü ventrikülde, diensefalik alanlarda, dördüncü ventiküle bitişik dorsal beyin sapı alanlarında, periependimal sirküventriküler alanlarda bulunur. Gelişen inflamatuvar süreç sonucunda ortaya çıkan vazojenik ödem, belirtilen lokalizasyonlarda ve kortikospinal yol üzerinde genellikle büyük boyutlarda olan lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir (22,31,32).

Anti-MOG antikorunu myelin kılıfta bulunan glikoproteine karşı gelişir ve oligodendrosit mikrotübül yapısını etkiler (29).

NMOSD ve anti-MOG pozitifliği durumu arasında MRG tutulumu ve hastalık progresyonu arasında farklılıklar vardır. Anti-MOG pozitifliği durumunda; MRG'de ADEM benzeri bazal ganglion, talamus ve beyin sapında yer alan büyük lezyonlar bulunmasına rağmen iyileşmenin daha fazla olduğu, tekrarlayıcılığın daha düşük olduğu, daha iyi huylu bir hastalık süreci oluşmaktadır (33).

2.6. TÜMEFAKTİF MS

Tümeaktif MS'te ödem ve kitle etkisi oluşturabilen 2 cm'den daha büyük lezyonlar bulunur (34). Progresyon açısından diğere MS vakalarından daha farklıdır. Olgularda klinik olarak ani kötüleşmeler olabilmektedir (35). Buna ek olarak büyük boyutlarda lezyonların ortaya çıkabildiği diğere hastalıklar ile karışması nedeniyle tanı gecikmeler olabilmektedir (36). Tümeaktif lezyonlar birkaç farklı MS alt tipinde ortaya çıkmaktadır. Bunlar, Schilder hastalığı, Marburg akut MS ve Balo'nun konsantrik sklerozudur (37).

Nörolojik, sistemik ve radyolojik bulgulara göre ayrı tanıya yer alabilecek ön tanımlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Pediatrik MS Ayırıcı Tanısında Kırmızı Bayraklar (38)

• Nörolojik Bulgular Ve Ayırıcı Tanıda Yer Alan Ön Tanılar		• Sistemik Bulgular Ve Ayırıcı Tanıda Yer Alan Ön Tanılar		• MRG Bulguları ve Ayırıcı Tanıda Yer Alan Ön Tanılar	
Göz Bulguları	Üveit : Sarkoidoz ,Lenfoma,Behçet	Extrapiramidal Bulgular	NMDA reseptör ensefaliti, Wilson hastalığı, Aminoasit metabolizma bozuklukları,Organik asidemiler	Meningeal kontrastlanma	Kronik menenjit,Sarkoidoz, Lenfoma, Vaskülitler
	Retinopati : NCL,Mitokondrial hastalıklar,Susac Sendromu,Vaskülitler			Lezyonların eş zamanlı boyut artışı	Lenfoma, Vaskülit, Sarkoidoz
	Monoseptomatik optik nörit : NMO, İskemik optik nörit, Leber Herediter Optik Nörit			Noktasal parankimal tutulum	Sarkoidoz, Vaskülit
	Düzgün sınırlı halka şeklinde yayılım	Beyin absesi (39), Glioblastom, Metastaz			
Akciğer Tutulumu	Wegener Granülomatozis ,Lenfoid Granülomatozis ,Sarkoidoz	Hipotalamik Semptomlar	NMO, Sarkoidoz, histiyositozis	Kanama , İskemi, Tromboz	Behçet hastalığı, Vaskülit, APS, Kronik Menenjit, Antikardiyolipin Antikor Sendromu, Vaskülit, Hipertansif İskemik Hastalık, CADASIL, Susac Sendromu, Moyamoya hastalığı, Vaskülit
Hematolojik Tutulum	Vit B12 ve Bakır Eksikliği ,APS, TTP, HLH ,Wilson Hastalığı, Paraneoplastik Sendromlar	İlerleyici Ataksi	SCA, Paraneoplastik sendromlar	Anterior temporal ve inferior frontal bölge tutulumu	CADASIL
				Simetrik Dağılımlı Lezyonlar	Lökodistrofi
				Asimetrik Beyaz Cevher Tutulumu	İnfarkt, Lenfoma, İleri Evre lenfoma
				Beyin Sapı ve Serebellumda Baskın Lezyonlar	Santral Pontin Myelinozis , İnfarkt, NMO, Pontin Glioma, Behçet hastalığı
				Periferi Korunmuş Korpus Kallosum Lezyonları	Susac Sendromu
				Spinal Kord Arka Kolonlarda Yaygın Tutulum	B12 vitamin eksikliği, Bakır eksikliği, Paraneoplastik Sendromlar
Böbrek Tutulumu	Fabry, SLE, vaskülitler	İşitme Kaybı	Susac Sendromu, Vertebrobasiler infarkt	Beyin Sapı Bölgesel Atrofisi	Behçet Hastalığı
				Amigdala Hipokampus Atrofisi	Hiperhomosistinüri
Diabetes İnsipitus	NMO, Histiyositozis, Sarkoidoz	İlerleyici Piramidal sistem bulguları	HSP, İntrakranial kitle	Dentat Çekideklerde T2 Hiperintensite	Serebrotendinöz Ksantomatozis
				Dış Kapsülde, İnsular Bölgede U Lifleri	CADASIL
				Bazal Ganglion, Talamus, Hipotalamus Tutulumu	ADEM, Behçet hastalığı, Susac Sendromu, NMDA reseptör ensefaliti

Kardiyak Tutulum	Multipl serebral infarkt ,endokardit veya sağ/sol şant kaynaklı abse	Periferik Sinir Sistemi Tutulumu	B12 eksikliği, Lyme, Adrenolökodistrofi, Metakromatik Lökodistrofi	Pulvinarın T1 Hipointensitesi	Fabry hastalığı, Hepatik Ensefalopati
Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	Histiyositozis,SLE, Lyme ,Serebrotendinöz Ksantomatozis	Myelopati	Chiari 1 malformasyonu, HTLV-1 enfeksiyonu, Kord basısı, B12 veya bakır eksikliği, Radyasyon myelopatisi	Hidrosefali	Sarkoidoz, Kronik Menenjit,Lenfoma, CADASIL
Cilt-Mukoza Tutulumu	APS, SLE, T hücreli lenfoma, Lyme, Fabry, Behçet Hastalığı	Beyin Sapi Sendromu	NMO, Pontin gliom, Kavernoma, Vertebrobasiler infarkt		
Gastrointestinal Sistem Tutulumu	Çölyak hastalığı , Malabsorbsiyona sekonder B12 ve bakır eksikliği.	Kranial Nöropati	Sarkoidoz, Lyme , Alexander hastalığı, Mitokondrial hastalıklar (örneğin mitofusin-ilişkili nöropati ve NARP)		
NMDA: N-metil-D-aspartat, SCA: spinoserebellar ataksi, HSP: herediter spastik parapleji, NMO: nöromyelitis optika, HTLV-1: human T-lenfotropik virüs tip 1, NARP: nöropati ataksi ve retinitis pigmentosa.NCL: nöronal seroid lipofuksinozis, SLE: sistemik lupus eritematozus, TTP: trombotik trombositopenik purpura, HLH: hemofagositik lenfohistiyositozis; APS: antifosfolipid sendromu, BT: bilgisayar tomografi, CADASIL: serebral otozomal dominant arteriopati ,subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati , ADEM: akut diseminan ensefalomyelit					

2.7. TEDAVİ

Multipl skleroz tedavisinde birkaç farklı hedef belirlenebilir. Öncelikle akut atak döneminin tedavisi; ardından da tekrarlayan süreçte inflamasyonun baskılanması, MR lezyon yükünün azaltılması, nüks sıklığının azaltılması temel hedefler olarak sıralanabilir. Birinci hedefe yönelik olarak metilprednizolon tedavisi uygulanmaktadır. 3-5 gün süreyle 20-30 mg/kg/gün maksimum 1000mg/gün şeklinde infüzyonlar yapılmaktadır. Diğer tedavi hedeflerine yönelik olarak hastalık modifiye edici ilaçlar (DMD) kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların bir kısmı cilt altı enjekte edilebilmekte, bir kısmı da damar içi infüzyon şeklinde veya oral uygulanabilmektedir. (1).

Pek çok hastalık modifiye edici ilaç için çocukluk çağında kullanım onayı henüz alınamamıştır. İlk basamak tedavide IFN-β-1a, IFN-β-1b ve glatiramer asetat bulunur. Tedavi ile MR daki lezyon yükünün ve tekrarlayan atak sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Yaklaşık üçte bir oranda fayda sağlandığı gösterilmiştir (7). Yan etki olarak transaminaz değerleri yükselebilir. Başlangıçta ayda bir kez daha sonra üç ayda bir kez tam kan sayımı

ve transaminaz tetkiklerinin izlemde yapılması gerekmektedir. Yıllık olarak da tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir (7).

IFN ve glatiramer asetat ile tedavi edilen hastalarda tedavi uyumu olsa dahi sık relaps ile karşılaşılabilir. Bu durumda Siklofosfamid, azatioprin, metotreksat, mitoksantron ve rituksimab, natalizumab gibi ilaçların kullanımı gündeme gelmektedir. Natalizumabın pediatrik yaş gurubunda kullanımına yönelik çalışmalar giderek artış göstermektedir (7).

Oral kullanımı olan ilaçlardan fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat yetişkin yaş grubunda onay almış ve kullanılmaktadır (7). Çocuk çağı başlangıçlı MS tedavisinde DMD grubundan Fingolimod, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayına sahiptir. IFN- β -1a ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çift kör çalışma yapılmıştır. Çalışmaya göre yıllık relaps oranının %82 azalmış olduğu bulunmuştur (1).

T.Chitnis ve arkadaşlarının (8) yapmış olduğu çalışmada 26 farklı ülkeden 215 farklı olgunun verileri taranmıştır. Bu olgulardan 107'sine fingolimod tedavisi , 108'ine de IFN- β -1a tedavisi uygulanmıştır. Çalışma 188 olgu ile tamamlanmıştır. Fingolimod uygulananlardan 8 hasta, IFN- β -1a uygulananlardan 26 hasta deneme sürecini erken sonlandırmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre fingolimod 2 yıllık süre içinde IFN- β -1a 'ya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az MRG lezyon yüküne ,relaps sıklığına sahip bulunmuştur. Ancak ciddi yan etki gelişme riski fingolimod için daha fazla bulunmuştur. Bahsi geçen yan etkiler; lökopeni, enfeksiyon, aritmi, konvülsiyon, otommün üveit, mesane spazmı, dispepsi, yüksek alanin aminotransferaz (ALT) ve γ -glutamil transferaz (GGT) düzeyi, artralji, bağırsak nekrozu şeklindedir. IFN- β -1a ile ortaya çıkan ciddi yan etkiler ise; gastroözofageal reflü, baş ağrısı, baş dönmesi, optik nörit, duyu kaybı, supraventriküler taşikardi, üveit şeklinde tespit edilmiştir (8).

Pediatrik yaş grubu MS hastalarında başlangıçta enjeksiyon ile uygulanan birinci basamak tedavi edici ajanlar kullanılmaktadır. Ancak hastalık modifiye edici ilaçların kullanımına sıklıkla 18 yaşından önce geçiş ihtiyacı oluşmaktadır. M.Krysko ve arkadaşlarının (40) yapmış olduğu kohort çalışmasında hastaların %30'unun 18 yaş altında enjekte edilebilir ajanlardan diğer tedavi seçeneklerine geçişinin olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada ilaç yan etkileri de kıyaslanmıştır. Diğer ilaçlara göre dimetil fumarat kullanımı sırasında daha fazla yan etki ortaya çıktığı belirtilmiştir. Çoğunlukla gastrointestinal

sistem yan etkisi ve döküntüye rastlanmıştır. Diğer ilaçlar ve yan etkileri sırasıyla natalizumab tedavisi ile baş ağrısı ve gastrointestinal sistem semptomları, rituksimab kullanımında döküntü ve hipotansiyon şeklindedir. Fingolimod tedavisi altında takip edilen olgulardan bir tanesinde aritmi geliştiği kaydedilmiş, daclizumab tedavisi alan bir olguda da karaciğer fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (40).

Uygulanmakta olan hastalık modifiye edici ajanların büyüme gelişme ve puberteye etkisi tespit edilmemiştir. Ancak hastaların yaklaşık 6 aylık periyotlarla MS açısından izlemlerinin yapılması sırasında büyüme gelişme ve puberte evreleri açısından da izlenmesi önerilmektedir (41). Tedavi ajanlarının yan etkileri ve izlem parametreleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4).

