

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
İMMUNMODULATUVAR TEDAVİLERİN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Gençer GENÇ
Hv. Tbp. Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı'nın Nöroloji Programı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Şeref DEMİRKAYA
Prof. Tbp. Kd. Alb.**

**ANKARA
2009**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Multipl Skleroz Hastalarında İmmunmodulator Tedavilerin Klinik, Radyolojik ve Elektrofizyolojik Olarak Karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki ODABAŞI

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Fuat ÖZGEN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki GÖKÇİL

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ

Üye : Doç. Dz. Tbp. Alb. Fatih ÖZDAĞ

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Gençer GENÇ'in 08/10/2009 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 11 Mayıs 2005 gün ve 0530-169-2005 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada; relapsing remitting multipl skleroz tanısı almış hastalarda kullanılan immunmodulator tedavilerin klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki ODABAŞI başta olmak üzere, tez çalışmam sırasında her zaman destek olan Sayın Hocam Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA ve diğer hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Okay VURAL, Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki GÖKÇİL, Prof. Tbp. Kd. Alb. Yaşar KÜTÜKÇÜ, Doç. Tbp. Alb. Ümit Hıdır ULAŞ, Doç. Dz. Tbp. Alb. Fatih ÖZDAĞ, Uzm. Tbp. Alb. Erdal EROĞLU, Uzm. Tbp. Kd. Bnb. Kemal HAMAMCIOĞLU, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. V.Semai BEK, Uz. Dz. Tbp. Kd. Yzb. Tayfun KAŞIKÇI ve Uz. Tbp. Tğm. Murat TERZİ'ye, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Uz. Tbp. Yzb. M. Alpaslan BABAYİĞİT'e, yardımları nedeniyle uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, klinik personeline, sevgili eşim Arzu ve oğlum Arda'ya, kardeşime ve bugünlere gelmemde emeği geçen anne ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

Multipl Skleroz Hastalarında İmmunmodulator Tedavilerin Klinik, Radyolojik ve Elektrofizyolojik Olarak Karşılaştırılması

İmmunmodulator tedavilerin (İMT) multipl sklerozda (MS) atak oranını azaltarak ve özürllüğün ilerlemesini göreceli olarak kısmen geciktirerek hastalığın seyrini değiştirebileceği gösterilmekle birlikte; klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik değişiklikler açısından başabaş karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda en az 2 yıl takibi olan 85 hastada retrospektif olarak interferon-beta (IFN-B) 1b, IFN-B-1a subkutan (sc), IFN-B-1a intramuskuler (im) ve glatiramer asetat (GA) tedavilerinin klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgular üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Yıllık atak oranı IFN-B-1a sc'de 0,1; IFN-B-1b'de 0,2; GA'da 0,3, IFN-B-1a im'de 0,5 olarak gözlenmiştir ($p=0,01$). Tedavinin 1. yılında ataksız hasta oranı IFN-B-1b'de %86,4, IFN-B-1a sc'de %82,9, IFN-B-1a im ve GA'da %54,5; ikinci yılda ise IFN-B-1a sc'de %78, IFN-B-1b'de %72,7, GA'da %54,5 ve IFN-B-1a im'de %27,3 olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Özürllük skorları 2. yılda IFN-B-1a im'de artış göstermiş, IFN-B-1a sc'de tedavi öncesine göre azalma devam etmiş olmakla birlikte 1. yıla göre 0,1 puanlık artış gözlenmiştir. IFN-B-1b ve GA'da bir değişiklik gözlenmemiştir. İki yıllık tedavi süresinde magnetik rezonans (MR) T2 lezyon sayılarında anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Tedavi öncesine göre tedavinin 1. ve 2. yılında tüm ilaç gruplarında uyarılmış yanıtlarda bozukluk açısından farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları yüksek doz ve sık uygulamanın atak sıklığını azaltmada daha etkili olduğunu ortaya koymakla birlikte, radyolojik ve elektrofizyolojik etkinlikleri arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır. İmmunmodulator tedavilerin MS'teki etkinliğini karşılaştıran ek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnterferon beta, glatiramer asetat, atak oranı

Yazar Adı: Hv. Tbp. Yzb. Genç GENÇ

Danışman: Prof. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA

SUMMARY

Clinical Radiological and Electrophysiological Comparison of Immunomodulatory Therapies in Multiple Sclerosis Patients

Although it's been shown that immunomodulatory therapies (IMTs) in multiple sclerosis (MS) can modify the course of the disease by reducing the relapse rate, and relatively delaying the progress of disability, no study comparing IMTs head-to-head in terms of clinical, radiological, and electrophysiological changes is available. We aimed to investigate the effects of interferon-beta (IFN-B) 1b, IFN-B-1a subcutaneous (sc), IFN-B-1a intramuscular (im) ve glatiramer acetate (GA) therapies on clinical, electrophysiological and radiological findings retrospectively in 85 MS patients followed up at least 2 years. Annual relapse rates were 0,1 for IFN-B-1a sc; 0,2 for IFN-B-1b; 0,3 for GA, 0,5 for IFN-B-1a. ($p=0,01$). The percentage of relapse-free patients after one year ranged 54,5% for IFN-B-1a im and GA, 82,9% IFN-B-1a sc, to 86,4% for IFN-B-1b, and after two years varied from 27,3% for IFN-B-1a im, 54,5% for GA, 72,7% for IFN-B-1b, to 78% for IFN-B-1a ($p<0.05$). Disability scores after 2 years increased in IFN-B-1a im, 0,1 point increased prior to 1st year of the therapy as well as continued decline prior to pre-therapy in IFN-B-1a sc, whereas no changes have been observed in IFN-B-1b and GA. Within 2-year treatment period no significant increase in the number of magnetic resonance (MR) T2 lesions was determined. No significant difference was found during therapy in terms of evoked potentials. Our results revealed that high-dose, high-frequent regimens are more effective in terms of reducing the relapse rate whereas there's no significant difference in terms of efficacy on radiological and electrophysiological findings between groups. Additional prospective studies comparing the efficacy of IMTs on MS are needed.

Key Words: Interferon beta, glatiramer acetate, relapse rate

Author: Gençer GENÇ , MD

Counsellor: Şeref DEMİRKAYA, MD, Prof.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
• Tedavi.....	15
• Hastalığın Seyri Üzerine Etkili Olan Tedaviler	17
• İmmunmodulator Tedaviler	18
• Klinik İzole Sendrom ve Erken MS’de İmmunmodulator Tedaviler	25
• Doz ve Uygulama Sıklığı Karşılaştırma Çalışmaları	27
• Nötralizan Antikorlar	30
• Yan Etkiler	31
• İmmünoşpresif Tedaviler	36
• İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi	39
• Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler.....	39
• Multipl Sklerozda Yeni Tedavi Seçenekleri.....	40
GEREÇ VE YÖNTEM	41
• Çalışma popülasyonu	41
• Çalışma tasarımı	41
• İstatistiksel Analizler	42
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA.....	67
SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR.....	95

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAN	: Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology)
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
APC	: Antijen Sunucu Hücre (Antigen Presenting Cell)
AZA	: Azatioprin
BAEP	: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Brainstem Auditory Evoked Potentials)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale)
EFNS	: Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu (European Federation of Neurological Societies)
EP	: Uyarılmış Potansiyeller (Evoked Potentials)
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FS	: Fonsiyonel Sistem
GA	: Glatiramer Asetat
Gd	: Gadolinyum
IFN	: İnterferon
IFN-B	: İnterferon beta
Ig	: İmmunglobulin
im	: İntramuskuler
İMT	: İmmunmodulator Tedaviler
İS	: İmmünosupresif
İVlg	: İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi
İVMP	: İntravenöz Metil Prednizolon
JC virus	: John Cunningham virus
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
KKMS	: Klinik Olarak Kesin Multipl Skleroz
MBP	: Miyelin Bazik Protein (Myelin basic protein)
mcg	: Mikrogram

MHC	: Temel Doku Uyum Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MITO	: Mitoksantron
MIU	: Milyon Ünite
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSEP	: Median Sinir Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller (Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials)
MSFC	: "Multiple Sclerosis Functional Composite" Özürlülük Ölçeği
NAK	: Nötralizan Antikorlar
OKB	: Oligoklonal Band
PLP	: Proteolipid Protein
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
sc	: Subkutan
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TOUCH	: 'Tysabri Outreach Unified Commitment Health' Reçete Sistemi
Treg	: T Regulator Hücresel
TSEP	: Tibiyal Sinir Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller (Tibial Nerve Somatosensory Evoked Potentials)
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (Vascular cell adhesion molecule)
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visual Evoked Potentials)
VLA-4	: Çok Geç Antijen-4 (Very Late Antigen-4)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1.İmmunmodulatuvar ilaçların tedavinin 1. ve 2. yılında atak sayıları....	47
4.2.İmmunmodulatuvar tedavilerin yıllık atak oranları.....	48
4.3.İmmunmodulatuvar tedavilerin ataksız hasta oranları.....	48
4.4.İmmunmodulatuvar tedavilerin ortalama EDSS skorları.....	52
4.5.Tedavi öncesi göre tedavinin 2. yılında EDSS skorunda 1 puanlık kötüleşme, iyileşme ve değişiklik olmaması açısından karşılaştırılması	54
4.6.İmmunmodulatuvar tedavilerin yan etkileri.....	55
4.7.İmmunmodulatuvar tedavilerin VEP üzerine etkisi.....	63
4.8.İmmunmodulatuvar tedavilerin MSEP üzerine etkisi.....	63
4.9.İmmunmodulatuvar tedavilerin TSEP üzerine etkisi.....	64
4.10.İmmunmodulatuvar tedavilerin BAEP üzerine etkisi.....	64
4.11.İmmunmodulatuvar tedavilerin MR bulguları üzerine etkisi.....	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Multipl skleroz McDonald tanı kriterleri.....	9
2.2. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MR kriterleri.....	10
2.3. PPMS tanısı için revize McDonald kriterleri.....	11
2.4. İnterferonların yan etkileri.....	34
4.1. Klinik tipine bakılmaksızın tüm İMT kullanan hastalar.....	43
4.2. Hastaların ilaçlara göre dağılımı.....	43
4.3. Yaş.....	44
4.4. Cinsiyet.....	44
4.5. Hastalık süresi (yıl).....	44
4.6. Tedavi süresi (yıl).....	45
4.7. Tedavi öncesi ortalama toplam atak sayıları.....	45
4.8. Tedavinin 1. ve 2. yılında ortalama atak sayıları.....	46
4.9. Yıllık atak oranları.....	47
4.10. Ataksız hasta oranları.....	49
4.11. Ataksız hasta oranları (Tedavinin 1. ve 2. yılı karşılaştırması).....	50
4.12. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. yılında ortalama EDSS skorları.....	52
4.13. EDSS değişimleri.....	53
4.14. Yan etkiler.....	55
4.15. Diğer yan etkilerin gruplara göre hasta sayıları.....	57
4.16. Elektrofizyolojik karşılaştırma.....	61
4.17 Radyolojik karşılaştırma.....	66

I-GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), genellikle genç erişkinlerde görülen, genellikle atak ve düzelmeler ile bazen de progresif bir seyir gösteren, genetik zeminde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı düşünülen, otoimmün doğada santral sinir sisteminin inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır.