Kronik hastalığın getirdiği depresif duygu durum, yorgunluk, uyku düzeninde ve uyku hijyeninde bozulma gibi farmakolojik tedavinin tam anlamıyla yeterli olmadığı durumlar da bilişsel davranışçı terapiler ile desteklenmelidir (1).

Tablo 4. Tedavide Kullanılan İlaçların Yan Etkileri ve İzlem Parametreleri (42)

Tedavi Ajanı	Yan Etki	İzlem Parametreleri
<ul style="list-style-type: none"> IFN-β-1a 	<ul style="list-style-type: none"> -Enjeksiyona bağlı yan etki, -Grip-nezle benzeri semptomlar(flu-like) rinit, baş ağrısı -Transaminaz yüksekliği, -Depresyon 	<ul style="list-style-type: none"> -Periyodik tam kan sayımı, transaminaz ve tirodi sitümülün hormon (TSH) değerlerinin takibi
<ul style="list-style-type: none"> Glatiramer Asetat 	<ul style="list-style-type: none"> -Enjeksiyona bağlı yan etki 	
<ul style="list-style-type: none"> Dimetil Fumarat 	<ul style="list-style-type: none"> -Lökopeni, lenfopeni -Anjiödem -Karın ağrısı, ishal 	<ul style="list-style-type: none"> -Periyodik tam kan sayımı ve transaminaz takibi, -Uzun süreli lenfosit sayısı 500/ mm^3 altında seyretmesi halinde tedavinin kesilmesi
<ul style="list-style-type: none"> Teriflunamid 	<ul style="list-style-type: none"> -Yüksek alanin aminotransferaz düzeyi, -Lenfopeni, -İshal, karın ağrısı, kızarma, -Parestazi -Tansiyon yüksekliği -Teratojenite 	<ul style="list-style-type: none"> -Periyodik transaminaz değerlerin takibi ilk 6 ayda normalin 3 katı yükseklik olması halinde tedavinin kesilmesi, -Periyodik tam kan sayımı takibi, pansitopeni halinde tedavinin kesilmesi -Tedavi başlangıcında gebeliğin dışlanması, -Tansiyon takipleri
<ul style="list-style-type: none"> Fingolimod (43) 	<ul style="list-style-type: none"> -AV blok, ani ölüm, geçici bradikardi, -Lenfopeni, artmış enfeksiyon riski - Transaminaz yükseklikleri - Nadir maküla ödemi - Artmış bazal hücreli karsinom oran- Nadir PRESS ve hipertansif nefropati -VZV, HSV, cryptococcus teratojeniteye bağlı ölümler -Nadir progresif multifokal lökoensefalopati (PML) 	<ul style="list-style-type: none"> -Periyodik olarak tam kan sayımı ve transaminaz takipleri, -PR mesafesi takibi için ilk dozda en az 6 saat süreyle EKG takibi, -Başlangıçta ve takibinde 3 ayda 1 göz muayenesi, -VZV açısından serolojik değerlendirme, gerekliyse aşılama, -Tansiyon takipleri -Periyodik cilt muayeneleri

• Alemtuzumab	-İnfüzyon reaksiyonları -Lenfopeni, -Sekonder otoimmünite (tiroid patolojileri, nefropati) -Başta CMV, HSV olmak üzere artmış enfeksiyon riski -Artmış malignite oranları	-İnfüzyon sırasında allerji açısından yakın izlemi -Başlangıç cilt muayenesinin yapılması, -HSV ,PCP profilaksisi uygulanması, -Periyodik tam kan sayımı, TSH, kreatinin, ürik asit değerlerinin takipleri, -Serolojik değerlendirme, gerekiyise aşılarnın yapılması,
• Ocrelizumab (44,45)	-İnfüzyon ilişkili reaksiyon -Nazofarenjit -Artmış akciğer enfeksiyonu , üriner sistem enfeksiyonu riski, -Oral herpes enfeksiyonu	-İnfüzyon sırasında allerji açısından yakın izlemi -Hepatit serolojinin ve VZV serolojisinin değerlendirilmesi, gerekiyise aşılarnın yapılması -CD19 düzey 3 ayda 1 izlemi -Standart kanser taramalarının yapılması
• Natalizumab (46)	-Yorgunluk,halsizlik, -Allerjik reaksiyon, -Artmış enfeksiyon riski -Hepatotoksisite, -PML	-Başlangıçta JC virüs pozitifliğinin değerlendirilmesi ve 6 aydan uzun olmamak kaydıyla izlemi, -Canlı aşı sorgulaması , gerekiyise aşı uygulanması, -Periyodik tam kan sayımı,transaminaz değerlerinin takibi
• Rituximab	-İnfüzyon reaksiyonları, -Artmış enfeksiyon riski	-Canlı aşı sorgulaması , gerekiyise aşı uygulanması, -CD19 düzey 3 ayda 1 izlemi ve tekrarlanacak dozların zamanlamasının belirlenmesi, -Başlangıçta JC virüs pozitifliği değerlendirilmesi.
• Ofatumumab (47)	-Enjeksiyona bağlı yan etkiler -Nazofarenjit -Artmış solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu riski	
VZV: varicells zoster virüs,HSV: herpes simplex virüs, JCV: john cunningham virüs CD19: B lenfosit alt grubu ,PRESS: posterior reversibl ensefalopati sendromu		

2.8. PROGNOZ

Çocukluk çağı başlangıçlı MS olgularında çok yüksek oranlarda (yaklaşık % 95) tekrarlayan ve takibinde gerileyen bir hastalık seyri söz konusudur. Bu durum tekrarlayan ve gerileyen MS (RRMS) olarak ifade edilmektedir. Bu sebeple ataklar ile ortaya çıkan semptomların iyileşme sürecine gerçekleşmeden yeni ataklar ortaya çıkması veya hastanın mevcut durumun ağırlaşması beklenen bir durum değildir. Bahsi geçen şekilde bir ilerleyici süreç ortaya çıkarsa ayırıcı tanı mutlaka gözden geçirilmelidir (48).

Pediyatrik başlangıçlı MS olgularında prognozu etkileyen birkaç farklı risk faktöründen söz edilmektedir. Bunların başında ataklar arasında geçen süre gelmektedir. 1 yıldan kısa süre ile atakların tekrarlanması kötü prognostiktir. Ayrıca ilk atakta tam iyileşmenin sağlanamaması ve beyin sapı tutulumunun olması da prognoz açısından olumsuz faktörler arasında sayılmaktadır (49).

Erişkin başlangıçlı MS olgularında pediatrik yaş grubuna oranla daha fazla olmak üzere (%15) ilerleyici bir hastalık seyri söz konusudur. Bu durum ise tekrarlayan ve ilerleyen MS (RPMS) olarak ifade edilmektedir. Hastalık nöksleri erken yaş grubunda daha fazla gözlenirken çocukluk çağında dahi yaşın artmasıyla nöks oranı azalmaktadır (7). Erken yaşlarda tanı alan hastalarda, erişkin yaş başlangıçlı olan olgulara kıyasla daha erken dönemde yeti yitimi ortaya çıkmaktadır (1).

Elde edilen çalışma sonuçlarına göre pediatrik yaş grubunda MS , hastalık sürecinin başlangıcında sık ve şiddetli relapslarla seyreder (50). Başlangıçtan yaklaşık 5 yıl kadar erişkin yaşa göre daha yüksek oranlarda ortaya çıkmaktadır. Atak sonrasında iyileşme oranları daha iyi olsa da erken yaşta hastalık sürecinin başlamış olması nedeniyle ,EDSS (Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği) değerinin yükselmesinin ,erişkin yaş başlangıçlı olgulara kıyasla 7 yıl kadar daha erken gerçekleşebileceği gösterilmiştir (48).

Olguların yaklaşık %90'ında ilk 5 yıl içinde fiziksel engellilik beklenmemektedir (51). Ancak geriye kalan % 10'luk grupta tekerlekli sandalye kullanımına varacak kadar fiziksel engellilik gelişimi riski ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık 3 veya 5 yıl içinde ayaktan destek ihtiyacı veya önemli ölçüde hareket bozukluğu gelişebileceği çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir (52).

Kognitif açıdan ortaya çıkabilecek sekeller ise bedensel sekellerden daha erken yaşta kendini göstermektedir. Bu durum büyük oranda adölesan yaş grubunda ortaya çıkan hızlı nörokognitif gelişimin duraksamasına bağlanmaktadır (53).

Prognozun tedavi yaklaşımlarının farklı olduğu olgularda aynı olmayacağı öngörülebilir. Birinci basamak tedavi ajanları nöks oranını %30-40 oranında azaltmaktadır (54).

Genetik, çevresel çoklu nedenlerle hastalar arasında nöks oranları farklılıklar gösterecektir. Nüks oranı tanı anında net bir şekilde tahmin edilebilir olmadığından genel yaklaşım olarak atak tedavisinin ardından birinci basamak hastalık modifiye edici tedavi ajanlarının başlanması tavsiye edilmektedir (54,55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM VE PARAMETRE ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada Ocak 2015-Aralık 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi'ne başvuran multipl skleroz tanısı almış 54 olgunun dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri hastane veri tabanındaki kayıtların incelenmesi ile elde edilmiştir.

Tanı klinik bulgular, radyolojik ve BOS bulguları ile konulmuştur. Uygun tarih aralığında başlangıç yaşı 18 ve altında olan olgular dahil edilmiştir. Tanı anı klinik bulgularının, laboratuvar sonuçlarının ve radyolojik görüntülemelerinin kaydedilmesinin ardından hastanın poliklinik takiplerinde kaydedilmiş olan bilgileri, almakta olduğu tedavisi, ilaç yan etkileri, kontrol radyolojik görüntülemeleri ve süreçte devam eden atakları da incelenmiştir. Radyolojik görüntülemeler 1.5 Tesla MR (Philips, Gyroscan, Best, Hollanda ve Siemens Aera, Erlangen, Almanya) cihazları ile elde edilmiştir. Kranial MRG protokolü, aksiyal T2A, aksiyal flair, aksiyal T1A, MRP (multiplaner rekonstrüksiyon), MTC (manyetizasyon tranfer kontrast) ve MTC kontrastlı sekans görüntülerini kapsamaktadır. Spinal inceleme servikal, torakal ve lomber bölgeye yönelik olup; sagittal T1A, sagittal T2A, aksial T1A, aksial T2A, kontrastlı sagittal T1A, kontrastlı aksial T1A sekanslarını içermektedir. Radyolojik görüntülemelerden MRG plak sayısı, plak lokalizasyonları kaydedilmiştir. Poliklinik izlemlerinde MRG takibi kontrol MRG'de regresyon, stabil bulgular ve progresyon şeklinde sınıflandırılmıştır. Başlangıç yaşının 12

yaş altında olması, 12 yaş üzerinde olması; D vitamini düzeyi, tedavi ajanlarının prognozla ilişkisi değerlendirilmiştir. Prognoz açısından iki farklı parametre kullanılmıştır. Bunlarda biri toplam atak sayısı iken bir diğeri EDSS değişimidir. EDSS değişimi skorda düşme, stabil kalma ve artma şeklinde sınıflandırılmıştır. Ayrıca başvuruda EDSS puanı 0-2 arasında olan ve 3 ve üzerinde olan şekilde prognoz açısından gruplama yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla elektronik ortama yüklendi. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum), ortalama ve yüzde olarak sunulmuştur. Çalışmadaki verilerin dağılımı Shapiro-Wilk's test istatistiği, histogram, q-q grafiği ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası (iki grup) karşılaştırmalar nicel değişkenler için parametrik varsayımlar sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-Kare analizi ile ve Fisher'in Keskin Testi (dağılımdan ötürü Fisher-Freeman-Halton Exact Test) değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü olarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Erciyes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.04.2021 tarihinde düzenlenen toplantısında çalışma için 2021/290 karar numarası ile onay verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 54 olgunun %68.5'i kız %31.4 'ü erkekti (Tablo 5). Olgular yaşa göre gruplandırıldığında %25.9'u 12 yaş altında iken %74 'ü 12 yaş üstündeydi (Tablo 6). Ortalama başlangıç yaşı 13.3' idi. (medyan \pm SD :3.06) Cinsiyet ile yaş grubu dağılımı tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 5. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kız	37	68.5185
Erkek	17	31.4815

Tablo 6. Yaş grubu dağılımı

Yaş	n	%
0 ile 11 yaş arası	14	25.9259
12 ve üzeri yaş	40	74.0741

4.2. BAŞVURU KLİNİĞİ

Çalışmada başvuru kliniği ; ensefalopatinin eşlik etmediği demyelinizan bulguları içeren MS kliniğinde, ADEM kliniğinde (multifazik veya değil) ve optik nöritin eşlik edip

etmeme durumuna göre sınıflandırılmıştır. %98.1 olguda başlangıç MS kliniğinde değerlendirilmiştir. %1,85 olguda ADEM kliniğinde başvuru gerçekleşmiştir. Multifazik ADEM kliniğinde değerlendirilen olgu olmamıştır (Tablo 7).