Patogenezi ve tedavisi konusunda yoğun ve çok yönlü araştırmalara konu olan MS büyük olasılıkla bir enfeksiyöz etken tarafından başlatılan, T hücre ve sitokinler aracılığı ile yönlendirilen karmaşık immün disregulasyon sonucu oligodendroglia, myelin hatta akson harabiyeti ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Multipl skleroz vakalarının yaklaşık % 80'i saatler yada günler içinde gelişen akut nörolojik semptomların ardından, haftalar ve aylar içerisinde kendiliğinden meydana gelen kademeli düzelmenin görüldüğü, relapsing-remitting bir seyirle başlar (1).

Hastalığın kesin tanı koyduracak bir laboratuvar testinin olmaması nedeniyle zor tanı konulan ve klinik seyrinin öngörülemediği bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. Multipl skleroz hastalarının tanısının konulması aşamasında ve hastalığın progresyonunun izlenmesinde beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve Beyin Omurilik Sıvısı'nın (BOS) incelenmesi önemli katkılar sağlamıştır.

Multipl sklerozda olası otoimmün patolojik mekanizmalar yeterince bilinmediğinden kesin ve yeterince etkin bir tedavi sağlanamamaktadır. Atak oranını azaltarak, aktif nöropatolojik süreçleri sınırlayarak ve özürülüğün ilerlemesini göreceli olarak geciktirerek hastalığın seyrini değiştiren immunmodulatuvar ilaçlar yaklaşık 15-20 yıldır hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Relapsing remitting multipl sklerozda (RRMS) interferon-beta (IFN-B) ürünlerinin ve glatiramer asetatın (GA) yıllık atak oranlarında yaklaşık % 30 oranında azalma sağladığı ve MR aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar MS'de sürmekte olan enflamasyonun belirtilerini azaltır. Ancak bu ilaçları kullanan hastalarda ataklar ve hastalık ilerlemesi devam ettiğinden daha etkili tedavilere ihtiyaç vardır.

II-GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz santral sinir sisteminde (SSS) beyaz cevheri tutan fakat kortikal ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (2).

Hastalık genellikle genç erişkinlerde görülmekte olup kadınlarda ve beyaz ırkta daha sık olmak üzere 20-40 yaşları arasında pik yapmaktadır. Ailesinde MS bulunanlarda daha çok gözükmemektedir. Birinci derecedeki akrabalarındaki risk oranı genel populasyon ile karşılaştırıldığında 31 kat daha fazladır (3). Coğrafi yayılım olarak her iki yarım kürede 37° enleminden kutuplara doğru gidildikçe insidansı ve prevalansı artar.

Yaklaşık yüz yıl önce klinik özellikleri tanımlanmasına rağmen multipl sklerozun etyolojisi hala net olarak bilinmemektedir.

Hastalığa duyarlılık genellikle genetik olarak tespit edilmekle birlikte başlangıcı bir çevresel faktör tarafından tetiklenmektedir. Multipl sklerozda ailevi kümeleşme genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Hastaların % 20'sinin birinci, ikinci ve üçüncü derecede akrabalarında hastalığın bulunduğu tespit edilmiştir. Birinci derecede akrabalar için yaşam boyu risk oranı % 3-5, ikinci ve üçüncü derecedeki akrabalarda % 1,5-2,5 olarak tespit edilmiştir. Popülasyon temelli bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde MS için uyum oranı % 25,9, çift yumurta ikizlerinde ise % 2,4 olarak saptanmıştır (4). Bunun yanında MS hastalarının BOS'unda Klamidya, Mikoplasma, Epstein-Barr, Kızamık, Kabakulak ve Herpes Simpleks virüslerine ait antikorların tespit edilmesi, ayrıca deneysel çalışmalarda bazı virüslerin deney hayvanlarının santral sinir sisteminde demiyelinizasyon ortaya çıkarmasının gösterilmesi çevresel faktörlerin rol oynadığını akla getirmektedir (5).

Etyolojisi net olarak ortaya konamamakla birlikte son yıllardaki çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın rol aldığını göstermiştir (6). Multipl sklerozda hasar ve tamir mekanizmaları birlikte rol almaktadır (7).

Hastalığın akut inflamatuvar lezyonların oluşması ve kan-beyin bariyerinin (KBB) yıkılmasıyla başladığı kabul edilmektedir. Lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenmesi de bunu desteklemektedir.

Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması hastalığın patogenezi ve tedavisi açısından önem taşır (8).

Santral sinir sistemi enfeksiyonları ya da otoimmün saldırı durumunda T hücreler KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok fazla sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler (9).

Selektinler ve onların ligandları, integrinler ve endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve reseptörleriyle matriks metalloproteinazlar lökositlerin SSS'ne girişini sağlarlar. Kan-beyin bariyeri yoluyla SSS içine hücre göçü sırasında matriks metalloproteinazlar tarafından subendotelial bazal endotelial membran degradasyonu oluşmaktadır. Kan beyin bariyerinden monositlerin geçiş mekanizmalarında ise Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (Vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) / Çok Geç Antijen-4 (Very Late Antigen-4, VLA-4) yolağının; nötrofillerin geçişinde ise vasküler endotelial büyüme faktörünün (vascular endothelial growth factor, VEGF) rol aldığı düşünülmektedir (10).

Mikroglial hücreler SSS'de inflamatuvar ortamın oluşturulmasında; dentritik hücreler ise SSS'ye giren T lenfositlere antijen sunumunda rol alırlar. İmmün hücrelerin lezyona girişine paralel olarak lezyondan kaynaklanan antijenler periferde geçerler. SSS tarafından tanınan non-self antijenler kısa bir süre içerisinde servikal ve paraspinal lenf nodüllerinde saptanırlar. Lenf nodülünde dentritik hücreler antijeni işleyerek kazanılmış immün cevabı başlatırlar. Antijenik peptitleri yüzeylerinde bulunan MHC Class I, MHC Class II molekülüne bağlanarak T hücrelerine sunarlar. CD8⁺ T hücreleri MHC Class I ile sunulan peptid antijenleri, CD4⁺ T hücreleri ise MHC Class II moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. Antijen sunan hücrelerin salgıladığı kösitümüle edici moleküller T hücrelerinin aktivasyonuna ve klonotipik çoğalmasına yol açarlar. Bu antijen spesifik T hücreleri KBB'yi geçip lezyona infiltre olurlar (11).

B hücre cevapları da T hücre cevapları gibi dentritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla B hücre reseptörlerinin

spesifik antijene bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar.

Periferde aktive olan bu hücreler KBB'yi geçtikten sonra SSS içinde reaktif olurlar. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri SSS'deki hedefleri üzerinde antijen spesifik hasar oluştururlar. Otoreaktif antikorlar ise kompleman fiksasyonu veya antikor aracılı sitotoksikite yoluyla antijen spesifik hasar oluştururlar.

Multipl sklerozun T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun niçin tekrar ettiği henüz anlaşılamamıştır (12).

CD4⁺ T hücreleri pro ve antiinflamatuvar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir.

Günümüzde doğal T regülatuar hücreler (Treg) üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Deneysel allerjik ensefalomyelitte CD4⁺ CD25⁺ foxp3⁺ T regülatuar hücrelerinin hem sekonder lenfoid organlar, hem de inflamasyonlu SSS'de rol oynadıkları gösterilmiştir (13). Deneysel allerjik ensefalomyelitte Treg hücrelerin otoimmüniteye karşı doğal koruyucu oldukları ve hastalığın spontan remisyonlarına katkıda bulundukları gözlenmiştir. Multipl sklerozda ise sirküle CD4⁺ CD25⁺ T hücrelerinin defektli regülatuar özellikler gösterdiği dikkat çekmektedir (14).

Santral sinir sistemi içinde oluşan demiyelizan plakların patolojik özellikleri şunlardır:

1. T hücreler, B hücre ve makrofaj-mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon,
2. Beyaz cevherde demiyelinizasyon, kronik dönemde oligodentrosit kaybı,
3. Belirgin aksonal kayıp,
4. Astrosit proliferasyonu ve gliosis.

Bunlara ek olarak özellikle erken dönemlerde demiyelinizasyon gerçekleşebilmektedir (15).

Aktif MS lezyonları yoğun makrofaj infiltrasyonunu gösterirler. Kronik MS lezyonu ise hücreden fakirdir, aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez ve remiyelinizasyon tam olmayıp inflamasyon değişen oranlarda hala saptanabilir (16).

Diğer yandan MS'de hem kronik hem de erken dönemde akut aksonal hasar gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte erken dönemdeki inflamatuvar mediyatörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Akut MS hastalarının tersine kronik hastalarda daha az inflamasyon ve gliosis gözlenen kortikal demiyelinizan lezyonlar daha sıktır (17).

Son yıllarda MS lezyonlarının patolojik analizi sonucunda dört farklı patern ortaya atılmıştır (18).

Tip I: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon

Tip II: Antikor aracılı demiyelinizasyon

Tip III: Distal oligodendriogliopati ve apoptoz

Tip IV: Primer oligodendrosit dejenerasyonu

Ancak bu verilerle çelişen çalışmalar da bulunmaktadır (19). Sonuç olarak MS patogenezinin net olarak ortaya konması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Multipl sklerozda klinik semptom ve bulgular inflamasyon, lokal ödem, demiyelinizasyon ve ileri dönemde aksonal kayıp sonucu ortaya çıkar ve hastalığın etkilediği bölgeye göre değişir.

Duyusal ve motor belirtiler en sık görülen başlangıç belirtileridir. Hastalığın başlangıç semptomu olarak motor belirtiler % 32-41, duysal belirtiler % 43'ünde görülür. Hastalığın başlangıç yaşı ile klinik bulgu arasında farklılık bulunmaktadır. Motor belirtiler 20'li yaşlarda hastaların % 10'unda görülürken 40 yaşından sonra başlayanların neredeyse yarısında görülmektedir. Duyusal septomlar; parestezi, hipoestezi, nevralji, Lhermitte belirtisi, derin duyu bozukluğu ve trigeminal nevralji şeklinde ortaya çıkabilir (20).

Motor semptomlar ise özürllülüğe yol açan en önemli fonksiyon bozukluklarından olup kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumu ile ortaya çıkar. En sık görülen motor belirti ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Alt

ekstremitelerde kuvvetsizlik üst ekstremitelere göre daha sık gözükür. Motor semptomlar olarak parezi, pleji, spastisite, dizatri, spazmlar, kramplar ortaya çıkabilir.