54 olgudan 10 adet olguda (%18.8) optik nöritin başlangıç kliniğine eşlik ettiği tespit edilmiştir. 3 olguda bilateral 7 olguda unilateral optik nörit tespit edilmiştir (Tablo 8).

Çalışmaya dahil edilen 54 olgunun taranması sonucunda 11 olgunun P100 latans verilerine ulaşılmıştır. Bu olgulardan 8'inde (%72.7) latans uzamış olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Başvuru kliniği dağılımı

ADEM	n	%
ADEM Kliniğinde	1	1,8519
ADEM Kliniğinde Değil	53	98.1481
MS	n	%
MS Kliniğinde	53	98.1481
MS Kliniğinde Değil	1	1.8519

Tablo 8. Optik nörit bulguları ve P100 latans dağılımı

Optik Nörit	n	%
Var	10	18.5185
Yok	44	81.4815
Unilateral	n	%
Var	7	12.963
Yok	47	87.0370
Bilateral	n	%
Var	3	5.5556
Yok	51	94.4444
P100 Latansi	n	%
Normal	3	27.2727
Latans Uzamış	8	72.7273

Başvuruda bakılan fizik muayene bulgularından ateş, yaşa göre tansiyon ve nabız değerleri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda normal sınırlar dışında bulguya rastlanmamıştır (Tablo 9).

Genel sistemik muayene notları kaydedilen olgulardan hiçbirinde solunum sistemi, kardiyovasküler sistem , gastrointestinal sistem bulgularına rastlanmamıştır. Nörolojik muayenede %98.1 olguda patolojik bulgulara rastlanmıştır. %37 olguda duyu muayenesinde, % 31.4 olguda motor bulgularda, %22.2 olguda serebellar sistem muayenesinde patolojik bulgulara rastlanmıştır (Tablo 10).

Tablo 9. Başvuruda vital bulgular

Değişken	n	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	%25	%75
Ateş	49	36.402	0.4121	36.4	36	36.75
Nabız	49	87.2857	10.2246	86	78	93.5
Tansiyon	49	102.8571	10.6066	100	90	110
S.sapma :standart sapma						

Tablo 10. Başvuruda başlıca fizik muayene bulguları

Nörolojik Sistem	n	%
Bulgu Var	53	98.1481
Bulgu Yok	1	1.8519
Motor Sistem	n	%
Bulgu Var	17	31.4815
Bulgu Yok	37	68.5185
Duyusal Sistem	n	%
Bulgu Var	20	37.037
Bulgu Yok	34	62.963
Serebellar Sistem	n	%
Bulgu Var	12	22.2222
Bulgu Yok	42	77.7778
Piramidal Sistem	n	%
Bulgu Var	11	20.3704
Bulgu Yok	43	79.6296

4.3. RİSK FAKTÖRÜ

Multipl skleroz, ortaya çıkışı multifaktöriyel olarak değerlendirilen bir hastalıktır. Birkaç risk faktörünün hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan öne çıkan hastalık başlangıcı öncesi geçirilmiş enfeksiyon öyküsüdür. Bu çalışmada aşı, enfeksiyon, travma, ameliyat öyküsü sorgulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan hiçbirinde hastalık başlangıcı öncesi yakın zamanda aşı öyküsü veya ameliyat öyküsü yoktu. 54 olgudan 4'ünde (7.4) geçirilmiş minör travma öyküsünün mevcut olduğu saptandı. Yine 54 olgudan 4'ünde (%7.4) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü (üst solunum yolu enfeksiyonu) vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Öyküde Muhtemel Risk Faktörü

Aşı Öyküsü	n	%
Yok	54	100
Travma Öyküsü	n	%
Var	4	7.4074
Yok	50	92.5926
Enfeksiyon Öyküsü	n	%
Var	4	7.4074
Yok	50	92.5926
Ameliyat Öyküsü	n	%
Yok	54	100

4.4. SEMPTOMATOLOJİ

Çalışmada hastalık başlangıcındaki semptomlar güçsüzlük, parestezi, diplopi, baş dönmesi, idrar inkontinansı (mesane problemi) , dizartri ve bellek bozukluğu şeklinde sınıflandırılmıştır. Olgulardan başlangıçta güçsüzlük şikayeti olanlar %25.9'luk kısmı oluşturmaktadır. Parastezi ve diplopi değerlendirilen parametreler arasında başlangıçta saptanan bulgular arasında en yüksek yüzelere sahip bulunmuştur. Sırasıyla parestezi %37 olguda , diplopi % 40.7 olguda tespit edilmiştir. Baş dönmesi %25.9 olguda, dizartri

%7 olguda, bellek bozukluğu %3.7 olguda tespit edilirken idrar inkontinansı çalışmaya dahil edilen yalnızca 1 olguda (%1.85) tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Başvuru anında bulunan semptomların dağılımı

Güçsüzlük	n	%
Var	14	25.9259
Yok	40	74.0741
Parestezi	n	%
Var	20	37.037
Yok	34	62.963
Diplopi	n	%
Var	22	40.7407
Yok	32	59.2593
Baş Dönmesi	n	%
Var	14	25.9259
Yok	40	74.0741
Mesane Problemi	n	%
Var	1	1.8519
Yok	53	98.1481
Dizartri	n	%
Var	4	7.4074
Yok	50	92.5926
Bellek Bozukluğu	n	%
Var	2	3.7037
Yok	52	96.2963

4.5.LABORATUVAR VE RADYOLOJİ

Laboratuvar bulguları arasında biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, AST , ALT, total protein, albümin, akut faz reaktanı olarak serum reaktif protein (CRP) , vitamin D düzeyi, B12 düzeyi, tiroid fonksiyon testlerinden tiroid stimulan hormon (TSH), T4

düzeııı kaydedilmiştir. Aşağıdaki tabloda değerlerin analizi belirtilmiştir (Tablo 13). Kan üre azotu (BUN), kreatinin, AST , ALT, total protein, albümin ve CRP değerleri ortalamaları normal sınırlar içerisinde sonuçlanmıştır. D vitamini düzeyi ortalaması 16.4 ng/mL olarak D vitamini eksikliği sınırları içerisinde sonuçlanmıştır.

Tablo 13. Başvuru anındaki biyokimyasal değerlerin analizi

Değişken	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	%25	%75
BUN	12.4271	9.3728	10.25	8.375	14.775
Kreatinin	0.5992	0.1262	0.605	0.5025	0.6775
AST	21.5565	8.7112	19.5	16	25.25
ALT	18.2565	14.4859	13	10	19
Total Protein	7.2858	0.3903	7.3	7.0625	7.5825
Albumin	4.6965	0.3872	4.755	4.5	4.9
CRP	2.5444	6.0912	0.7	0.2925	2.575
TSH	2.2658	1.6495	1.933	0.95	3.15
T4	1.2124	0.1864	1.2	1.0975	1.35
Vitamin D3	16.4362	13.0038	13	8.75	20.25
Vitamin B12	328.1229	157.0836	279	218	415
S.sapma :standart sapma					

D vitamini düzeyi açısından olgular 20 ng/mL'nin altında olan ve 20 ng/mL 'nin üzerine olanlar olarak iki ayrı gruba dahil edilmişlerdir (Tablo 14). 34 olguda D vitamini düzeyi sonuçlarına ulaşılabılmıştır. 25 olguda başvuru anında (%73.52) D vitamini eksikliği tespit edilmiştir.

Tablo 14. Olguların D vitamini düzeyine göre dağılımı

D vitamini düzeyi	n	%
0 ve 19 Arası	25	73.5294
20 ve Yukarısı	9	26.4706

Tam kan sayımında beyaz küre sayısı(WBC) , lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin değeri , platelet sayısı , ortalama platelet hacmi (MPV),

ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve sedim değeri kaydedilmiştir Aşağıdaki tabloda değerler belirtilmiştir (Tablo 15).

Ortalama beyaz küre sayısı 9.173 ($10^3/\mu\text{L}$) ,ortalama hemoglobin değeri 13.6 (g/dL), ortalama platelet sayısı 307.69 ($10^3/\mu\text{L}$) şeklinde sonuçlanmıştır.

Ortalama nötrofil lenfosit oranı 2.75 , ortalama MPV değeri 9.99 (fL), ortalama sedim değeri 10.42 (mm/sa) olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 15. Olguların tam kan sayımı değerlerinin analizi

Değişken	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	%25	%75
WBC	9173.619	4562.1488	8270	6527.5	10170
Nötrofil Sayısı	5168.2927	2531.2081	4790	3255	6955
Lenfosit Sayısı	2433.026	981.7758	2325	1905	2902.5
Nötrofil Lenfosit Oranı	2.7523	3.632	1.75	1.3275	2.825
Hemoglobin Değeri	13.6786	1.1786	13.65	12.875	14.2
MCV Değeri	81.6569	13.3005	83.8	79.7	87.3
RDW Değeri	13.1564	0.8104	13	12.5	13.6
Platelet Sayısı	307690.4762	53296.4503	311000	256750	344000
MPV Değeri	9.9921	1.0599	9.8	9.175	10.7
Sedim	10.4211	15.1779	4	3	10

S.sapma :standart sapma, WBC: beyaz küre sayısı RDW: eritrosit dağılım genişliği, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama platelet hacmi

Serolojik testler arasında otoimmünite belirteci olarak serum antinükleer antikor (ANA) pozitifliği , ayırıcı tanı açısından antiborrelia immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) pozitifliği kaydedilmiştir. 54 olgudan 43'ünde ANA sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu olgulardan %55.8'inde ANA pozitif sonuçlanmıştır. Sonuçlar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Olguların ANA pozitifliğine göre dağılımı

ANA Pozitifliği	n	%
Pozitif	24	55.814
Negatif	19	44.186

Antiborrelia antikor sonuçlarına ulaşılan olgulardan (44 olgu) tamamında IgG negatif sonuçlanmıştır. Antiborrelia IgM sonuçlarına ulaşılabilen 42 olgudan 4'ünde (% 9.5) pozitiflik saptanmıştır (Tablo 17). Pozitif sonucu olan olgulardan birinde IgM zayıf pozitif saptanmıştır. İki olguda Western Blot testi çalışılmış ve negatif sonuçlanmıştır. Olguların klinik bulguları Lyme ile uyumlu şekilde seyretmeyip çapraz reaksiyon olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 17. Olguların borrelia serolojisine göre dağılımı

Antiborrelia IgM	n	%
Pozitif	4	9.5238
Negatif	38	90.4762
Antiborrelia IgG	n	%
Negatif	44	100

BOS bulgularından BOS biyokimyasında glukoz, protein, klor değerleri, BOS 'ta hücre sayımında WBC, nötrofil ve lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı kaydedilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. BOS bulgularının biyokimyasal ,serolojik durumu ve hücre sayımı sonuçları

Değişken	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	%25	%75
BOS WBC	9.2973	15.3747	4	3	11
BOS Nötrofil	0.6944	1.3695	0	0	1
BOS Lenfosit	8.7297	15.3924	4	2	10.5
BOS Nötrofil Lenfosit Oranı	0.1746	0.3347	0	0	0.125
BOS Glukoz	60.0455	7.3578	58	54.25	64.75
BOS Protein	29.9711	12.8872	27.1	21.95	32.8
BOS Klor	123.0714	6.3645	125	121.75	127
BOS IgG İndeksi	1.0305	0.6519	0.76	0.63	1.015
S.Sapma : standart sapma, WBC: beyaz küre sayısı, IgG: immünglobulin G					

Bakteriyolojik laboratuvar parametresi olarak BOS kültüründe üreme olup olmaması çalışmaya dahil edilen olgularda taranmıştır. BOS kültürü sonucuna ulaşılabilen 40 olgudan 3 'ünde (%7.5) üreme tespit edilmiştir. Sonuçlar bulaş olarak değerlendirilmiştir.

BOS bulgularından multipl skleroz tanısı ile ilişkilendirilen oligoklonal bant pozitifliği ve IgG indeksi değerleri kaydedilmiştir. IgG indeksi ortalama değeri 1.03 olarak sonuçlanmıştır.

54 olgunun 44 tanesinde oligoklonal bant sonuçlarına ulaşılmıştır. 36 olgunun MS tanısı ile uyumlu tip2-tip3 pozitifliği tespit edilmiştir.(%66.6) 8 olgunun (% 14.8) sonucu negatiftir (Tablo 26) .

Ayırıcı tanı açısından anti-MOG ve anti-AQP4 otoantikörleri de çalışılmıştır. 54 olgudan 27'sinde çalışılan anti-MOG ve anti-AQP4 otoantikörleri testi tamamında negatif sonuçlanmıştır.

Ayrıca BOS sitolojisi çalışılan olguların da kayıtları incelenmiştir. 54 olgudan 10'unda BOS sitolojisi çalışılmıştır. Tamamında class 1 sonuç elde edilmiştir.

Radyolojik bulgulardan MRG'de plak sayısı ve tutulum lokalizasyonu bilgileri kaydedilmiştir. İlk MRG değerlendirmesinde olguların en yüksek yüzde ile %36'sında 6-10 plak tespit edilmiştir. Diğer olguların %28'inde 1-5 arası sayıda ve 11-15 arası sayıda demyelinizan plakları tespit edilmiştir. 15'ten fazla sayıda plak tespit edilen olgular ise %8'lik dilimi oluşturmuştur (Tablo 19). Lokalizasyon periventriküler, korpus kallozum tutulumu, jukstakortikal tutulum, temporal lob tutulumu , beyin sapı tutulumu, serebellum tutulumu, spinal kord tutulumu , optik sinir tutulumu şeklinde sınıflandırılmıştır. En sık lezyon saptanan alan olguların %83.3'ünde tutulum olduğu saptanan periventriküler alan olmuştur. İkinci sırada %74'lük oranla lezyon tespit edilen jukstakortikal alan gelmektedir (Tablo 20).

Başlangıçta ve son izlemdeki MRG bulguları yukarıda belirtildiği gibi kaydedilmişken izlemlerdeki MRG bulguları , bulgularda regresyon, stabil bulgular ve bulgularda progresyon şeklinde sınıflandırılmış ve prognoz takibinin sağlanması hedeflenmiştir.

Tablo 19. İlk MRG ‘de tespit edilen plak sayısının olgular üzerinde dağılımı

Tanıda MRG Plak Sayısı	n	%
1-5 Plak	14	28
6-10 Plak	18	36
11-15 Plak	14	28
15’ten fazla Plak	4	8

Tablo 20. İlk MRG’ lezyon lokalizasyonlarının dağılımı

Periventriküler Alan	n	%
Lezyon Var	45	83.3333
Lezyon Yok	9	16.6667
Korpus Kallozum	n	%
Lezyon Var	20	37.037
Lezyon Yok	34	62.963
Jukstakortikal	n	%
Lezyon Var	40	74.0741
Lezyon Yok	14	25.9259
Temporal Loblar	n	%
Lezyon Var	5	9.2593
Lezyon Yok	49	90.7407
Beyin Sapı	n	%
Lezyon Var	15	27.7778
Lezyon Yok	39	72.2222
Serebellum	n	%
Lezyon Var	15	27.7778
Lezyon Yok	39	72.2222
Spinal Kord	n	%
Lezyon Var	17	31.4815
Lezyon Yok	37	68.5185
Optik Sinir	n	%
Lezyon Var	2	3.7037
Lezyon Yok	52	96.2963

4.6.ATAK VE İZLEMLERDE TEDAVİ

Bu çalışmada tedavide uygulanan atak tedavisi, tedavi süresi ve yan etkileri incelenmiştir. Olguların %92,3'ünde atak tedavisinde PMP tedavisi uygulanmıştır. Bu olguların %11'inde 1-3 gün süreyle , %59'unda 5 gün süreyle ,%29.5'inde 7 gün süreyle tedavi uygulanmıştır (Tablo 21).

Yan etkilerin kaydedilmesi aşamasında yan etki yok, karaciğer enzim yüksekliği, lenfopeni, enjeksiyon yan etkisi, hiperglisemi, hipertansiyon, osteoporoz bulgularının gelişmesi , diğer yan etkiler ve birden fazla yan etki gelişmesi şeklinde sınıflamaya gidilmiştir. Olguların % 93.8'inde yan etki gözlenmemiştir. 2 olguda diğer yan etki sınıfında değerlendirilen bir olguda bradikardi ve diğerinde de psödötümör serebri gelişmiştir. Birden fazla yan etki gözlenen yalnızca 1 olgu olmuştur. Karaciğer enzim yüksekliği, osteoporoz ve katarakt bulguları gelişmiştir.

Tablo 21. İlk atak tedavisi ,tedavi süreleri ve yan etkileri

Atak Tedavisi	n	%
PMP	48	92,30
İVİG	2	3,85
Plazma Değişimi	2	3,85
Atak Tedavi Süresi	n	%
1-3 Gün Süreyle	5	11.3636
5 Gün Süreyle	26	59.0909
7 Gün Süreyle	13	29.5455
Atak Tedavisi Yan Etkisi	n	%
Yan Etki Yok	46	93.8776
Diğer Yan Etki	2	4.0816
Birden Fazla Yan Etki	1	2.0408

Çalışmada atak tedavisi ardından hastanın poliklinik izlem notları da incelenerek almakta olduğu tedavi, yan etki, kontrol MRG değerlendirmeleri kaydedilmiştir. Her bir izlemde alınan tedaviler kaydedilmiştir. Elde edilen tüm izlem kayıtları incelendiğinde uygulanan tedaviler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. İzlemlerde Uygulanan Tedavi Seçenekleri

İzlemde Tedavi	n	%
IFN-β-1a	26	48,1481
Fingolimod	12	22,2222
Dimetil Fumarat	3	5,5555
Glatiramer Asetat	3	5,5555
Natalizumab	3	5,5555
Ocrelizumab	1	1,8519
Birden fazla ilaç	10	18,5184

4.7. PROGNOZ

Multipl skleroz prognozu atak sıklığı, MRG lezyon yükü, EDSS puanının değişimi ile belirlenebilmektedir. Çalışmada cinsiyet, başlangıç yaşı, tanı anında vitamin D eksikliği, oligoklonal bant pozitifliği, uygulanan tedaviler, kan ve BOS nötrofil lenfosit oranı ile prognoz arasında ilişkiler tespit edilmeye çalışılmıştır.

Tanı anında, son izlemde EDSS puanlamaları kaydedilmiştir. 1-2 arasında ve 3 'ün üzerine olan olgular sınıflandırılmıştır. Olguların %77.7 'sinin son izlem EDSS puanı 0 ile 2 arasında tespit edilmiştir. 3- ile 5 arasında puanlanan 9 olgu (%16.6) olmuştur. 6 ve üzerinde puanlaması olan 3 olgu (%5.5) tespit edilmiştir. Belirtilen puanlama dağılımları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. Son izlem EDSS puanlamasının olgular üzerinde dağılımı

Son İzlem EDSS Puanı	n	%
0 İle 2 Arası	42	77.7778
3 İle 5 Arası	9	16.6667
6 ve Yukarısı	3	5.5556

Olguların EDSS değişimleri EDSS puanında azalma, stabil kalma ve artış şeklinde gruplandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 33'ünde (%61.11) EDSS puanı son izlemde başlangıca göre azalmış olarak tespit edilmiştir. EDSS stabil kalan olgular %22.2 ve EDSS artmış olarak değerlendirilen olgular %16.6 'lık dilimleri oluşturmuştur (Tablo 24) .

Tablo 24. Son izlem ve başlangıç arasında EDSS değişimi

EDSS Değişimi	n	%
EDSS Gerilemiş	33	61.1111
EDSS Stabil	12	22.2222
EDSS Artmış	9	16.6667

Prognoz açısından değerli olduğu düşünölen bir diğer parametre olarak toplam atak sayısına göre sınıflama yapılmıştır. Olguların büyük çoğunluğunun 1-5 atak sayısı 1-5 atak ile sınırlı kalmıştır. (% 88,8) 6-10 atak gelişen 5 olgu , 11-15 atak gelişen yalnızca 1 olgu kaydedilmiştir (Tablo 25).

Tablo 25. Toplam atak sayısının olgular üzerinde dağılımı

Toplam Atak Sayisi	n	%
1-5 Atak	48	88.8889
6-10 Atak	5	9.2593
11-15 Atak	1	1.8519

Her bir izlemde verilen tedavilerin toplam atak sayısı ve EDSS değişimine göre kıyaslamaları yapılmıştır. İlk izlemlerde uygulanan tedaviler ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemişken, 5. izlemde uygulanan tedavi ajanları ile toplam atak sayısının karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (Tablo 26). Bu çalışmada en fazla 8. izleme kadar almakta olunan tedavi ajanları MRG kontrolleri ve yan etkileri kaydedilmiştir. 5. izlem aşamasında IFN- β -1a tedavisi almakta olan 10 olgudan 9'unda toplam atak sayısı 1-5 arasında sınırlı kalabilmiştir. 1 olgunun 11-15 arasında atak olarak gruplanan artmış atak sayısı

kaydedilmiştir. Fingolimod tedavisi alan 4 olgunun 3 'ünde atak sayısı 1-5 atak arasında sınırlı kalmıştır. Fingolimod, glatiramer asetat, dimetil fumarat tedavileri verilmekte olan birer olguda toplam atak sayısının 6-10 atak arasında sınırlı kaldığı görülmüştür. Natalizumab tedavisi verilen 2 olgunun ikisinde de toplam atak sayısı 1-5 atak arasında sınırlı kalmıştır. Seçilen idame tedavi ajanı ile toplam atak sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (p =0.030).

Tablo 26. 5. izlemde uygulanan tedavi ve toplam atak sayısının karşılaştırılması

			Toplam Atak Sayısı			
			1-5 Atak	6-10 Atak	11-15 Atak	Toplam
5. İzlemde Devam Edilen Tedavi	IFN-β-1a	Sayı	9	0	1	10
		Sütun %	64.2857	0	100	52.6316
	Fingolimod	Sayı	3	1	0	4
		Sütun %	21.4286	25	0	21.0526
	Glatiramer Asetat	Sayı	0	1	0	1
		Sütun %	0	25	0	5.2632
	Natalizumab	Sayı	2	0	0	2
		Sütun %	14.2857	0	0	10.5263
	Dimetil Fumarat	Sayı	0	1	0	1
		Sütun %	0	25	0	5.2632
	Diğer Tedavi	Sayı	0	1	0	1
		Sütun %	0	25	0	5.2632
	Toplam	Sayı	14	4	1	19
		Sütun %	100	100	100	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test p değeri 0,030)

Çalışmaya dahil edilen olguların ataklarının ve hastalık progresyonunun izlenmesi ile MS alt tipi belirlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğu pediatrik başlangıçlı MS seyrine uygun şekilde %94 'ü RRMS, 1 olgu (%1.8) RPMS alt grubunda, 2 olgu da tümeffaktif MS alt grubunda değerlendirilmiştir (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların MS alt gruplarına göre dağılımı

MS Alt Tipi	n	%
RRMS	51	94.4444
RPMS	1	1.8519
Tümeffaktif MS	2	3.7037

Prognosa etki edebilecek faktörler incelendiğinde çalışmada kız cinsiyet (olguların %68.5'i) ile MS sıklığındaki artışı gösterir nitelikte sonuçlar elde edilmiş olsa da prognoz ile ilişkisi açısından toplam atak sayısı ile yapılan kıyaslamalarda anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0.761). Tablo 28'de sonuçlar belirtilmiştir.

Tablo 28. Cinsiyet ve toplam atak sayısı arasındaki ilişki

			Cinsiyet		
			Kız	Erkek	Toplam
Toplam Atak Sayısı	1-5 Atak	Sayı	33	15	48
		Sütun %	89.1892	88.2353	88.8889
	6-10 Atak	Sayı	3	2	5
		Sütun %	8.1081	11.7647	9.2593
	11-15 Atak	Sayı	1	0	1
		Sütun %	2.7027	0	1.8519
Toplam		Sayı	37	17	54
		Sütun %	100	100	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test p=0.761)

Hastalık sürecinin başlangıç yaşı ve prognoz ile ilişki açısından olgular yaşa göre 0-11 yaş arası başlangıçlı olanlar, 12 yaş ve üzerinde başlayan olgular olarak sınıflanmıştır. Başlangıç yaşı ile toplam atak sayısı ve başlangıç yaşı ile son izlemde MRG lezyon yükü karşılaştırmaları yapılmıştır (Tablo 29, Tablo 30). Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=1.00 / p= 0.105).