Görme ile ilgili semptomlar optik nöropatiye bağlı görme kaybından beyin sapı tutulumuna bağlı internükleer oftalmoplejiye ve bakış parezilerine kadar değişik şekillerde karşımıza gelebilir (20).

Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizatri, titubasyon gibi serebellar semptomlar yanında mesane, bağırsak, cinsel fonksiyon bozuklukları gibi disotonomik bulgular da sık görülmektedir.

Hastaların büyük bir kısmında günlük yaşamı etkileyebilecek düzeyde yorgunluk görülmektedir. Yorgunluk hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi depresyon ve uyku düzensizliğine de bağlı olabilir. Yorgunluk sıcakta ve nemli ortamlarda daha fazla hissedilir. Sıcağa aşırı duyarlılık “Uhthoff fenomeni” olarak bilinir (20).

Multipl skleroz hastalarında kognitif etkilenme, depresyon, ağrı, uyku bozukluğu, baş ağrısı ve epileptik nöbetler de görülebilir.

Multipl sklerozda ilk kez Mc Alpine tarafından önerilen ve halen kullanılan sınıflandırmaya göre relapsing remitting, sekonder progresif ve primer progresif olmak üzere üç ana form söz konusudur.

Relapsing Remitting MS (RRMS), atak ve remisyon dönemleri ile giden formdur. Ataklardan kalan sekellerin artmasıyla özürlülük ilerleyebilir, ancak ataklar dışında özürlülükte sürekli bir artış söz konusu değildir. Atak 24 saatten uzun süren, genellikle günler ya da haftalar süren tam ya da tama yakın düzelme ile sonlanan, bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü dönemlerdir (21).

Sekonder progresif MS (SPMS), RRMS olgularının çoğunun zamanla dönüştüğü ve özürlülüğün ataklarla veya ataksız ilerlediği formdur.

Primer progresif MS’de (PPMS) ise başlangıçtan itibaren özürlülük ilerleyici bir seyir gösterir.

Zaman içinde MS gelişen hastaların % 85’inde klinik başlangıç tek bir beyaz cevher lezyonuna bağlı optik sinirleri, beyin sapını veya medulla

spinalisi etkileyen akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterizedir. Bu tabloya klinik izole sendrom (KİS) adı verilir.

Multipl sklerozda benign ve malign terimleri de kullanılmaktadır. Bening MS daha çok ilk on yıl Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale = EDSS) puanı 2 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir. Malign MS terimi ise daha çok akut, polisemptomatik başlangıçlı, hızla ciddi özürlülük düzeyine ulaşan hatta kısa sürede ölümle sonuçlanan olgular için kullanılmaktadır.

Multipl skleroz olgularının yaklaşık % 85'i RRMS seyirle başlar. Relapsing remitting seyir gösteren MS hastalarının bir kısmı ortalama 10-19 yılda SPMS'ye dönüşüm gösterir.

Relapsing remitting MS hastalarının % 70'inde başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır. Primer progresif MS olgularının büyük bir kısmı ise 40 yaş üzerinde başlangıç gösterir (22).

Başlangıç semptomları açısından ise piramidal ve serebellar bulgular PPMS'li hastalarda daha fazla görülmektedir (23)

Çeşitli çalışmalarda atak sıklığı hastalığın erken dönemlerinde yılda 0,1-0,85 olarak bildirilmektedir (24-27). Kesitsel çalışmalarda ortalama 0.5'den az iken longitudinal çalışmalarda 0,5-1 arasında bildirilmiştir. Birçok çalışmada hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyet ile atak sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hastalık ilerledikçe atak sıklığının azaldığı çoğu araştırmacı tarafından ileri sürülmektedir. İlerleyen yıllarda ataklar daha çok sekel bırakmaktadır.

Özürlülüğün ilerleyişi atak sıklığı ve klinik seyre göre farklılık göstermekte olup genelde bireysel değerlendirilmelidir. Ancak on yılda yürümenin etkilendiği, onbeş yirmi yıl içerisinde desteksiz yürüyemedikleri ve otuz yıl içerisinde ise ancak bir iki adım atabildikleri belirtilmektedir. Tekerekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise ortalama 20 yıl sonradır (28).

Prognoz açısından, erkek cinsiyet, ileri yaş, motor, serebellar, sfinkter tutulumu ile başlaması, ilk beş yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu, ilk beş yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısı, ataklar arasındaki sürenin kısa

olması, EDSS'de 3 ya da 4 puana kısa sürede ulaşma ve ilk atağın sekelli sonuçlanması kötü faktörler belirlenmiştir (29). Magnetik rezonans görüntülemeye beyaz cevher atrofisi T1'de hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü, magnetizasyon transfer oranı gibi özelliklerden de prognoz tayininde yararlanılmaktadır.

Gebelikte atak sıklığı azalmakta, lohusalıkta artmaktadır (30). Enfeksiyonların atak sıklığını arttırdığı birçok çalışmada ortaya konmakla birlikte spesifik bir ajan saptanmamıştır. Fiziksel travma ve cerrahi girişimlerin de kanıtlanmış etkileri yoktur. Psikolojik stresin de hastalık aktivitesini artırıcı etkisinin olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Başvuru semptomlarının çok farklı olabilmesi ve hastalığın çoğunlukla ataklarla düzelmelerle seyretmesi nedeni ile bazı semptom ve bulgular gözden kaçmış olabilir. Tanıda en önemli adım ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde alınan anamnezdir.

Multipl skleroz tanısı, klinik bir tanı olduğundan öykü ve muayene bulguları oldukça önemlidir. Multipl skleroz tanısı için spesifik bir test yoktur. Bununla beraber hastalığın birçok hastalığı taklit edebilmesi veya SSS'yi tutan özellikle immün temelli birçok hastalığın MS gibi klinik prezentasyon gösterebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testlerinin önemi büyüktür. Bunlar arasında Beyin MR son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS'ta oligoklonal band (OKB) tayini ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (somatosensory evoked potentials=SEP), görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials=VEP) gibi uyarılmış yanıtlar da tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir.

Multipl skleroz tanısında zorluklar yaşanması nedeni ile bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. İlk kriterler 1965'de Schumacher tarafından öykü ve muayene bulgularına dayandırılarak belirtilmiş olup hastalar klinik kesin, muhtemel (probable) ve olası (possible) MS olarak sınıflandırılmıştır (31). 1983'de tanımlanan Poser tanı kriterleri, öykü ve muayenenin yanında MR, uyarılmış potansiyeller (evoked potentials, EP) ve BOS incelemesini de değerlendirmiş ve uzun süre araştırma protokollerinde yaygın olarak

kullanılmıştır. Bu kriterlerde hastalık başlangıç yaşı 59'a kadar çıkmıştır. Bu kriterlere göre tanı; klinik veya laboratuvar destekli olarak konulmakta ve kesin veya olası MS tanısı olarak ikiye ayrılmaktadır (32).

2001 yılında yayınlanan ve 2005'de revize edilen McDonald kriterleri ile Poser tanı kriterleri gözden geçirilmiş ve olguların erken tanınması amaçlanmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Multipl Skleroz McDonald tanı kriterleri (2001)

İki veya daha fazla atak varlığı; iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu

MS tanısı için ek bilgi: Gerekmiyor

İki veya daha fazla atak varlığı; bir lezyonun objektif klinik bulgusunun varlığı

MS tanısı için ek bilgi:

Alansal yayılım (MR ile)

VEYA;

MR'de MS ile uyumlu 2 veya daha fazla lezyon ve pozitif BOS

VEYA;

Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle

Bir atak varlığı; iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusunun varlığı

MS tanısı için ek bilgi:

Zamansal yayılım (MR ile)

VEYA;

İkinci klinik atağı bekle

Bir atak varlığı; bir lezyonun objektif klinik bulgularının varlığı (KİS)

MS tanısı için ek bilgi:

Alansal yayılım (MR ile)

VEYA;

MR'de MS ile uyumlu 2 adet lezyon ve pozitif BOS

VE;

Zamansal yayılım (MR ile)

VEYA;

İkinci klinik atağı bekle

Bu kriterlerde lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif kanıtların gerekliliği belirtilmiş ve MR kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2.2). Bu kriterlerin oluşturulmasında Barkof ve Tintore'nin MR ile ilişkili yaptığı çalışmalar dikkate alınmıştır (33, 34). Beyin omurilik sıvısı ve VEP diğer

paraklinik testler olarak belirlenmiştir. Tanımlamalar kesin MS, olası MS ve MS değil olmak üzere açıklığa kavuşturulmuştur. Schumacher tarafından atak için belirlenen semptom ve bulgular 24 saat veya daha uzun sürmesi ve 2 atak arası süre 30 gün olması kriteri benimsenmiştir. Bu kriterlerde PPMS için tanı kriterleri de önerilmiştir (35). Kesin PPMS tanısı için, BOS, MR ve VEP anormallikleri ve bununla beraber ya en az bir yıl içinde klinik progresyonun olması, veya zaman içinde MR’de lezyonların dağılımının gösterilmesi gerekliliği belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MR Kriterleri (McDonald 2001)

Alansal Yayılım:

Aşağıdakilerden en az 3’ü olmalı

- ✓ 1 adet gadolinyum (Gd) tutan lezyon veya 9 adet T2 hiperintens lezyon
- ✓ En az 1 adet infratentorial lezyon
- ✓ En az 1 adet jukstakortikal lezyon
- ✓ En az 3 adet periventriküler lezyon

Lezyonlar > 3mm olmalıdır. Bir spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu yerine geçer.

Zamansal Yayılım:

- ✓ İlk klinik olaydan en az 3 ay sonra çekilen MR’de kontrast tutulumu varsa yeterlidir.
- ✓ Kontrast tutulumu yoksa 3 ay sonra kontrol MR’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması

2001 yılındaki McDonald kriterlerinin Poser kriterlerine göre daha spesifik ve sensitif olduğu görülmüştür. Tanısal değeri ve uygulanırlığı konusunda genel olarak olumlu görüşe rağmen; 2 atak hikayesi ve 2 ayrı lezyon bulgusu olan hastalarda MR’ye gerek görülmemesi, objektif klinik bulgunun tanımının olmaması, BOS incelemesinin rolünün az, MR’nin rolünün fazla vurgulanması, tüm PPMS hastalarında mevcut olmayabilen OKB pozitifliğinin kesin PPMS tanısı için gerekli olması nedeniyle çeşitli araştırmacılar tarafından eleştirilere uğramıştır (22, 36-38). Bu amaçla 2005 yılında Amsterdam’da Polman başkanlığındaki panelde McDonald kriterleri revize edilmiştir (39). Ayırıcı tanının önemi vurgulanmış, objektif klinik bulgunun tanımı daha netleştirilmiştir. Revize McDonald kriterlerinde MR zamansal ve alansal yayılım kriterleri yeniden düzenlenmiş, diğer esaslar aynı kalmıştır.