Tablo 29. Başlangıç yaşı ve toplam atak sayısı arasındaki ilişki

		Başlangıç Yaşı			
		0-11 Yaş Arası	12 Yaş Ve Üzeri	Toplam	
Toplam Atak Sayısı	1-5 Atak	Sayı	13	35	48
		Sütun %	92.8571	87.5	88.8889
	6-10 Atak	Sayı	1	4	5
		Sütun %	7.1429	10	9.2593
	11-15 Atak	Sayı	0	1	1
		Sütun %	0	2.5	1.8519
	Toplam	Sayı	14	40	54
		Sütun %	100	100	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test p=1.00)

Tablo 30. Başlangıç yaşı ile son izlem MRG lezyon yükünün karşılaştırılması

		Başlangıç Yaşı			
		0 ile 11 Yaş Arası	12 Yaş ve Üzeri	Toplam	
Son İzlem MRG Plak Sayısı Son	1-5 Plak	Sayı	2	5	7
		Sütun %	20	12.5	14
	6-10 Plak	Sayı	4	12	16
		Sütun %	40	30	32
	11-15 Plak	Sayı	4	9	13
		Sütun %	40	22.5	26
	15'ten Fazla Plak	Sayı	0	14	14
		Sütun %	0	35	28
	Toplam	Sayı	10	40	50
		Sütun %	100	100	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test p=0.105)

Çalışmaya dahil edilen olguların çoğunluğunda (%73.5) tanı anında vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Pediatrik nöroloji servis ve polikliniğinde takip edilen vitamin D eksikliği tespit edilen tüm olgular tespit edildiği andan itibaren D vitamini tedavisi almaktadır. Takip sürecinde D vitamini eksikliği açısından tedavi alan olgular ve toplam atak sayısı arasındaki ilişki çalışmada değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir (Tablo 31). Tanı anında vitamin D düzeyi 20' nin altında olan olgulardan %88'inde atak sayısı 1-5 arasında, %8 'inde 6-10 atak sınırlanmıştır . Yalnızca 1 olgu (%4) 11-15 arasındaki atak sayısı grubunda yer almıştır (p=0.482).

Tablo 31. Başlangıç D vitamini düzeyi ve toplam atak sayısının karşılaştırılması

			D vitamini düzeyi		
			0 ile 19 Arası	20 ve Yukarısı	Toplam
Toplam Atak Sayısı	1-5 Atak	Sayı	22	7	29
		Sütun %	88	77.7778	85.2941
	6-10 Atak	Sayı	2	2	4
		Sütun %	8	22.2222	11.7647
	11-15 Atak	Sayı	1	0	1
		Sütun %	4	0	2.9412
Toplam		Sayı	25	9	34
		Sütun %	100	100	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test $p=0.482$)

Multipl skleroz tanısı aşamasında değerli olduğu düşünülen ve son zamanlarda tanı aşamasında sıklıkla değerlendirilen oligoklonal bant pozitifliğinin prognoza etkisinin araştırılması açısından bu çalışmada toplam atak sayısı ve EDSS değişimi arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 32, Tablo 33). İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.461$ / $p=0.866$).

Tablo 32. Oligoklonal bant pozitifliği ile toplam atak sayısının karşılaştırılması

			Oligoklonal Bant Pozitifliği		
			Pozitif	Negatif	Toplam
Toplam Atak Sayısı	1-5 Atak	Sayı	34	7	41
		Sütun %	94.4444	87.5	93.1818
		Toplam %	77.2727	15.9091	93.1818
	6-10 Atak	Sayı	2	1	3
		Sütun %	5.5556	12.5	6.8182
		Toplam %	4.5455	2.2727	6.8182
	11-15 Atak	Sayı	0	0	0
		Sütun %	0	0	0
		Toplam %	0	0	0
Toplam		Sayı	36	8	44
		Sütun %	100	100	100
		Toplam %	81.8182	18.1818	100

(Fisher-Freeman-Halton's exact test $P=0.461$)

Tablo 33. Oligoklonal bant pozitifliği ile EDSS değişiminin karşılaştırılması

			Oligoklonal Bant Pozitifliği		
			Pozitif	Negatif	Toplam
EDSS Değişimi	EDSS Gerilemiş	Sayı	22	4	26
		Sütun %	61.1111	50	59.0909
		Toplam %	50	9.0909	59.0909
	EDSS Değişim Yok	Sayı	8	2	10
		Sütun %	22.2222	25	22.7273
		Toplam %	18.1818	4.5455	22.7273
	EDSS Artmış	Sayı	6	2	8
		Sütun %	16.6667	25	18.1818
		Toplam %	13.6364	4.5455	18.1818
Toplam	Sayı	36	8	44	
	Sütun %	100	100	100	
	Toplam %	81.8182	18.1818	100	

(Fisher-Freeman-Halton's exact test P=0.866)

Güncel çalışmalarda prognoz ile ilişkisi araştırılan nötrofil lenfosit oranının kan ve BOS örneklerindeki değerlerinin toplam atak sayısı ve EDSS değişimi ile kıyaslamalarına bu çalışmada da yer verilmiştir. Elde edilen sonuçlarda kan ve BOS nötrofil lenfosit oranları ile toplam atak sayısı ve EDSS değişimi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 34, Tablo 35, Tablo 36, Tablo 37) .

Tablo 34. Plazma nötrofil lenfosit oranının toplam atak sayısına göre dağılımı

Atak Sayısı	N	Ortanca	%25	%75	En Küçük	En Büyük	Ortalama Sıra
1-5 Atak	37	1.7	1.25	2.55	0.52	22.4	19.6486
6-10 Atak	2	4.205	1.6	6.81	1.6	6.81	26.5

(Mann Whitney U testi, p =0.408)

Tablo 35. Plazma nötrofil lenfosit oranının EDSS değişimine göre dağılımı

Edss Değişimi	n	Ortanca	%25	%75	En Küçük	En Büyük	Ortalama Sıra
EDSS Gerilemiş	23	1,63	1,29	2,9	0,52	9,8	17,1087
EDSS Değişim Yok	9	1,6	1,01	2,1	0,83	5,3	14,9444

(Mann Whitney U testi, p =0.557)

Tablo 36. BOS nötrofil lenfosit oranının toplam atak sayısına göre dağılımı

Atak Sayısı	n	Ortanca	%25	%75	En Küçük	En Büyük	Ortalama Sıra
1-5 Atak	34	0	0	0.1763	0	1	18.1765
6-10 Atak	1	0	0	0	0	0	12

(Mann Whitney U testi, p =0.482)

Tablo 37. BOS nötrofil lenfosit oranının EDSS değişimine göre dağılımı

EDSS Değişimi	n	Ortanca	%25	%75	En Küçük	En Büyük	Ortalama Sıra
EDSS Gerilemiş	21	0	0	0.3125	0	1	15.0714
EDSS Değişim Yok	8	0	0	0.1062	0	0,6	14.8125

(Mann Whitney U testi, p =0.931)

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 22'sinde BOS IgG indeks değerine ulaşılmıştır. Sonucu 0.7'nin altında olanlar, 0.7 ve 1.1 arasında olanlar, 1.1'in üzerinde olanlar şeklinde sınıflamaya gidilmiştir (Tablo 38) .

Tablo 38. Olguların BOS IgG indeks değerlerine göre dağılımı

Bos IgG İndeksi	n	%
<0.7	7	31.8182
0.7-1.1	10	45.4545
>1.1	5	22.7273

BOS IgG indeks değeri ile prognoz açısından EDSS değişimi karşılaştırılmıştır (Tablo 39). İstatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0,86).

Tablo 39. BOS IgG indeks değeri ile EDSS değışiminin karşılaştırılması

			BOS IgG İndeksi			Toplam
			<0.7	0.7-1.1	>1.1	
EDSS Değişimi	EDSS Gerilemiş	Sayı	4	6	3	13
		Satır %	30.7692	46.1538	23.0769	100
		Sütun %	57.1429	60	60	59.0909
	EDSS Stabil	Sayı	2	1	1	4
		Satır %	50	25	25	100
		Sütun %	28.5714	10	20	18.1818
	EDSS Artmış	Sayı	1	3	1	5
		Satır %	20	60	20	100
		Sütun %	14.2857	30	20	22.7273
Toplam	Sayı	7	10	5	22	
	Satır %	31.8182	45.4545	22.7273	100	
	Sütun %	100	100	100	100	

(Pearson's chi-square , p=0,867)

BOS IgG indeks değeri prognoz açısından toplam atak sayısı ile da karşılaştırılmıştır (Tablo 40). İstatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir (p=0,13).

Tablo 40. BOS IgG indeks değeri ile toplam atak sayısının karşılaştırılması

			BOS IgG İndeksi			Toplam
			<0.7	0.7-1.1	>1.1	
Toplam Atak Sayısı	1-5 atak	Sayı	5	10	5	20
		Satır %	25	50	25	100
		Sütun %	71.4286	100	100	90.9091
	5-10 atak	Sayı	2	0	0	2
		Satır %	100	0	0	100
		Sütun %	28.5714	0	0	9.0909
	10-15 atak	Sayı	0	0	0	0
		Satır %	0	0	0	0
		Sütun %	0	0	0	0
Toplam	Sayı	7	10	5	22	
	Satır %	31.8182	45.4545	22.7273	100	
	Sütun %	100	100	100	100	

(Fisher-Freeman-Halton's exact test, p=0,134)

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı başlangıçlı MS olguları yetişkin dönemde takip edilen tüm MS olgularının yaklaşık %3-10'unu oluşturmaktadır. Başlangıç yaşı coğrafyaya göre farklılık göstermektedir. 16 yaşından erken başlayan olguların oranı dünya genelinde %000,66 ile %001,6 olarak tespit edilmiştir (56,57). Bu çalışmada da 12 yaş altında semptomları başlayan ve tanı alan olguların oranı %25.9 şeklinde tespit edilmiştir.

Pediyatrik olgularda kız erkek cinsiyet oranları başlangıçta eşit olarak bulunsun da yaşın ilerlemesi ile multipl skleroz ile takip edilen olgularda kadın cinsiyet oranının artışı gözlemlenmektedir (7).

M.Absoud ve arkadaşlarının (2) 2012 yılında yapmış olduğu çok merkezli tarama çalışmasında edinsel demyelinizan hastalıklar demografik olarak incelenmiştir. 10 yaş üzerindeki olgularda kız cinsiyetin , erkek cinsiyete oranı 1,52:1 şeklinde tespit edilmiştir. Yine bir erişkin çağ olgularının incelendiği çalışmada (2) MS ilk klinik atağı olarak ortaya çıkabilen klinik izole sendrom olgularında kız cinsiyetin erkek cinsiyete oranı 2,21:1 şeklinde tespit edilmiştir. Pediyatrik MS olgularını inceleyen çalışmalarda adölesan yaş grubunda kız erkek oranı 3:1 olarak tespit edilmiştir (58) . MS tanısı ile izlenen pediyatrik olgularda da yaşla birlikte kız cinsiyet oranının artışı demyelinizan süreçte hormonal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 37'si kız 17'si erkektir. Kız erkek oranı 2.17:1 olarak literatürü destekler şekilde artmış bulunmuştur. Kız cinsiyetteki olguların %89.1'inde toplam atak sayısı 1-5 atak arasında sınırlı kalmışken 3 olguda (%8,1) 6-10 arası sayıda atak gelişmiştir. Yalnızca 1 olguda (%)

2,7) 11-15 arasında artmış sayıda atak gözlenmiştir. Erkek cinsiyetteki olgulardan 15 olguda (% 88.2) atak sayısı 1-5 arası atak sayısında sınırlı kalmıştır. 2 olguda (% 11,7) 6-10 arası sayı grubunda atak gelişmiştir. Cinsiyet ve toplam atak sayısı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p=0.76).