Zamansal yayılım için ilk klinik olaydan en az 3 ay sonra çekilen MR'de aktif lezyon veya ilk MR'den en az 30 gün sonra çekilen MR'de yeni T2 lezyonu gerekmektedir. Alansal yayılım içinse kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonları daha ön plana çıkmıştır. Bir spinal kord lezyonu bir infratentoriyel beyin lezyonuna eşit, Gd tutan spinal kord lezyonu Gd tutan beyin lezyonuna eşit kabul edilmiş ve spinal kord lezyonlarının istenen T2 lezyon sayısını tamamlamak için beyin lezyonu yerine sayılabileceği belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda Swanton tarafından geliştirilen ve daha duyarlı olduğu öne sürülen kriterlerde periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa ve spinal kord yerleşimleri arasından en az ikisinde birer lezyonun olmasının alansal yayılım kriterlerini; bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MR'de yeni T2 lezyonunun ise zamansal yayılım kriterlerini karşıladığı öngörülmektedir (40).

Revize McDonald kriterlerinde PPMS için tanı kriterleri de yeniden düzenlenmiş ve OKB pozitifliği mutlak kriter olmaktan çıkarılmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. PPMS tanısı için Revize McDonald Kriterleri

En az bir yıl süreli ilerleyici fonksiyonel kayıp varlığında

Aşağıdakilerden en az ikisi gerekli (Bu bulgulara neden olabilecek diğer patolojilerin dışlanması koşuluyla);

- ✓ Beyin MR'de 9 T2 lezyonu veya 4 T2 lezyonu ve VEP'de latans gecikmesi
- ✓ Spinal MR'de en az 2 fokal T2 lezyonu
- ✓ BOS'da OKB pozitifliği ve/veya Ig G indeksinde artış

Magnetik rezonans, günümüzde tanı, klinik-lezyon ilişkisini gösterebilmek, aktivasyonu ve klinik seyirdeki varyasyonları değerlendirebilmek ve tedavi monitorizasyonu amacıyla kullanılmaktadır.

Magnetik rezonans incelemesi diğer tanıların dışlanması, MS tanısının konulması ve hastalık aktivitesi ile tedavinin izlenmesinde önemli bilgi sağlamaktadır. Multipl skleroz tanısının konulmasında en yararlı inceleme olduğuna inanılmaktadır. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastalarda MR pozitifliği % 85-95 oranına ulaşabildiğinden, MR tanı aşamasının standart

tetkiklerinden biri olarak rutine girmiştir. Magnetik rezonans görüntülemeye bulguların MS'ye spesifik olmaması, tanının aşırı uca kayması kaygısını da her zaman beraberinde taşımaktadır. Multipl sklerozda MR'de lezyonların ortaya çıkışı ve kayboluşu klinik ataklar ya da remisyonlarla korele olmadığı gibi; belirli bir klinik bulguya da karşılık gelmeyebilmektedir. Böylece sessiz lezyonlar da saptanabilmektedir. Klinik semptomlarda değişiklik olmadan da MR incelemeleri hastalık aktivitesi hakkında bilgi verebilmektedir. Magnetik rezonans görüntüleme MS için spesifik diagnostik test olmayıp yorumu sırasında hastanın kliniği hep göz önünde bulundurulmalıdır. Anormal MR bulguları klinik bulgular olmadığı sürece tek başına MS tanısı koymak için yeterli değildir (41). Multipl sklerozlu vakaların bazılarında MR bulguları tamamen normal olabilir veya MR lezyonları % 5-10 yanlış tanılara yol açabilir (42).

Multipl sklerozda MR tanı hassasiyetini arttırmak için lezyonların yerleşim yeri, çapı, sayısı, hacmi ve kontrast tutulumu açısından bazı kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler bazı eksiklikler ve daha çok prognoza yönelik olmaları nedeniyle eleştirilmekte ve geliştirilmektedir.

Magnetik rezonans ile hastalığın aktivitesini izlemek mümkündür. T2 lezyon yükü, periventriküler beyaz cevherde, korpus kallosum iç yüzeyinde, jukstakortikal bölgede ve infratentorial bölgede gelişebilecek inflamasyon, ödem, demiyelinizasyon, akson kaybı gibi birçok değişikliği temsil edebilir. T1 ağırlıklı incelemelerde görünen kara delikler EDSS oranları ile uyumlu olup, kalıcı hasar göstergeleridir (43). T1 sekansında kontrast tutan lezyonlar aktif lezyonların ve kan beyin bariyerinin bozulduğunun göstergesidir. Son yıllarda yapılan 20 yıllık bir takip çalışmasında T2 lezyonların özürölülük ile ılımlı bir korelasyon gösterdiği ve prediktif değerinin hastalığın erken dönemlerinde olduğu ortaya konmuştur (44).

Multipl sklerozu öncelikle düşündüren özellikler yerleşim yeri açısından periventriküler, ventriküle değen, perikallosal, infratentorial ve jukstakortikal yerleşimli lezyonlardır. Bu lezyonların ovoid ve 5 mm'den büyük olmaları MS'yi akla getirmelidir. Multipl sklerozda spinal plak genellikle iki vertebra

segmentini geçmez ve aksiyel kesitlerde dorsal kolona doğru uzanım gösterir (45-47).

Son zamanlarda MS'de oluşan beyin atrofisinin değerlendirmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar sonucunda MS'li hastalarda spinal kord çapında azalma, ventriküler genişleme ve beyin volümünde azalma görülmüştür (48).

Uyarılmış potansiyel incelemeleri basit, invaziv olmayan yöntemler olup klinik belirti ve bulguların doğrulanması ile sessiz lezyonları ve multisistem etkilenmeyi ortaya koyma açısından önem arz ederler. Bu yöntemler SSS'deki afferent yollarda elektrofizyolojik olarak lezyon saptamak için kullanılır. Özellikle görsel, beyin sapı işitsel ve somatosensoriyel uyarılmış yanıtların ölçülmesi (VEP, BAEP, SEP), hastalığın multifokal tutulum özelliğini ortaya koyabilen önemli incelemelerdir; ancak MS için spesifik değildir. Fakat burada elde edilen bulgular klinik bulgu vermeyen sessiz plakları göstermek açısından faydalıdır. Latans uzaması demyelinizasyonu göstermektedir. Uyarılmış potansiyel incelemelerinden VEP görme yollarında, SEP arka kordonda ve lemniskus sisteminde, BAEP beyin sapındaki lezyonları ortaya koymak için kullanılır. Özellikle VEP, optik sinir, kiazma ve optik traktustaki plakları tespit etmek için çok sensitiftir ve dalga şeklinin korunduğu uzamış yanıtlar elde edilir. İnteroküler P100 latans farkı yaygın bir bulgudur. Kesin MS'li hastaların % 85'inde, olası MS'lilerin % 58'inde anormal yanıtlar elde edilir (49). Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel incelemeleri, şüpheli pons lezyonlarını tespit etmek için çok yararlıdır. Kesin MS'li hastaların % 67'sinde, olası MS'lilerin % 41'inde anormal yanıtlar elde edilir. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel incelemeleri, duyu muayenesi normal olan MS hastalarında duyu anormalliklerini ortaya koymak için faydalıdır. Kesin MS'li hastaların % 77'sinde, olası MS'lilerin % 67'sinde anormal yanıtlar elde edilir (50). Tüm uyarılmış potansiyel incelemelerinde laboratuvarın güvenilir olması ve bulguların doğru yorumlanmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ile motor yolların fonksiyonel durumu

incelenerek klinik durumu değerlendirmek m¼mk¼n olmakla birlikte kullanımı kısıtlıdır.

Multipl skleroz ř¼phesi taşıyan hastalara BOS incelemesi önerilmektedir. Multipl sklerozlu hastalarda BOS incelemesi, hastalığın imm¼n ve inflamatuvar özellikte olduğunu göstermek için yapılır. Lezyonların zamanını ve dağılımını göstermede BOS incelemesinin katkısı yoktur. Görünt¼leme bulgularının özg¼n olmadığı veya klinik bulguların atipik olduğu olgularda BOS incelemesi değer kazanır. Genellikle BOS'un rengi berrak olup basıncı normaldir. Bazen mm³'de 50'yi aşmayan ve genellikle lenfositlerden ibaret bir pleositoz gör¼lebilir. Beyin omurilik sıvısı proteini ve albumini genellikle normaldir. Bu nedenle BOS proteini 100 mg/dl'den fazla ve hücre sayısı 100'den fazla olan olgularda MS'in dışında başka etiyolojik faktörler düşün¼lmelidir (51,52). Beyin omurilik sıvısı analizlerinde özellikle oligoklonal bandların, myelin esaslı proteinlerin ve imm¼noglobulin G düzeylerinin spinal sıvıdaki ölç¼mleri MS tanısında son derece önemli tanısal verileri oluşturmaktadır. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde en önemli özellik artmış Ig G sentezinin ve oligoklonal bandların (OKB) varlığının gösterilmesidir. Vakaların % 70'inde Ig G indeksi ile gösterilen anormal intratekal Ig G sentezi vardır. 0,7'nin üzerindeki indeks değeri BOS'ta Ig G sentezini gösterir. Normal BOS elektroforezinde homojen bir band görün¼m¼ olurken, MS'li olguların BOS elektroforezinde Ig G artışına paralel olarak birden fazla OKB gör¼l¼r. Multipl skleroz tanısında oldukça önemli bir bulgu olmasına rağmen, MS'ye spesifik olmayıp bu bandlara diğer inflamatuvar olaylarda da rastlanılmaktadır. Klinik olarak kesin MS tanısı konulan olguların % 85-95'inde bu bandların pozitif olduğu gör¼lm¼şt¼r (53). Sensitivitesi yüksektir, bir kez pozitif olan bant pozitif kalır. İzoelektrik fokuslama yöntemi ile Ig G oligoklonal bandların gösterilmesi, Ig G indeksinin yükselmesi BOS'ta MS tanısını destekleyen önemli bulgulardır. Multipl skleroz hastalarının BOS'unda hastalığın aktif döneminde miyelin bazik protein (myelin basic protein, MBP) varlığı gösterilmiştir, fakat hastalığa spesifik değildir (54).

Bireyler arasında hastalığın seyrinin farklı olmasından dolayı, bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken, bazıları kalıcı olarak öz¼rl¼l¼k

oluşturur. Son yıllarda tedaviye giren immunomodulator tedaviler ile hastalığın seyri kısmen de olsa özellikle ilk yıllarda değiştirilebilmektedir. Dolayısıyla hastalığın hem seyrini izlemek hem de tedavinin etkinliğini değerlendirmek için değerlendirme skalalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) olmak üzere birçok skala geliştirilmiştir (55). EDSS puanı, hasta ile görüşülerek ve nörolojik muayene ile elde edilir. 0,5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte 0, normal nörolojik muayeneyi; 10 MS'e bağlı ölümü ifade eder. Puanlar özürlülüğün artışı ile birlikte artar. EDSS puanı, 1.0-4.0 arasında Fonksiyonel Sistemlere (FS), 4.0-8.0 arasında hastanın ambulasyon durumuna dayanır. MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) de MS'de kullanılan özürlülük skalarından birisidir. Bu skala, EDSS'den farklı olarak serebral tutulum ve üst ekstremité işlevleri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

TEDAVİ

Multipl sklerozda bir tedavinin kısa dönemde etkili olup olmadığına karar vermek, hastalığın ataklarının kendiliğinden düzelebilmesi ve seyrinin hastadan hastaya, hatta aynı hastada zaman içinde değişik seyir gösterebilmesi bakımından genellikle zordur.