Cinsiyet dışında bir diğer MS duyarlılık artışında suçlanan risk faktörü D vitamini eksikliğidir (59). D vitaminin MS üzerine etkisinin bağışıklık sistemi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu ve yardımcı T lenfositler (Th1) üzerinden inflamatuvar sitokinlerin baskılanması, D vitamininin MS ile olan bağıntıyı açıklayan yollardır (60,61). Literatürde yer alan birkaç farklı çalışma sonucunda D vitamini eksikliğinin , MS tanısıyla izlenen olgularda artan nüks oranı, EDSS değeri ve MRG lezyon yüküyle ilişkisi tespit edilmiştir (60,62). A.Ascherio ve arkadaşlarının (62) yapmış olduğu çalışmada D vitamini desteği ile ortaya çıkan 50 nmol /L'lik serum seviyesi artışının nüks oranında %27, T2 lezyon hacminde ise %20 azalma sağladığı gösterilmiştir.(p<0.001) Bu çalışmada ortanca D vitamini düzeyi 13 ng/mL olarak sonuçlanmıştır. D vitamini eksikliği yönünde (vitamin düzeyi \leq 20 ng/mL) sonuç elde edilmesi literatürü destekler niteliktedir. 54 olgudan 34'ünün D vitamini laboratuvar sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Vitamin D düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan 25 olgu (%73.5); 20 ng/mL ve üzerinde olan 9 olgu (%26.4) tespit edilmiştir. J.N. Brenton ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (59) erken çocukluk çağı başlangıçlı ve erken erişkin yaş grubu başlangıçlı olgular D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından kıyaslanmıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı olguların D vitamini eksikliği %50, yetersizliği % 83, erken erişkin yaş başlangıçlı olgularda D vitamini eksikliği %55, yetersizliği %85 olarak saptanmıştır (p=0,91, p=0,98). Yaşa göre farklılık saptanmamış olması erken yaş başlangıçlı açısından D vitamini eksikliğinin risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Ji-Hyun Seo ve arkadaşları (63) tarafından yapılan çalışmada 1995-2011 yılları arasında 1-15 yaş arası çocuklarda serum 25 hidroksivitamin D3 düzeyleri incelenmiştir. Toplamda 948 örneğin bakıldığı çalışmada 25 hidroksivitamin D3 konsantrasyonu ortalamasının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.(p<0.001) Bu durum dünya geneli yapılan çalışmalarla gösterilmiş olan yetişkin ve pediatrik MS tanılı olguların insidansındaki artış ile D vitamini düzeyinin zamanla azalışının paralellik gösterdiğini düşündürmektedir.

Yaştan bağımsız olarak pediatrik ve erişkin çalışmaları ile D vitamini eksikliğinin MS duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca dikkat çekici bir çalışmada da MS gelişim riski olarak tanımlanmış olan HLA-DRB1*15 geni ile D vitamini ilişkileştirilmiştir. HLA-DRB1*15 geni promotör bölgesinde D vitamini yanıt elemanı belirlenmiştir (64).

D vitamini yanıtı ile ve MS ile ilişkilendirilen HLADRB1*15'in ortak bir gen olması, D vitamini yağ deposunun arttığı obezite olgularında da artan MS insidansı (65) , görünenden daha kompleks ve multifaktöriyel bir ilişkiyi açığa çıkarmaktadır (18) .

J.Feige ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada (63) D vitamini desteğinin MS tanılı olgularda hastalık seyrine olan etkisinin incelendiği çalışmalar karşılaştırılmıştır. D vitamini eksikliği tespit edildiğinde uygun dozda düzenli vitamin tedavisinin genel olarak faydasından söz edilerek aşırı doz uygulamalarından kaçınılması ve esas tedavi olan immünoterapinin terk edilmemesi gerektiğine vurgu yapılmıştır. Tedavinin MS prognozuna etkisi açısından daha fazla çalışma gerekliliği belirtilmiştir.

Bu çalışmada vitamin D düzeyi 20 ng/mL'nin altında tespit edilen olguların 22'sinde (%88) toplam atak sayısı 1-5 arasında sınırlı kalmıştır. 2 olgu (%8) atak sayısı 6-10 arasında olan gruba dahil edilmişken, yalnızca 1 olgu (%4) 11-15 arası atak sayısı grubuna eklenmiştir. Vitamin D eksikliği tespit edildiği andan itibaren desteklenen olguların takip sürecinin başlangıcında tespit edilen vitamin D düzeyi ile toplam atak sayısının arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0.482$). Literatür verileri de göz önüne alındığında D vitamini desteğinin prognoza olumlu etkisi düşünülmektedir.

MS gelişim riskini artırdığı düşünülen faktörlerden bir diğeri de enfeksiyonlardır. B.Banwell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok uluslu bir çalışmada (66) 137 pediatrik MS olgusu değerlendirilmiştir. Sonuçlar aynı bölgede yaşayan ve aynı yaşlarda olan olgu kontrollerine göre EBV seropozitifliği bulunan olgularda MS olasılığının neredeyse 3 kat artırdığını göstermiştir. Aynı zamanda olguların herpes simplex virüs (HSV) seropozitifliği de değerlendirilmiş ve her iki viral etken açısından da seropozitif olan olgularda , yalnızca EBV seropozitif olup HSV seronegatif olan olgulara kıyasla MS ortaya çıkma olasılığının arttığı tespit edilmiştir. Sonuçlar geçirilmiş viral enfeksiyonların özellikle de çoklu enfeksiyonların MS gelişim riski açısından önemini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada semptomların başlangıcından öncesinde geçirilmiş viral enfeksiyon

açısından semptom sorgulaması yapılmıştır. 54 olgudan yalnızca 4'ünde akut geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğu öğrenildi. Toplumumuzda yapılan çalışmalarla (67) gösterilmiş olan %70-94 oranlarındaki yüksek EBV seropozitiflik de gözetilecek olursa çalışma sonuçlarımız ile MS gelişim riski açısından akut enfeksiyondan ziyade geçirilmiş uzak enfeksiyonun risk oluşturduğu düşünülebilir. Demyelinizasyonun ortaya çıkması için gerekli olan inflamatuvar sürecin tamamlanması ve bir tetikleyici faktörün eklenmesinin ardından hastalık semptomlarının ortaya çıkacağı öngörülebilir (68–70).

137 pediatrik MS olgusunun incelendiği çok uluslu aynı çalışmada (66) olguların %16'sının hastalık başlangıcında ADEM benzeri nörolojik bulgulara sahip oldukları tespit edilmiştir. Multipl skleroz başlangıç kliniğinin farklılık gösterebileceği bilinmektedir. Bu sebeple çalışmada başlangıç kliniği olarak; ADEM, multifazik ADEM, MS, unilateral ve bilateral olmak üzere optik nörit şeklinde sınıflamaya gidilmiştir. ADEM kliniğinde başvuran olguların oranı %1.8 olarak tespit edilmiştir. Multifazik ADEM kliniğinde olgu tespit edilmemiştir.

ADEM ve MS her ne kadar iki farklı önemli tanı olsa da demyelinizan inflamatuvar süreç barındırmaları açısından benzerlik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada 16 yaş altında 296 adet olgu prospektif olarak incelenmiştir. Başlangıçta ADEM tanısı ile izlenen olguların çalışma sonunda %57'sinin kesin tanısı MS olarak belirlenmiştir (51). Her ne kadar çalışma güncel 2017 Mc Donald tanı kriterleri çok öncesinde yapılmış olsa da olguların ADEM kliniği ardından ikinci bir atak geçirmiş olmaları tanıyı doğrular nitelikte olup ADEM tanısı konulan olguların takiplerinin önemini ve muhtemel MS tanısının akıldan çıkarılmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca olguların ADEM kliniği ile başvurusundan 3 aylık bir süreç sonrasında ikinci bir ensefalopatinin eşlik ettiği atak ile başvurusu halinde MS tanısından algoritmalar da (3) gözetilerek uzaklaşılmalıdır .

Klinik izole sendromun en yaygın bulgusu optik nörittir. Optik nörit pediatrik yaş gurubunda papilödemle kendini göstermekte, görme keskinliği kaybına yol açmaktadır. İzole optik nöriti bulunan olguların klinik takiplerinde MS tanısı alma oranları üzerine çalışmalar yapılmıştır (71,72).

Michael Absoud ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada 2 yıl içinde MS veya NMO gelişme kümülatif yükü %45, MS gelişme riski ise MRG bulgusundan bağımsız olarak % 10 ile % 25 arasında tespit edilmiştir.

Fransız kohort çalışmasında MS ile takipli olguların %23'lük kısmında başlangıç kliniği izole optik nörit olarak kaydedilmiştir (74). Bu çalışmada da başlangıçta optik nöritin eşlik ettiği vaka oranı ise %18.8 olarak literatüre yakın sonuçlanmıştır.

Optik nöritin eşlik etmediği klinik sessiz lezyonların saptanması noktasında ise uyarılmış potansiyel değerlendirmelerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Olguların ilk başvuruda VEP (görsel uyarılmış potansiyeller) değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir. Retrospektif bir literatür çalışmasında olguların %46'sında görsel ve işitsel uyarılmış potansiyel değerlendirmeleri ile asemptomatik lezyonlar tespit edilmiştir. Büyük oranda da VEP değerlendirmesinin tanıya katkısı tespit edilmiştir (75) .

Bu çalışmada olgular P100 latans uzaması açısından sınıflandırılmıştır. 54 olgudan 11'inin P100 latans değerlendirme verilerine ulaşılmıştır. 8 olguda; % 72.7 oranında, P100 latansının uzamış olduğu kaydedilmiştir. Ortaya çıkan yüksek oran olguların VEP, P100 latans değerlendirmesine özenle yönlendirilmesi gerektiğini, değerlendirme sonuçlarının kaydedilmesinin önemini vurgulamaktadır.

A.S.Correia ve arkadaşlarının (76) 2012 ve 2016 yılları arasındaki pediatrik MS olgularının verilerini içeren çok merkezli çalışmasında 46 olgu incelenmiştir. %98'i RRMS ile takip edilen olguların ortalama takip süresi 8.9 yıl olarak kaydedilmiştir. 35 hastanın intratekal IgG sentezi değerlendirilmiştir. Olguların %74'ünde oligoklonal bant pozitifliği tespit edilmiş, %63'ünde BOS IgG indeksi yüksek tespit edilmiştir. BOS bulguları incelenen olgulardan %70'inde pleositoz tespit edilmiştir. BOS beyaz küre sayısı milimetreküpte 5'ten fazla olarak sonuçlanmıştır.

Bu çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 44'ünde oligoklonal bant test sonuçlarına ulaşılabilmektedir. 36 (%81.8) olguda oligoklonal bant tip 2- tip 3 pozitif tespit edilmiştir. Elde edilen tip 2 ve tip 3 pozitiflik MS tanısını desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 22 'sinin BOS IgG indeks değerine ulaşılabilmiştir. Ortalama değer 1.03 olarak sonuçlanmıştır. BOS IgG indeks değeri 0.7'nin altında olanların oranı %31.8, 0.7 ve 1.1 arasında olanların oranı %45.4 ve 1.1'in üzerinde olanların oranı ise %31.8 olarak sonuçlanmıştır. Olguların indeks değeri ve EDSS değişimi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p=0.86$). Prognoz açısından BOS IgG indeks değeri ile toplam atak sayısı da karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p=0.134$). Bu çalışmada anlamlı ilişki tespit edilememiş olması BOS IgG indeks verisi bulunan olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle literatür verileri de göz önünde bulundurulduğunda daha büyük örneklem gruplarını içeren çalışmalara ihtiyacın devam ettiğini düşündürmektedir.

B. Nikolic ve arkadaşlarının (77) yapmış olduğu çalışmaya 54 pediatrik MS olgusu dahil edilmiştir. Çalışmada olguların tamamının BOS ve serum oligoklonal bant tetkikleri çalışılmıştır. Vakaların %68,5'inde oligoklonal bant tayini pozitif sonuçlanmıştır. Tüm izlemlerde EDSS skoru kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre BOS oligoklonal bant pozitifliği ile EDSS puanı arasında ilişki tespit edilmemiştir ($p<0.279$).

Bu çalışmada da oligoklonal bant pozitifliği ile prognoz arasındaki ilişkinin çalışılması hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre toplam atak sayısı ile oligoklonal bant pozitifliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.461$).