Hastalığın değişik klinik tipleri olduğundan ve hastalık için henüz radikal bir tedavi yöntemi bulunmadığından günümüzdeki tedavi girişimleri hastalığın tipi ve klinik dönemlerine göre değişmektedir.

Multipl skleroz tedavisi; akut atakların tedavisi, hastalığın seyri üzerine etki eden tedaviler ve semptomlara yönelik tedaviler olmak üzere üç gruba ayrılabilir.

Akut Atak Tedavisi

İnfeksiyonlar, stres, metabolik sorunlar ve sıcaklık gibi nedenlerle gerçek bir atak olmaksızın nörolojik işlev bozukluklarında artış olabileceğinden öncelikle tablonun gerçek bir atak mı yoksa yalancı bir atak mı olduğunu ayırt etmek gerekir. Akut atak tedavisinde önceleri

adrenokortikotrofik hormon (ACTH), günümüzde kortikosteroidler ve bunların etki göstermediği durumlarda plazmaferaz uygulanır. Steroid tedavisi ile ilgili olarak, ilk çalışmalar 1961 ve 1970 yıllarında ACTH ile yapılmış ve atak tedavisinde etkinlikleri gösterilmiştir (56). Takip eden intravenöz metilprednizolon (İVMP) ile yapılan çalışmalarda steroidlerin kısa süreli faydalı olduğu öne sürülmüş, ancak ileri dönemde dizabilite oluşumu açısından olumlu etkileri izlenmemiştir.

Intravenöz metilprednizolon tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı 3 çalışmanın meta-analizinde, tedaviden 28 gün sonrasına kadar EDSS’de düzelmelerin devam ettiği ortaya konmuştur (57).

Başka bir çalışmada, 5 yıl boyunca hastalığı modifiye edici ilaç kullanmadan takip edilen RRMS hastaları iki kola ayrılmış, bir kola ilk 3 yıl her 4 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir 5 gün 1 gr İVMP ardından 9 gün oral prednizolon puls tedavileri uygulanmış, diğer kola ise aynı doz rejimi sadece ataklarda uygulanmış ve sonuçta hastalığın ilerlemesini, özürülüğü ve serebral atrofiyi azalttığı ileri sürülmüştür (58).

Kortikosteroidler gerek KİS’de, gerek RRMS ve SPMS’de atağın süresini kısaltabilirler. Optimal doz, uygulanma süresi ve uygulanma şekli farklılık göstermekle birlikte, bir çok merkezde 500-1000 mg/gün İVMP 3-10 gün kullanılmaktadır. Bazı merkezler tercihen kısa süreli oral prednizon ile tedaviye devam etmektedir. Tedaviye oral steroid ile devam edilmesi hastanın durumuna ve buna bağlı olarak doktorun kararına bağlıdır.

Her atakta mutlaka kortikosteroid tedavisi gerekmeyebilir. Genel görüş, hastanın günlük yaşantısını bozan atakların tedavi edilmesidir.

Steroid kullanımı sırasında yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Kısa dönem steroid kullanımının yan etkileri anksiyete, davranış değişiklikleri, psikoz, uyku bozuklukları, kilo alma, sıvı retansiyonu, enfeksiyonlara yatkınlık, peptik ülser iken; uzun dönem steroid kullanımının yan etkileri osteoporoz, aseptik nekroz, kas kuvvetsizliği, miyelopati, diyabet, katarakt, hipertansiyon sayılabilir.

Hastalığın Seyri Üzerine Etkili Olan Tedaviler

Multipl sklerozda hastalık aktivitesinin azaltılması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması veya geciktirilmesi için pek çok ilaç denenmiş ve bir çok çalışma da devam etmektedir. İmmün sistem üzerinde etkili ve kullanılması onaylanmış ve halen ülkemizde de bulunan bu ilaçlardan interferonlar ve glatiramer asetat hastalığı tedavi eden ajanlar olmamakla birlikte hastalığın seyri üzerinde kısmen etkili olması nedeniyle uygun hastalarda kullanılmaktadır.

İnterferon beta (IFNB) preparatlarının ve glatiramer asetatın (GA) RRMS'de atak sıklığını ilaçlar arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte yaklaşık %25-30 oranında azalttıkları ve beyin MR'de saptanan yeni lezyonları azalttığı konusunda bir uzlaşmaya varılmıştır (24-27). Bu tedavi ajanlarının yaklaşık 16 yıldır klinik kullanımda olmasına rağmen hastalığın nihai sonucu üzerine etkisi tam netleşmemiştir. Diğer yandan hastalık aktivitesini belirleyici kriterlerin (klinik, radyolojik, biyokimyasal) çok net olarak ortaya konamaması ve her zaman birbiriyle korele olmaması tedaviye başlama zamanı ve hangi ajanın seçileceği konusunda hekimler arasında önemli bir tartışmaya neden olmaktadır.

Multipl sklerozun seyri üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında incelenebilir:

1- İmmunmodulator tedaviler

İnterferonlar (İnterferon beta-1a, İnterferon beta-1b)

Glatiramer asetat

Natalizumab

2- İmmünosupresif tedaviler

Mitoksantron

Siklofosfamid

Azatioprin

Metotreksat

1- İmmunmodulator tedaviler

İnterferon β (IFN-B):

Günümüzde klinik çalışmalarla hastalığın seyrinde etkili oldukları kanıtlanan rekombinan human IFN-B preparatları MS tedavisinde kullanılmaktadır.

İnterferonların antiviral etkilerinin yanı sıra immünmodulator ve antiproliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir (59).

IFN-B'nin MS'teki etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bir veya daha fazla mekanizma ile immünmodulator etkileri olduğu düşünülmektedir (60). IFN-B'lerin olası etki mekanizmaları şunlardır:

- T hücre proliferasyonu baskırlar
- T hücrelerinde ve endotelde adezyon moleküllerini baskırlar
- MHC sınıf II ekspresyonuna bağlı IFN γ artışını engellerler
- Th1'den Th2'lere yönelim yaparak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin dengesini antiinflamatuvar tarafa kaydırırlar
- T hücrelerinde CD2 ekspresyonunu azaltırlar
- Matriks metalloproteinazların salınmasını inhibe ederek kan-beyin bariyeri üzerine etki ederler
- Monosit aktivasyonunu baskırlar (60-63).

İnterferonların klinik çalışmalarda RRMS'te etkinlikleri gösterilmiş olup SPMS'te ortaya çıkan sonuçlar çelişkilidir (64,65).

IFN β -1b (IFN-B-1b/Betaferon®):

E.coli bakterilerinde üretilen glikosillenmemiş rekombinan human IFN-B-1b Kuzey Amerika çalışması ile atak ve düzelmelerle seyreden MS'te etkinliği gösterilen ilk ajandır (25).

Bu çalışmanın sonucunda 8 MIU IFN alan grupta; plaseboya göre atak sıklığında % 34 azalma tespit edilmiştir. Atak sayısında azalma şiddetli atak geçirenlerde % 50'dir. İlk 2 yılda ataksız hasta oranı plasebo ile farklı iken 3. yılda anlamlı fark bulunmamıştır. 8 MIU IFN alan grupta ilk atağa kadar

geçen zaman plaseboya göre yaklaşık 2 kat daha uzun bulunmuştur. 8 MIU IFN alan grupta MR aktivitesi plaseboya göre yaklaşık % 80 azalmıştır. Çalışmada MR'de T2 lezyon yükü 8 MIU IFN alan tedavi grubunun 2'nci yılında anlamlı derecede daha az olarak bulunmuş ve MR verilerinin IFN tedavisinden dramatik bir yanıt alınmaya devam edildiğini göstermiştir. Ancak özürllük üzerine etkisi görülmemiş, tüm gruplarda EDSS'de artış olduğu gösterilmiştir.

IFN-B-1b'nin SPMS hastalarında etkinliği Avrupa ve Kuzey Amerika çalışmaları ile araştırılmıştır (64,65).

Avrupa çalışması çok merkezli çift kör, plasebo kontrollu bir çalışma olup son 2 yıl içinde en az 2 atak geçiren yada EDSS' de 1 puanlık artış olan ve EDSS 3-6,5 arasında olan 718 SPMS hastası çalışmaya alınmıştır. 8 MIU IFN ile tedavi edilen grupta özürllük progresyonunda % 22 azalma tespit edilmiş ve benzer özürllük düzeyine ulaşmada 12 aylık bir gecikme sağladığı ortaya konmuştur. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelme (EDSS 7 ve üzeri) de 9 ay gecikmiştir. İnterferon ile tedavi edilen grupta hastaların yıllık atak sıklığı, lezyon yükü ve Gd tutan lezyonlarla ölçülen MR aktivitesi de plaseboya göre anlamlı derecede azalmıştır (64). Bu sonuçlarla 8 MIU IFN tedavisinin SPMS'de etkinliğinin gösterilmesi üzerine onay için çalışma erken sonlandırılmıştır.

Sekonder progresif MS'de IFN-B-1b kullanımı ile ilgili Avrupa çalışmasının sonuçlarının olumlu çıkması ilerleyici tipteki hastalar için bir umut ışığı olmuştur. Ancak Kuzey Amerika'da 939 hasta üzerinde yapılan ikinci çift-kör kontrollü çalışmanın olumsuz sonuçları hayal kırıklığına yol açmıştır (65). Bu çalışmada hastalar ya plasebo ya da gūnaşırı subkutan enjeksiyonlarla 8 mIU IFN-B-1b ya da ortalama 9.6 mIU IFN-B-1b almışlar ve 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışma sonucunda birincil sonlanım noktası olan özürllük dereceleri açısından plasebo ve tedavi grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Ancak tedavi grubunda atak sayısı % 36 oranında azalmış ve MR'da T2 lezyon yükü açısından tedavi grubunda olumlu olmak üzere anlamlı farklılık gözlenmiştir.

IFN-B-1b'nin SPMS hastalarında serebral atrofi üzerine etkisinin olduğu ve aksonal hasarın göstergesi kabul edilen T1 hipointens lezyonları azalttığı gösterilmiştir (66,67).

Mağetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çeşitli çalışmalarda da orta derecede engelli tedavi edilmemiş RRMS'li hastalarda NAA/Cr oranının düşük olduğu, IFN-B-1b tedavisi ile bu oranda bir yıl sonra % 5,5 artma olduğu gösterilmiştir (68,69).

Her ne kadar IFN-B-1b'nin PPMS üzerine de olumlu etkileri olduğu ileri sürülmüşse de, bu konuda yeni ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (70).

IFN β -1a intramuskuler (IFN-B-1a im/Avonex®):

Çin hamster overinde üretilen glikolize rekombinan peptiddir. Haftada bir kez intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanır. 30 mikrogram (mcg) şeklinde formu bulunmaktadır.

Haftada bir kez intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN-B-1a' nın RRMS hastalarında etkinliğini gösteren çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada EDSS skoru 1.0-3.5 arasında olan RRMS'li 301 hasta plasebo ve haftada bir kez intramuskuler uygulanan 30 mcg IFN-B-1a olmak üzere 2 gruba ayrılarak 2 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak uzun süreli özürllük (EDSS'de 1 puanlık artış), ikincil sonlanım noktası olarak da atak oranı, MR'de T2 lezyon yükü, Gd tutan lezyonlar değerlendirilmiştir. Çalışma olumlu sonuçlar nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Çalışma sonucunda tedavi grubunun % 22'sinde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran % 35 olarak saptanmıştır. Yıllık atak oranı da tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (0,9'a karşılık 0,6). MR'de Gd tutan lezyonlar üzerine anlamlı derecede etkisi saptanırken, T2 lezyon yüküne anlamlı etkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak haftada bir kez intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN-B-1a'nın RRMS hastalarında özürllük, atak sayısı ve MR'deki Gd tutan lezyonlar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (71).

Başka bir çalışmada MR'de T2 lezyon yüküne de etkili olduğu ortaya konmuştur (72). Haftada bir kez intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanan

IFN-B-1a'nın MR üzerine etkisinin incelendiği diğer çalışmalarda da RRMS hastalarında T1 hipointens lezyonları azalttığı ve beyin atrofisinde azalma sağladığı ileri sürülmüştür (73,74).

Haftada bir kez intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN-B-1a'nın 30 ve 60 mcg'lik dozlarının karşılaştırıldığı 4 yıllık bir çalışma sonucunda klinik ve radyolojik olarak etkinlik açısından bir fark saptanamamıştır (75).

İki yıl boyunca haftada 1 kez intramusküler 60 mcg dozunda uygulanan IFN-B-1a'nın SPMS hastalarında etkinliğini araştıran 436 SPMS olgusu ile yapılan bir çalışmada tedavinin özürlülük üzerine etkisinin olmadığı ancak MSFC, atak sıklığı ve MR parametreleri üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (76).

Primer progresif MS hastalarında haftada bir kez uygulanan IFN-B-1a'nın etkinliği EDSS skoru 2-7 arasında olan, yaşları 18-60 yaş arasında değişen 50 PPMS hastası ile araştırılmıştır. Hastalar plasebo, haftada bir kez uygulanan 30 mcg IFN-B-1a ve 60 mcg IFN-B-1a olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan özürlülükte artma açısından üç grup arasında fark saptanamamıştır. 60 mcg alan grupta şiddetli grip benzeri semptomların ve karaciğer enzimlerinde artışın olduğu gözlenmiştir (77).

IFN-β-1a subkutan (IFN-B-1a sc/Rebif®):

Çin hamster overinde üretilen glikolize rekombinan peptiddir. Haftada üç kez cilt altı enjeksiyon şeklinde uygulanır. 22 ve 44 mcg şeklinde iki formu bulunmaktadır.

Haftada 3 kez cilt altı uygulanan IFN-B-1a'nın RRMS hastalarında etkinliğini gösteren ana çalışma çok merkezli, plasebo kontrollü PRISMS çalışmasıdır. Bu çalışmada EDSS skoru 0-5 arasında olan RRMS'li 560 hasta plasebo, haftada 3 kez uygulanan 22 mcg IFN-B-1a ve 44 mcg IFN-B-1a olmak üzere 3 gruba ayrılarak 2 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak atak oranında azalma, ikincil sonlanım noktaları olarak ise atakların şiddeti, ilk atağa kadar geçen zaman,

ataksız hasta oranı, özürllükte artış, steroid yada hastaneye yatış gereksinimi, MR aktivitesi belirlenmiştir. Sonuçta birincil sonlanım noktası açısından her iki tedavi grubunda atak oranı plaseboya göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Atak sayısı 22 mcg grubunda % 27 ve 44 mcg grubunda ise % 33 oranında azalmıştır. İkincil değerlendirilen parametreler açısından da her iki tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı farklılık izlenmiştir. Her ne kadar yüksek doz grubunun değerleri daha iyi olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık söz konusu değildir (26). Bu çalışmaya plasebo alan hastaların 22 ve 44 mcg gruplarına randomize edilmesi ile 2 yıl daha devam edilmiştir. 4 yılın sonunda klinik ve radyolojik olarak her iki doz grubunda da etkinliğinin devam ettiği görülmüş ve incelenen tüm parametrelerde 44 mcg dozun 22 mcg doza göre belirgin olarak daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın önemli bir noktası ise çalışmanın başından beri IFN kullananların 2 yıl plasebo ardından 2 yıl IFN alan gruba göre çok daha iyi sonuçlara ulaşmış olmalarıdır. Bu sonuç erken dönemde tedaviye başlanmasının daha etkili olduğunu ileri süren görüşleri desteklemektedir (78).

Haftada 3 kez cilt altı uygulanan IFN-B-1a'nın SPMS hastalarında etkinliği SPECTRIMS çalışması ile araştırılmıştır. Çalışmaya EDSS skoru 3-6,5 olan, en az 6 ay boyunca progresif kötüleşme öyküsü olan, son 2 yılda EDSS skoru bir veya daha fazla puan ilerlemiş 618 SPMS hastası alınmış ve 3 yıl boyunca izlenmiştir. Hastalar plasebo, haftada 3 kez uygulanan 22 mcg IFN-B-1a ve 44 mcg IFN-B-1a olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın birincil değerlendirme faktörü olan özürllük açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Ataklı SPMS hastalarında atak sıklığını azalttığı bulunmuş ve ataklarla giden SPMS hastalarında bu tedavinin hastalık seyrine etkili olabildiği ancak ataksız seyreden SPMS hastalarında faydası olmadığı yorumu yapılmıştır (79). SPECTRIMS çalışma grubu haftada 3 kez cilt altı uygulanan IFN-B-1a'nın SPMS'de tüm MR parametreleri üzerine etkili olduğu göstermiş ve en fazla yararın kadınlarda ve tedavi öncesi 2 yıl içerisinde atak geçirenlerde olduğunu ortaya koymuştur (80).

371 SPMS hastasına haftada bir kez 22 mcg cilt altı uygulanan IFN-B-1a ile yapılan çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise özürlülüğe ve atak oranlarına etkili olmadığı gösterilmiştir (81).

Primer progresif MS'de etkili olduğuna dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Glatiramer asetat (GA/Copaxone®):

Glatiramer asetat myelin bazık proteinin (MBP) immunokimyasal taklitçisi olarak sentezlenmiş L-glutamik asit, L-lizin, L-alanin ve L-tirozin aminoasitlerinden oluşan bir polipeptittir (82). Yapılan çalışmalarda MBP'le indüklenen deneysel allerjik ensefalomyelitin klinik ve patolojik bulgularını suprese ettiği gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte MHC molekülüne yüksek afinite ile bağlanma, APC'ye bağlanma konusunda MBP ile yarışması, MBP-spesifik T hücre aktivasyonunun inhibisyonu, GA-reaktif Th1 hücrelerinden Th2'ler lehine dengenin değişmesi, GA-spesifik Th2 hücrelerinin SSS'ye göçü, nörotrofik faktörler yoluyla nöroproteksiyon gibi immünolojik etki göstermektedir (83,84). Son çalışmalarda, glatiramer asetatın PLP ve MOG gibi diğer myelin antijenleriyle de MHC klas-II moleküllerine bağlanmak için yarıştığı gösterilmiştir (85).

Her gün 20 mg dozda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.

Glatiramer asetat ile ilk plasebo kontrollü çalışma 1987 yılında 50 RRMS'li hastada yapılmış ve relaps oranını belirgin derecede azalttığı görülmüştür (86). 1995 yılında sonuçları yayınlanan çok-merkezli plasebo kontrollü, çift kör faz III çalışmasında ise EDSS skoru 0-5.0 arasında olan 251 RRMS hastası değerlendirilmiş ve atakları önleme oranının IFN-B'lere benzer şekilde olduğu (relaps oranında ilk iki yılda % 29 azalma, çalışma sonunda % 32 azalma) görülmüştür (27). Glatiramer asetatın radyolojik olarak MR'de T2 lezyonların azalmasını sağladığı ve olasılıkla hastalığın ilerlemesini yavaşlatabildiği belirtilmiştir (87). İlacın MR üzerine etkinliğini araştıran ve en az bir Gd tutan lezyonu olan 239 RRMS hastasında yapılan kontrollü bir Avrupa ve Kanada çok merkezli çalışmasında günde 20 mg GA subkutan uygulamasının zamanla MR aktivitesi ve lezyon yükünü azalttığı

görülmüştür (88). Glatiramer asetatın kontrast tutan lezyonlar üzerindeki etkisinin görülmesi için 4 ay geçmesi gerekirken bu süre IFN ile haftalar düzeyindedir. Bu gecikme glatiramer asetatın IFN-B'lere göre daha az anti-inflamatuar mı? olduğu sorusunu akla getirir. Bu çalışmada MR yanında atak sıklığı da incelenmiş olup 9 ayda GA ile tedavi edilen hastalarda % 33 oranında gerilemiştir. Gd tutan yeni lezyonların kronik kara delik'e dönüşmesi açısından da tedavi grubu plaseboya üstün bulunmuştur. Bu durum GA'nın nöroprotektif özelliğini destekler gözükmemektedir (89).

2006 yılında yayınlanan çift-kör, randomize, çok-merkezli bir çalışmada oral GA iki farklı dozda (50 mg veya 5 mg günde bir defa) RRMS hastalarında incelenmiş, ancak etkinliği gösterilemediğinden oral uygulamanı önerilmemektedir (90).

Primer progresif MS'de özürülülük üzerine etkisinin değerlendirildiği ve 943 hastanın yer aldığı plasebo kontrollü bir çalışmada 2 yılın sonunda GA'nın etkisinin olmadığı gösterilince çalışma sonlandırılmıştır (91).

Glatiramer asetatın SPMS hastalarında incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilir. En sık yan etkileri enjeksiyon yerlerinde ağrı ve deri reaksiyonu olup geçicidir. Glatiramer asetat kullanımı sırasında hastaların yaklaşık % 15'inde enjeksiyondan 30 saniye sonra başlayıp 30 dakika kadar devam edebilen ve sekelsiz düzelen göğüs ağrısı, palpasyon, dispne, yüzde kızarıklık ve anksiyete gibi semptomların olduğu geçici sistemik reaksiyon tanımlanmıştır. Uzun süre kullanımdan sonra subkutan atrofi ve lipodistrofi görülebilmektedir. Bu tedavi sırasında yapılması gereken laboratuvar incelemeleri yoktur (22).