Multipl skleroz olgularında tedavi; akut semptomların iyileşmesinin sağlanması için uygulanan atak tedavisi ve inflamatuvar sürecin devam edecek olması nedeniyle uygulanması gereken idame tedavi olarak ayrılır. Yapılan bir çalışmada tek bir demyelinizan atağın dahi beyin gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (78). Hastalığın klinik seyri içerisinde gerçekleşen fiziksel ve bilişsel etkilenim de göz önünde bulundurulduğunda geç kalınmadan tedavi başlanması gerekmektedir. Akut ataklarda iyileşmenin sağlanması için intravenöz steroid tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır. Ayrıca klinik pratikte oral metilprednizolon kullanımı da artmaktadır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında (79) oral metilprednizolon kullanımının intravenöz uygulama kadar etkili, güvenli bulunmasının bu artışa katkısı olmuştur. Ancak yanıt alınamayan veya beyin sapı, omurilik gibi ciddi tutulumları olan olgularda intravenöz immunglobulin (IVIg) veya plazma değişimi düşünülebilir (80,81). Birinci basamak olarak düşünülen hastalık

modifiye edici tedavi ajanları grubu; IFN- β -1a ve glatiramer asetat'tır. İlaç etkinliği relaps sıklığında sağlanan azalma ile ifade edilebilir. Birinci basamak ilaçlar ile relaps sıklığında ortaya çıkan azalma yaklaşık % 30-40 'tır (54) . Bu çalışmada ilaçlar etkinlik açısından hastaların tanı anındaki ve son izlemdeki EDSS puanlarında ortaya çıkan değişim, toplam atak sayısı ve bir sonraki izlemde MRG plak sayısı parametreleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar arasında 3. izlemde verilen tedavi ile sonraki izlem kontrol MRG görüntülemesinin karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkilendirme ortaya çıkmasa da IFN- β -1a tedavisi uygulanan 11 olgudan MRG stabil bulgular olarak değerlendirilen 6 olgu , MRG bulgularında regresyon gözlenen yalnızca 1 olgu kaydedilirken, 4 olguda MRG bulgularında progresyon olduğu gözlenmiştir. (p=0.84) Olguların her bir izlemde verilen tedavilerinin toplam atak sayısı ile karşılaştırılması yapıldığında 5. izlem sonuçları dikkat çekici bulunmuştur. IFN- β -1a tedavisi verilen 10 olgudan 9 'unda çalışma sonunda toplam atak sayısı 1-5 arası atak sayısı ile sınırlı kalmıştır. Ancak tüm olgular içerisinde 11-15 arasında atak sayısı kaydedilen tek olgu da yine tedavisine IFN- β -1a ile devam edilen olgu olmuştur (p=0.03). 5.izlemde glatiramer asetat tedavisi alan yalnızca 1 olgu kayda geçmiştir. Olgu 6-10 arasında atak sayısı grubuna dahil olmuştur (p=0.03). Elde edilen sonuçlarda genel itibari ile atakları sınırlayıcı etki gözlenmiş olsa da dirençli olgularda hastalık modifiye edici ilaçlardan IFN- β -1a ve glatiramer asetat dışındaki ajanların seçenekler arasında ön planda değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmaya dahil edilen olgularda da genel yaklaşım olarak başlangıç tedavisinde IFN- β -1a tercih edilmiştir. Yalnızca 1 olguda idame tedavide ilk izlemde glatiramer asetat tedavisi başlanmıştır. Olguların takiplerinde etkisizlik veya yan etki durumunda ilaç değişikliğine gidilmiştir. İlaç değişikliği gerektiğinde IFN- β -1a alan olgularımızdan 2 tanesinde glatiramer asetat tercih edilmiştir. Ancak 1 olguda MRG lezyon yükünde artış ve transaminaz yüksekliği gelişmesi üzerine tekrar ilaç değişikliğine gidilmesi gerekmiştir. Diğer olguda ise yan etki gözlenmemiş, kontrol MRG'de plak sayısı artışı ve yeni atak gelişmesi nedeniyle tekrar ilaç değişikliğine gidilmiştir.

P. Huppke ve arkadaşlarının (82) yapmış olduğu çalışmaya göre pediatrik multipl skleroz olgularının yaklaşık %60'ının birinci basamak tedaviye rağmen ataklarının devam edeceği ve ek tedavi ihtiyacı olacağı öngörülebilir. Bu aşamada kullanımında söz edilecek olan

ajanlar; fingolimod, teriflunamid, dimetil fumarat ve rituximab, alemtuzumab, natalizumab gibi monoklonal antikordur.

Fingolimod pediatrik olgularda idame tedavi için sıklıkla tercih edilmekte olan sfingosin-1-fosfat reseptör modülatörüdür (8). Yetişkin çalışmalarında plaseboya göre belirgin seviyede daha düşük sekel gelişme riski, daha düşük nüks oranı tespit edilmiştir (83). L.Kappos ve arkadaşlarının (83) yapmış olduğu çalışmada fingolimodun plaseboya kıyasla yıllık relapsı %54-%60 oranında azalttığı tespit edilmiştir ($p < 0,01$).

2013-2016 yılları arasında T. Chitnis ve arkadaşlarının (8) yapmış olduğu çalışmada IFN- β -1a ve fingolimod pediatrik olgularda karşılaştırılmıştır. Yıllık relaps oranında fingolimodun etkinliğini, üstünlüğünü anlatan mutlak fark %82 olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Radyolojik düzelme noktasında, olguların son MRG değerlendirmelerinde fingolimodun önemli ölçüde üstünlükleri tespit edilmiştir ($p = 0,003$).

Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edildiği 5.izlem tedavisi ve çalışma sonu toplam atak sayısı karşılaştırılmasında fingolimod tedavisi alan 4 olgudan 3'ünde atak sayısı 1-5 atak arasında sınırlı kalmışken, 1 olguda 6-10 arası sayıda atak gözlenmiştir. 10 'un üzerinde atak sayısı hiçbir olguda kaydedilmemiştir ($p = 0,03$).

Fingolimodun bildirilen yan etkileri ; geçici bradikardi, lenfopeni , karaciğer enzim yüksekliği, nadiren makula ödemi, teratojenite, varisella zoster virüs (VZV), HSV, cryptococcus enfeksiyonlarına bağlı ölümler, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRESS) şeklindedir. Ayrıca bazal hücreli karsinom insidansı artışına katkısının olduğu düşünülmektedir (42).

Bu çalışmada fingolimod kullanan olgularda tespit edilen yan etkiler, lenfopeni ve yalnızca 1 olguda AV blok şeklindedir.

Fingolimod tedavisi verilen 11 olgudan 5 'inde yan etki görülmezken 5 olguda lenfopeni gelişmiştir. (%45.4) Tedavisine aktif şekilde fingolimod ile devam edilen olgulardan bir olguda 1 yıl içinde 1 atak, diğer bir olguda 3 yılda 1 atak gerçekleşmiştir. 6 farklı olgu ise fingolimod tedavisi başlanmasından itibaren ataksız izlenmektedir.

Olguların izlem süresinin uzun olması ilerleyen yıllarda tedavi etkinliği ve yan etkiler açısından literatüre daha çok veri kazandırılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen olgulardan yalnızca 1 tanesinde DMD grubundan ocrelizumab tedavisi uygulanmıştır. IFN- β -1a kullanımı sonrasında presenkop hali, ürtikeryal döküntü gelişmiş olması nedeniyle fingolimod tedavisine geçilen olgumuzda lenfopeni ortaya çıkması üzerine tedavisine ocrelizumab ile devam edilmiştir.

Diğer bir tedavi ajanı olan dimetil fumarat tedavisine 3 olgumuzda devam edilmektedir. Bahsi geçen olgularımızdan bir tanesinde başlangıçta fingolimod tedavisi uygulanmış olup takiplerinde AV (atrioventriküler) blok gelişmesi nedeniyle dimetil fumarat tedavisine geçilmiştir. Tanıdan 1.5 ay önce yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) geçirmiş olan olgumuzda kardiyak yan etki ortaya çıkmış olması, başlangıç öyküsünde viral enfeksiyon özellikle de COVID olan olgularda aritmi veya kardiyak yan etki gelişmesi riski açısından araştırmalar yapılabileceğini akla getirmektedir. Dimetil fumarat tedavisi alan 2 olgumuz ataksız izlenmekteyken 1 olguda 1 yıl içinde 1 kez relaps gelişmiştir.

DMD ilaç grubunda yer alan ve pediatrik olgularda kullanımı gitgide artan bir diğer ajan natalizumabtır. Natalizumab bir α 4 integrin antagonistidir. α 4 β 1 integrin molekülünün α 4 subünitine bağlanır. Lökositin santal sinir sistemine geçiş için endotelial vasküler hücre adezyon molekülü-1'e bağlanmasını önler. Bu sayede hastalığın patogenezinde başrol olan inflamasyon için gereken, merkezi sinir sistemine lökosit geçişi aşaması önlenmiş olur (84) .

Portekizde 2007- 2018 yılları arasında natalizumab tedavisi verilen 21 olgunun dahil edildiği bir çalışma (85) ile tedavinin etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Olguların medyan tedavi süresinin 2 yıl 3 ay kadar olduğu çalışmada tedavi başlangıcında, 12. ayda ve 24. ayda hastanın mevcut durum bilgileri güncellenmiştir. İzlem bilgilerine göre yeni gelişen sakatlık veya mevcut durumda kötüye gidiş izlenmemiştir. Tedaviye başlanmadan önce ve natalizumab tedavisinin tamamı boyunca ortalama EDSS değerlendirmeleri kıyaslandığında EDSS'de 1.66 'dan 1.39'a anlamlı bir düşüş izlenmiştir (p=0.02).

Guery ve arkadaşlarının (5) yapmış olduğu çalışmada 10 yıl içerisinde natalizumab tedavisi verilen 607 hasta incelenmiştir. Çalışmada 76 hastada (%13) natalizumab etkisizliği gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada 10 vakada natalizumaba karşı gelişen antikor pozitifliğinden söz edilmiştir. Ortalama olarak 11 kez ilaç infüzyonunun ardından antikor pozitifliği tespit edilmiş. Oysaki yalnızca bir olguda infüzyon sırasında cilt döküntüsü ve transaminaz yüksekliği gelişmiştir. Elde edilen bu sonuç gerek natalizumab için gerekse diğer tedavi ajanları için ilaç etkisizliği söz konusu olduğunda olguların ilaç allerjisi açısından asemptomatik olması durumunda dahi ilaca karşı antikor gelişiminin söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

A.Ghezzi ve arkadaşlarının (86) yapmış olduğu çalışmada ortalama yaşın 12,4 olduğu 19 pediatrik olgu incelenmiştir. Olguların natalizumab başlanma yaşı ortalama 14,6'dır. Olguların natalizumab tedavisi ile EDSS paunlarının 2.6'dan 1.9'a düştüğü tespit edilmiştir. 5 olguda EDSS sabit kalmış, 14 olguda en az 0,5 puan olmak üzere düşüş gözlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 54 olgudan 3 tanesi başlangıç tedavilerine rağmen tekrarlayan ataklarla seyretmiş ve natalizumab tedavisi başlanmıştır. Natalizumab tedavisi alan olgularda yan etki gözlenmemiştir. Natalizumab tedavisi alan olgulardan hiçbirinde tedavi değişimi olmamıştır.

2017 yılında tanı alan bir olgumuza tanısından 6 ay sonrasında natalizumab tedavisi başlanmıştır. İlk MRG değerlendirmesinde 4 adet demyelinizan plak varken son izlem MRG'de 17 adet plak tespit edilmiştir. MRG lezyon yükünde belirgin artış olmasına rağmen ilaç tedavisi altında klinik atak gelişmemiş olması etkinlik açısından pozitif veri olarak değerlendirilebilir.

Natalizumab tedavisi uygulanan 4 olgumuzda da tedavisi sonrası atak tespit edilmemiştir. Yan etki izlenmemiştir. 3 olguda MRG bulguları stabilken yalnızca bahsi geçen 1 olguda MRG lezyon yükünde artış tespit edilmiştir.

Elde olunan sonuçlara göre dirençli olgularda MS ataklarının kontrol altına alınmasında etkili ve güvenli bir ilaç olduğu noktasında çalışmamız literatürü desteklemektedir.

Prognostik risk faktörleri arasında çoklu lokalizasyonlarda MR tutulumu, ilk atak sonrası tam olmayan iyileşme ve rezidü sekel olması, ataklar arasında sekellerin ilerlemesi, hastalığın ilk 2 yılında sık nökslerin olması da yer almaktadır (51,87).

A.Boiko ve arkadaşlarının (11) yapmış olduğu bir kohort çalışmasında 116 pediatrik olgu 19 yıl süreyle takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre %60 kadar olgunun izlem sürecinin sonunda 3 ve üzerinde engellilik ölçeği olarak kabul edilen EDSS puanına ulaştığı, %40 kadar olgunun ise 6 ve üzerinde EDSS puanına ulaştığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada en uzun takip süresi 144 ay olarak tespit edilmiştir. 0-6 aydan 144 aya kadar değişen takip süreçlerinde olguların %42.5'inde izlem süresi 36 ay ve üzerindedir. Olgularımızdan başlangıçta EDSS puanı 3'ün altında olanların oranı %50, 3 ile 5 arasında olanların oranı %42.5, 6 ve üzerinde olanların oranı %7.4 iken son izlemde bahsi geçen oranlar sırasıyla %77.7, % 16.6, %5.5 şeklinde sonuçlanmıştır. Multidisipliner takip, DMD ile tedavi yaklaşımları sonucu hastalık kontrolü sağlanmaya çalışılan olgularımızın %61.1'inde EDSS puanı gerilemiş, %22.2'sinde stabil kalmış, %16.6'sında artmış olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda pediatrik popülasyona uygun şekilde olguların %94.4'ü RRMS, %1.85'i RPMS, %3.7'si tümefaktif MS grubunda olgular olarak değerlendirilmiştir. İzlemde MS ilişkili mortalite gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmaya dahil edilen olgulardan 12 yaş altında başvuranların oranı %25.9, 12 yaş ve üzerinde başvuranların oranı %74.07 olarak sonuçlandı.