Sonuç olarak RRMS hastalarında atak sıklıklarını IFN'lere benzer oranlarda azalttığı prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır, ancak hastalığın progresif döneminde kullanımında etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur (82).

Klinik İzole Sendromlar ve Erken MS'de İmmunmodulator Tedaviler

Klinik izole sendromlar (KİS) izole optik nöropati, izole parsiyel medulla spinalis ya da beyin sapı sendromu şeklinde karşımıza gelebilir. Klinik izole sendromların önemi bu hastaların ileride klinik olarak kesin MS (KKMS) gelişme riskine sahip olmalarıdır. Bu noktada önemli olan hangi KİS'li hastaların KKMS geliştirme şansızlığını öngörmek ve buna göre hastalığın seyrini değiştiren tedavilerin başlanmasına karar vermektir. 10 yıllık bir takip çalışmasında KİS hastalarında beyin MR'nin prognostik rolü değerlendirilmiştir. Bu çalışmada beyin MR'lerinde 2 ya da daha fazla belirti vermeyen, MS için tipik plak olan hastaların 10 yılda MS gelişme riski % 80 artarken, normal beyin MR'si olanlarda bu risk % 15 olarak bulunmuştur (92).

Diğer yandan hastalığın başlangıç döneminden itibaren akson kaybı ve atrofinin varlığının ortaya konması hastalığın seyrini değiştiren tedavilerin klinik izole sendromlarda ve erken dönem MS'de kullanımlarını gündeme getirmiştir.

Bazı yazarlar erken dönemde başlanan tedavinin erken dönemdeki enflamatuvar aksonal hasara ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesine de olumlu etkileri olduğunu ileri sürmektedir. Bu konuda başlıca IFN-B-1a ile iki çift kör plasebo kontrollü tedavi çalışması (ETOMS, CHAMPS) yapılmış ve sonuçta erken tedavi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (93, 94). İnterferon-B-1b ile yapılan BENEFIT çalışması da erken tedavinin etkinliği ortaya konmuştur (95).

ETOMS çalışması IFN-B-1a'nın sc formuyla, CHAMPS çalışması ise IFN-B-1a'nın im formuyla gerçekleştirilmiştir.

ETOMS çalışmasında klinik olarak muhtemel veya laboratuvar destekli kesin MS olan 308 hasta 2 yıl takip edilmiştir. IFN-B-1a sc 22 mcg subkutan haftada bir kez uygulanan tedavi grubu plasebo ile karşılaştırılmış ve sonuçta tedavi grubunun % 24'ü daha az ikinci atak geçirmiş, klinik kesin MS'e geçişi gecikmiş ve MR parametreleri üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir (94).

CHAMPS çalışmasında klinik olarak izole sendromlu ve beyin MR'de demiyelinizasyonla uyumlu iki veya daha fazla lezyonu olan 383 hasta 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Tüm hastalara ilk atak sırasında 3 gün 1 g/gün İVMP

uygulanmış ve müteakiben de oral prednizona geçilip doz azaltılmıştır. Haftada bir kez intramusküler uygulanan IFN-B-1a grubu plasebo ile karşılaştırılmış ve sonuçta plasebo ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 50'si ikinci bir atak geçirirken IFN-B-1a ile tedavi edilenlerin % 35'i ikinci bir atak geçirmiştir. Klinik kesin MS'ye dönüşme ve MR'de yeni lezyon oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir (93).

ETOMS ve CHAMPS çalışmaları ile erken dönemde tedavinin etkinliği ortaya konmuş olsa da, ilgi çekici olan nokta her iki çalışmada da plasebo grubunun yaklaşık yarısında da KKMS'ye dönüşüm olmadığı ve tedavi altındaki hastaların yarısında da klinik ve radyolojik olarak hastalık aktivitesinin devam ettiğinin gözlenmesidir.

BENEFIT çalışmasında KİS'li 468 hastada 250 mcg IFN-B-1b plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavi grubunda % 50 oranında bir risk azalması ortaya konmuştur (95).

Erken dönemde başlanan tedavinin etkili olduğunu ileri süren bu çalışmaların sonuçları tedavinin uzun süreli faydaları ve özürlülük üzerindeki etkilerinin değerlendirilmemesi ve olguların bir bölümünün klinik olarak izole optik nörit olguları olması nedeniyle tartışmaya yol açmıştır.

Bu verilerin sonucunda her KİS hastasına hastalığın seyrini değiştiren tedavilerin başlanmaması ve seçici olunması gerektiğini savunan yazarlar bulunmaktadır. Bu yazarların temel görüşü uzun dönemde özürlülük üzerine yararları çok sınırlı olan bu tedavilerin belki de hayatları boyunca hiç KKMS geliştirmeyecek KİS hastalarına profilaktik olarak verilmemesi gerektiğidir (96,97).

Sonuç olarak KİS tanısı konduğu anda ve erken dönem MS'de immunmodulator tedavilerin başlanmasını destekleyen görüşler yanında, seçici davranılmasını önerenler de olup, günümüzde tedaviye başlama zamanı hala tartışmalıdır.

Doz ve Uygulama Sıklığı Karşılaştırma Çalışmaları

Relapsing remitting MS'li hastalarda üç interferon-beta ürününün de etkili olduğu randomize klinik çalışmalarda gösterilmekle birlikte, en uygun doz ve en uygun uygulama sıklığı kesin olarak bilinmemektedir.

Bazı çalışmalar yüksek doz ve sık uygulamanın daha etkili olduğunu destekler sonuçlar ortaya koymuştur. IFN-B-1b ile RRMS'de Kuzey Amerika ve Kanada çalışması ve IFN-B-1a sc ile PRISMS çalışmasında düşük ve yüksek dozlar karşılaştırılarak yüksek dozun belirgin olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (26, 98).

Uygulama sıklığının değerlendirildiği OWIMS çalışmasında 22 mcg, 44 mcg ve plasebo haftada bir kez uygulanmıştır. Sonuçta sadece MR sonuçlarının yüksek doz grubunda biraz daha iyi olduğu, ancak tüm parametreler açısından haftada bir kez uygulamanın IFN-B-1a sc tedavisi açısından anlamlı klinik etkisinin olmadığı gösterilmiştir (99).

RRMS'li 188 hastada 250 mcg subkutan gūnaşırı uygulanan IFN-B-1b ve haftada bir im uygulanan 30 mcg IFN-B-1a'yı karşılaştıran Bağımsız İnterferon Karşılaştırması çalışmasında (INCOMIN) yüksek doz/sık uygulanan grup için daha iyi sonuçlar gösterilmiştir (100). Çalışmanın birincil sonlanım noktaları klinik olarak atak görūlmeyen hasta oranı ve radyolojik olarak MR'de yeni T2 lezyonu görūlmeyen hasta oranıydı. Bu çalışmada klinik değerlendirmeler açık olarak yapılmıştır, ancak MR değerlendirmelerinde körleme yöntemi izlenmiştir. 2 yıl sonra yüksek doz/sık uygulanan gruptaki vakalarda atak oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur (% 51'e karşılık % 36). Ayrıca yüksek doz/sık uygulanan grupta yeni T2 lezyonu görūlmeyen hasta oranı da daha fazla bulunmuştur (% 55'e karşı % 26). Yan etki insidansı açısından ise IFN-B-1b grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu belirgin derecede fazla iken diğer yan etkiler açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada klinik değerlendirmenin kör olmaması ve ataklar açısından IFN-B-1b'nin etkinliğini göstermede gerekli olan hasta sayısının geniş dağılım göstermesi nedeniyle tartışmalara yol açmıştır (100). Daha sonraki yıllarda yapılan INCOMIN çalışmasının MR analizinde de MR'de aktif lezyon gelişimi açısından yüksek

doz sık uygulanan grupta haftada bir kez uygulanan düşük doza göre daha güçlü azalma gözlenmiştir (101).

48 hafta süreyle haftada 3 kez subkutan uygulanan 44 mcg IFN-B-1a ve haftada bir im uygulanan 30 mcg IFN-B-1a' nın etkinliklerinin karşılaştırıldığı 677 hasta ile yapılan randomize tek kör bir çalışma olan EVIDENCE çalışması da INCOMIN çalışmasının sonuçlarını destekleyecek şekilde yüksek doz ve sık uygulamanın daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (102). Bu çalışmada birincil sonlanım noktaları 24. haftada ataksiz hasta oranı ve MR'de aktif lezyonların sayısı olarak değerlendirilmiştir. İkincil sonlanım noktaları olarak da atak sıklığı, atak şiddeti, ataklarda steroid kullanımı, atağa kadar geçen süre ele alınmıştır. Çalışma sonuçlarında daha sık uygulama yapılan grupta 24. ve 48. haftada birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından anlamlı düzeyde daha fazla klinik ve MR yararları gözlenmiştir. Tedavi grupları arasındaki farkın 24. haftada en yüksek düzeye çıktığı ve bu farkın 48. haftada azalmasına rağmen hala istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir (102).

Başka bir açık çalışma da 6 ay süreyle, haftada 3 kez sc enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN-B-1a'nın atak sıklığı ve MR bulguları üzerine etkisinin haftada bir kez im olarak uygulanan IFN-B-1a'dan daha etkili olduğunu ileri sürmektedir (103).

Diğer yandan randomize çift kör tasarımlı 802 hastanın 3 yıl boyunca izlendiği Avrupa intramusküler haftalık IFN-B-1a doz karşılaştırma çalışmasında standart doz IFN-B-1a'yı (30 mcg im) gene haftada bir kez yapılan çift doz (60 mcg im) ile karşılaştırılmıştır. 3 yıl boyunca her iki doz grupları arasında özürllükte ilerlemenin sürekli hale gelmesi ve T1 lezyon hacminde, Gd + lezyon sayısında, Gd + lezyon hacminde ve T2 lezyon hacminde başlangıca göre meydana gelen değişiklikler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Doz ile ilişkili tek anlamlı bulgu 60 mcg grubunda 36. ayda yeni yada büyümekte olan T2 lezyon sayısında 24. aya göre meydana gelen farktır. Bu bulgular yüksek dozun daha etkili olduğunu gösteren çalışmaların aksine optimum etkinliğin elde edilebilmesi için intramuskuler

IFN-B-1a dozunun iki katına çıkarılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir (104).

BEYOND ve BECOME çalışmalarında IFN-B-1b, GA ile karşılaştırılmıştır. 2244 hasta ile yapılan BEYOND çalışmasında gūnaşırı yüksek doz -500mcg- IFN-B-1b, gūn aşırı 250 mcg standart dozunda IFN-B-1b ve hergūn uygulanan 20 mg GA ile etkinliēi karşılaştırılmış ve yüksek dozda uygulanan IFN-B-1b'nin çalışmanın birincil sonlanım noktası olan relaps oranına etkisinin standart doz IFN-B-1b ve GA tedavisine gōre űstūnlūk taşımadıēı gōrūlmūştūr. Gūn aşırı 250 mcg IFN-B-1b'nin hergūn uygulanan 20 mg GA ile karşılaştırıldıēı MR etkinlik çalışması olan BECOME çalışmasında da iki grup arasında anlamlı fark gōzlenmemiştir (105).