2-Başvuru kliniği incelendiğinde ADEM kliniğinde başvuru oranı yalnızca %1,85 iken, MS kliniğinde başvuru yüzdesi % 98,14 olarak sonuçlandı.

3-Başlangıç semptomları arasında parestezi %37 olguda , diplopi % 40.7 olguda tespit edilmiştir. Baş dönmesi ve güçsüzlük eşit oranda olarak %25.9 olguda, dizartri %7 olguda, bellek bozukluğu %3.7 olguda tespit edilirken idrar inkontinansı çalışmaya dahil edilen yalnızca 1 olguda (%1.85) tespit edilmiştir.

4-Multipl skleroz tanısıyla takipli çalışmaya dahil edilen olgularda kız /erkek oranı 2.17:1 şeklinde tespit edilmiştir.

5-Prognoz açısından yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet ile toplam atak sayısı ve EDSS değişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

6-Başlangıç yaşı ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

7-D vitamini düzeyi sonuçlarına ulaşılabilen olgulardan %73.5'inde vitamin eksikliği tespit edilmesi literatürü destekler niteliktedir.

8-D vitamini eksikliği tespit edilen olgularda ilk andan itibaren vitamin desteği verilmiş olup başlangıç D vitamini düzeyleri ile EDSS değişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

9-Çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 44'ünün oligoklonal bant sonuçlarına ulaşılabilmektedir. %81.8'inde tip2- tip3 oligoklonal bant pozitifliği tespit edilmiştir.

10-Oligoklonal bant pozitifliği MS tanısını desteklemektedir.

11-Oligoklonal bant pozitifliği ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

12-Oligoklonal bant pozitifliği ile EDSS değişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

13-BOS IgG indeks değerine ulaşılabilen 22 vaka olmuştur. %31.8 olguda indeks değeri 0.7'nin altında, %45.4 olguda 0.7 ve 1.1 arasında, %22.7 olguda 1.1'in üzerinde sonuçlanmıştır.

14-BOS IgG indeks değeri ile EDSS değişimi ve BOS IgG indeks değeri ile toplam atak sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

15-İlk MRG 'de %83.3 oranı ile en fazla lezyon saptanan lokalizasyon periventriküler alandır.

16-Olguların %18.5 'inde tanı anında optik nörit tespit edilmiştir.

17-Çalışmaya dahil edilen 54 olgudan 27'sinde anti-MOG ve anti-AQP4 antikorları çalışılmış ve tamamında negatif sonuçlanmıştır.

18-Kan nötrofil lenfosit oranı ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

19-Kan nötrofil lenfosit oranı ile EDSS değişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

20-BOS n6trofil lenfosit oranı ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

21-BOS n6trofil lenfosit oranı ile EDSS değişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

22-Tanıdan itibaren d6zenli izlemleri yapılan olguların 5. izleminde uygulanan tedavi ajanları ile toplam atak sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmiştir.(p=0.03)

23-5.izleimde IFN-β-1a tedavisi alan 10 olgudan 9'unda, fingolimod tedavisi alan 4 olgudan 3'ünde ve natalizumab tedavisi alan olguların tamamında atak sayısı 1-5 atak arasında sınırlı kalmıştır. 11-15 arasında atak sayısı olan tek olgu ise IFN-β-1a tedavisi almaktaydı.

24-Uygulanan tedavi (atak tedavisi ve DMD ajanları) ve izlem yaklaşımları ile olguların %61.1'inde EDSS gerilemiş, %22.2'sinde stabil kalmış olarak tespit edilmiştir.

25-Olguların %94.4'ü RRMS alt grubuna dahil edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, S.Fauci A, L.Hauser S, Loscalzo J. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. In: nelson textbook of pediatrics. 21st ed. 2020. p. 3202–7.
2. Wells E, Hacoen Y, Waldman A, Tillema JM, Soldatos A, Ances B, et al. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):433–45.
3. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020;176(1–2):30–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.02.002>
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
5. Guery D, Marignier R, Durand-Dubief F, Lavie C, Pique J, Guerrier O, et al. Clinical failure of natalizumab in multiple sclerosis: Specific causes and strategy. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021;177(10):1241–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.02.393>
6. Ghezzi A, Chitnis T, K-Laflamme A, Meinert R, Häring DA, Pohl D. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials. *Neurol Ther*. 2019;8(2):461–75.
7. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero DM, Ferriero D. Acquired disorders effecting the white matter. In: 6th ed. 2018. p. 761–4.
8. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017–27.
9. Murray TJ. Multiple Sclerosis: A History of a Disease. *J R Soc Med* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 2];98(289). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1142241/>
10. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric

- multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jun 3];68(16 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438241/>
11. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, Hashimoto S, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* [Internet]. 2002 Oct 8 [cited 2022 Jun 3];59(7):1006–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370453/>
 12. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al. Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 3];138(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358474/>
 13. Gianfrancesco MA, Stridh P, Shao X, Rhead B, Graves JS, Chitnis T, et al. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jun 3];24(14):1825–34. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517733551>
 14. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2022 Jun 3];76(9):781–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288988/>
 15. Renoux C, Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Nov;110(9):897–904.
 16. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2019;34(12):705–12.
 17. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Sep;13(9):936–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700936>
 18. Hedström AK, Bomfim IL, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of

- multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(10):865–72.
19. Daniëlle van Pelt E, Mescheriakova JY, Makhani N, Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Kundu S, et al. Risk genes associated with pediatric-Onset MS but not with monophasic acquired CNS demyelination. *Neurology*. 2013;81(23):1996–2001.
 20. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(7):891–5.
 21. Vasileiadis GK, Dardiotis E, Mavropoulos A, Tsouris Z, Tsimourtou V, Bogdanos DP, et al. Regulatory B and T lymphocytes in multiple sclerosis: friends or foes? *Auto-Immun highlights [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jun 7];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415321/>
 22. Padilha IG, Fonseca APA, Pettengill ALM, Fragoso DC, Pacheco FT, Nunes RH, et al. Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2020;50(6):776–92.
 23. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology [Internet]*. 2007 Apr [cited 2022 Jun 22];68(16 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438241/>
 24. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. 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 [Internet]*. 2013 [cited 2022 Jun 22];19(10):1261–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572237/>
 25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol [Internet]*. 2011 Feb [cited 2022 Jul 4];69(2):292–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387374/>
 26. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. 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 J*. 2013;19(10):1261–7.
27. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107–14.
 28. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015;
 29. Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):2106–12.
 30. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. 2019;
 31. Dutra BG, José Da Rocha A, Nunes RH, Martins AC, Júnior M. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis 1. *RadioGraphics [Internet]*. 2018;38:169–93. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2018170141>
 32. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology*. 2015;84(11):1165–73.
 33. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Isabel Leite M, Murchison A, BCh B, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies A Comparative Study. *JAMA Neurol [Internet]*. 2014;71(3):276–83. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 34. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry [Internet]*. 2013 Sep 1;84(9):1047 – 1053. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/84/9/1047.abstract>
 35. Balloy G, Pelletier J, Suchet L, Lebrun C, Cohen M, Vermersch P, et al. Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in

- 87 patients. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(10):2251–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8984-7>
36. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):967–81.
 37. Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(3):1–7.
 38. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1378–83.
 39. Canpolat M, Ceylan O, Per H, Koc G, Tunturk A, Kumandas S, et al. Brain Abscesses in Children. *J Child Neurol* [Internet]. 2015 Mar 15;30(4):458–67. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073814549247>
 40. Krysko K, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018;91(19):E1778–87.
 41. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>
 42. Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(11).
 43. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq · Osman, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *123AD*; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>
 44. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan 19;376(3):209–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
 45. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan 19;376(3):221–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601277>
46. Polman CH, O’connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 354, *n engl j med*. 2006. Available from: www.nejm.org
 47. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 6;383(6):546–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917246>
 48. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2022 Jun 2];356(25):2603–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582070/>
 49. Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Adv Pediatr* [Internet]. 2019;66:209–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>
 50. 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(1):54–9.
 51. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004;144(2):246–52.
 52. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*. 2006;118(3):1133–9.
 53. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Hakiki B, Niccolai C, Lori S, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: Five-year follow-up. *Neurology* [Internet]. 2014 Oct 14;83(16):1432–8. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000000885>
 54. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus

- statement: Evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(1):116–27.
55. Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, et al. VIEWS & REVIEWS International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit Meeting report [Internet]. 2013. Available from: www.neurology.org
 56. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, Boon M, Van Dijk KGJ, Eikelenboom MJ, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: A nationwide study. *J Neurol*. 2012;259(9):1929–35.
 57. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: Incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol*. 2014;21(4):654–9.
 58. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, De Goede CG, Foster K, Gunny R, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: Incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler J*. 2013;19(1):76–86.
 59. Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Multiple Sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol* [Internet]. 2016 Jul 28;31(8):1068–73. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816638754>
 60. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappeh P, Roustae AM, Karimi-Kivi M, Noroozi E, Mahjoob A, et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci* [Internet]. 2018;10(December 2017):37–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.01.007>
 61. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-a review. *Eur J Neurol*. 2019;26:27–40.
 62. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Kelly :, Simon C, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression Supplemental content at jamanetwork.com. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(3):306–14. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 63. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D

- Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 16;12(3):783. Available from: <http://www.turkishjournalpediatrics.org/doi.php?doi=10.24953/turkjped.2016.06.007>
64. Handunnetthi L, Ramagopalan S V., Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology* [Internet]. 2010 Jun 8;74(23):1905–10. Available from: https://consilium.orscience.ru/archive/2021/vol-23-2-2021/vitamin-d-i-rasseyannyy-skleroz_7759/
 65. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013;80(6):548–52.
 66. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):773–81.
 67. Varici Balci FK, Ozbek OA, Sayiner AA. [Atypical profile problem in serological diagnosis of EBV]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Sep 16];51(4):378–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153068/>
 68. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Sep;13(9):936–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700936>
 69. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011;76(23):1989–95.
 70. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *Jama*. 2004;291(15):1875–9.
 71. Trabatti C, Foadelli T, Spartà MV, Gagliardone C, Rinaldi B, Delmonte M, et al. Paediatric clinically isolated syndromes: report of seven cases, differential diagnosis and literature review. *Child's Nerv Syst*. 2016;32(1):69–77.
 72. Lee CG, Lee B, Lee J, Lee M. The natural course of clinically isolated syndrome

- in pediatric patients. *Brain Dev* [Internet]. 2015;37(4):432–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.07.005>
73. Absoud M, Cummins C, Desai N, Gika A, McSweeney N, Munot P, et al. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. *Arch Dis Child*. 2011 Sep;96(9):860–2.
 74. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067597> [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2022 Aug 10];356(25):2603–13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa067597>
 75. Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Gärtner J, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: Detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr*. 2006;149(1):125–7.
 76. Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Pediatric Multiple Sclerosis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Med Port* [Internet]. 2016 Aug 31;29(7–8):425. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
 77. Nikolićid B, Ivančević N, Zaletelid I, Rovčanin B, Samardžić J, Jančićid J. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243031>
 78. Aubert-Broche B, Weier K, Longoni G, Fonov VS, Bar-Or A, Marrie RA, et al. Monophasic demyelination reduces brain growth in children. *Neurology*. 2017;88(18):1744–50.
 79. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9997):974–81.
 80. Iannetti P. Intravenous immunoglobulin and interferon: Successful treatment of optic neuritis in pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2004;19(8):623–6.
 81. Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis [Internet]. 1st ed. Vol. 112, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 1263–1274 p. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00049-0>

82. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019;25(1):72–80.
83. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 4;362(5):387–401. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0909494>
84. Patricia K. Coyle M. The Role of Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Suppl Featur Publ* [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 22];16(6). Available from: https://www.ajmc.com/view/a282_2010jun_coyle_s164to170
85. Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, Tapadinhas F, Cerqueira J, Guerreiro RP, et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51(January).
86. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME, Morra VB, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(10):912–7.
87. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Boiko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: Comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):203–7.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Büşra Daşlı Dursun'a ait “Çocukluk Çağı Multiple Skleroz Olgularının Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:.../.../2022

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

.....

Üye : Prof. Dr. Hakan GÜMÜŞ

.....

Üye : Prof. Dr. Ahmet Sami GÜVEN

.....