Haftada 3 kez uygulanan 44 mcg INF-B-1a'nın hergūn uygulanan 20 mg GA ile karşılaştırıldıēı prospektif ve açık bir çalışma olan REGARD çalışmasında da ilk ataēa kadar geēen sūre, yıllık atak sayısı aēısından gruplar arasında anlamlı bir fark gōzlenmemiştir (106).

Haas ve Firzlaff (107) tarafından yapılan RRMS'li 308 hastanın deēerlendirildiēi retrospektif açık bir çalışmada 24 ay boyunca atak sayılarında azalma aēısından IFN-B-1a im, IFN-B-1b, IFN-B-1a sc 22 ve GA karşılaştırılmıştır. 12 ve 24. ayda atak sıklıēında azalma aēısından 4 ilaē arasında fark saptanmazken, GA'da atak sıklıēında azalma oranın daha yūksek olduēu ve ilaē bırakılmasının daha az olduēu belirtilmiştir.

Khan ve ark. (108) tarafından yapılan IFN-B-1a im, IFN-B-1b ve GA'yı karşılaştıran 156 RRMS hastası ile yapılan prospektif açık bir çalışmanın 18 aylık sonuēlarında ortalama yıllık atak sayıları tedavi almayanlarda 1,02, IFN-B-1a im grubunda 0,81, GA grubunda 0,49, IFN-B-1b grubunda 0,55 olarak tespit edilmiştir. Çalışma tasarımıındaki bazı sınırlamalara karēın bu sonuēların tedavi edilmemiş, orta derecede etkilenmiş RRMS hastalarında her bir ilacın gōreceli etkinliēine iliēkin yararlı klinik bilgi saēladıēı yorumu yapılmıştır.

Yakın zamanlarda yayınlanan 4754 RRMS hastasının deēerlendirildiēi açık ve retrospektif bir çalışma olan QUASIMS çalışmasında IFN-B-1a im, IFN-B-1b, IFN-B-1a sc 22, IFN-B-1a sc 44 karşılaştırılmış ve baēlangıca gōre

EDSS skorunda değişiklik, progresyonsuz hasta yüzdesi, yıllık atak oranı, ataksız hasta yüzdesi ve tedavi değişikliği nedenleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (109).

Sonuç olarak tüm bu çalışmalar neticesinde günümüzde halen hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile ilgili olarak dozun ve uygulama sıklığının ne olması gerektiği ve hangi hastaya hangi ajanın başlanması gerektiği soruları tam olarak yanıt bulamamıştır. Muhtemelen bir doz-yanıt eğrisinden söz edilebilir, ancak bu ilişkinin doz etkisinden mi yoksa sık uygulamadan mı kaynaklandığı çalışmalar arasındaki farklılıklar nedeniyle netleştirilebilmiş değildir (110).

Nötralizan Antikorlar

İnterferon tedavisi ile hastaların serumlarında ve BOS'larında nötralizan antikorlar (NAK) geliştiği prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile bu kanıtlanmıştır. Tüm IFN-B tedavileri ile hem bağlayıcı hem de nötralizan antikorlar (NAK) oluşabilmektedir. Nötralizan antikorların gelişmesinden önce tedavinin 6-12. ayında IFN-B'nin değişik yerlerine bağlanan bağlayıcı antikorlar ortaya çıkmaktadır. Bağlayıcı antikor oluşan hastaların da yaklaşık % 60'ında tedavinin 1. yılından sonra NAK'ların oluştuğu gösterilmiştir. Ancak NAK gelişen hastaların bir kısmında zaman içinde bu antikorlar kaybolabilmektedir (111, 112).

Nötralizan antikorların önemi tedavinin etkinliğini azaltmaları üzerine süregiden tartışmadır. Nötralizan antikorların değişik özellikleri klinik etkinlik üzerine olan rollerini saptamayı güçleştirmektedir.

Süreklilik gösteren NAK'ların interferonların atak ve MR'de yeni lezyon gelişimine olan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (113, 114). Nötralizan antikorların özörlölüğün ilerlemesi üzerindeki etkisi ise hala tam olarak belli değildir.

Nötralizan antikor saptandığında interferonun kesilip kesilmemesi konusunda iki farklı kılavuz bulunmaktadır. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu (European Federation of Neurological Societies, EFNS) kılavuzu sürekli NAK varlığında tedavinin kesilmesini önermekte iken;

Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology, AAN) kılavuzu NAK varlığının tedavi etkinliğini azaltabileceğini kabul etmekle birlikte, bu durumun her hasta için mümkün olmadığını ve sadece bu nedenle ilaçların kesilmesini gerekli görmemektedir.

IFN-B tedavisi altında hastalar atak geçirmeye devam etmekte ve hastalık progresyon göstermeye devam etmektedir. Bu durumun sadece NAK varlığı ile açıklanması mümkün değildir. Sonuçta tedavi değiştirmeye yönelik karar verirken öncelikli olarak hastanın klinik durumu göz önüne alınmalıdır.

Nötralizan antikorların varlığı IFN-B-1b tedavisinde %23-32; IFN-B-1a sc 22 mcg ile % 18.8-23.8; IFN-B-1a sc 44 mcg ile % 12.1-12.5 ve IFN-B-1a im ile % 2-22 olarak bildirilmiştir (115-117). Bu sonuçlarla IFN-B-1a tedavisi sırasında IFN-B-1b'ye oranla daha az NAK üretiminin olduğu gözlenmektedir. İkisi de IFN-B-1a olan ve yapısal olarak benzer olan IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im'nin NAK oluşturma oranlarındaki farklılık muhtemelen uygulama şekli ile ilişkilidir.

Glatiramer asetat hastalarında NAK'lar ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Glatiramer asetat kullanan hastalarda Ig G tipinde poliklonal anti-GA antikorları oluşmaktadır. Bu antikorlar 3. ayda en yüksek düzeye ulaşmakta, 6. ayda azalmakta ancak tedavi süresince kaybolmamaktadır. Bu antikorların gelişiminin ilacın klinik ve radyolojik etkinliği üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı, hatta relapssız hastalarda antikor düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (118).

Sonuç olarak NAK gelişimi yüksek doz, sık uygulanan, subkutan interferonlarda daha fazladır, ancak bu NAK'ların hastalığın seyri üzerine etkileri, ilacın uygulama yolu ile ilişkisi, hangi yöntemle ve hangi sıklıkla bakılması gibi soruların cevapları için güvenilir sonuçlar bulunmamaktadır (63, 82).

Yan Etkiler

IFN-B tedavisi sırasında hafif ve orta derecede çeşitli yan etkilerle karşılaşılır. Yan etkilerin çoğu hasta tarafından tolere edilebilmektedir.

Uzun süreli kullanılacak IFN-B tedavisinin sürdürülmesinin kolaylaştırılması için özellikle tedavinin başlangıç döneminde yan etkilerin kontrol altına alınmasına yönelik stratejiler büyük önem taşımaktadır. Hastalar olası yan etkiler ve beklenen terapötik yarar konusunda tedavi öncesinde ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Tedavinin ilk döneminde spastisite gibi MS belirtilerinin geçici olarak kötüleşme olasılığı belirtilmelidir.

Tedaviye bağlılığın, tedavi öncesi dönemde gerçekçi beklentilere sahip olan hastalarda belirgin biçimde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (119).

Uzmanlaşmış MS hemşireleri özellikle tedavinin başlangıcında hastalara önemli destek sağlayabilirler.

Plaseboya kıyasla en sık karşılaşılan yan etkiler grip benzeri belirtilerle (ateş, titreme, myalji, baş ağrısı), karaciğer enzimlerinde yükselme ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.

Grip benzeri belirtiler hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Her bir enjeksiyondan 6-12 saat sonra görülür, sıklıkla 24 saatten az sürer ve genellikle tedavinin başlangıcından sonraki ilk haftalar yada aylar içerisinde ortadan kalkmaktadır. Bu durum IFN γ salgılayan hücrelerin başlangıçtaki artışı ile ilgili olabilir. İlaça düşük dozda (ana dozun % 25'i) başlamak ve kademeli olarak ilacı arttırarak bir ay içinde tam doza ulaşmak bu yan etki olasılığını azaltmaktadır. Genellikle uygulama öncesi ve sonrasında alınan non-steroid ya da diğer anti-inflamatuar ajanlar (asetaminofen, ibuprofen gibi) bu yan etkileri ortadan kaldırırlar. Bazı hastalarda doz ayarlaması gerekebilir (120).

İkinci sıklıkta karşılaşılan yan etki laboratuvar değişiklikleridir. Karaciğer enzimlerinde geçici bir yükselme hastaların üçte birinde görülebilir, ancak ilaç kesilmesini gerektirecek artış normal değerlerin 5 katının üstündeki artışlardır ve bu durum hastaların % 3'ünden azında görülmektedir (121). Bunun dışında anemi, lökopeni, trombositopeni, otoimmün hepatit ve hipo-hipertiroidizm gibi yan etkiler görülebilir. Bu yüzden tedavi öncesi kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonlarına bakılmalı ve izleyerek ilk 3 ay ayda 1 kez ve ardından 3 ayda bir olarak karaciğer fonksiyon testlerine ve kan sayımına bakılmalı, 6 ayda bir tiroid fonksiyon testleri kontrol

edilmelidir. Bazen geçici olarak dozun azaltılarak bu komplikasyonların önlenmesi gerekebilir (122).

IFN-B tedavisi sırasında tolere edilebilir laboratuvar değışikliklerinin sınır değeri ise şunlardır (120):

Kan Tablosu

Hemoglobin (g/dl) > 9,4

Lökositler (G/l) > 3,0

Granülositler (G/l) > 1,5

Lenfositler (G/l) > 1,0

Trombositler (G/l) > 75

Karaciğer parametreleri

Total bilirubin (mg/dl) < başlangıç değeri 2,5 misli

Transaminazlar (SGOT,SGPT) < başlangıç değeri 5 misli

Alkali fosfataz < başlangıç değeri 5 misli

Enjeksiyon yeri reaksiyonları, cilt altı enjeksiyonlarda kas içi enjeksiyonlara göre daha sık gözükmeştir. Kötü enjeksiyon teknikleri, aynı yere sık enjeksiyon, enjeksiyon yerinin soğutulmaması, güneş ışığına maruz kalma başlıca nedenlerdir. Oda ısısına getirilen ilacın buz aküsü ile soğutulan cilde steril ve uygun şekilde uygulanması ve gerekirse topikal steroid kullanımı önerilmektedir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık oldukça sık olmasına rağmen enjeksiyon yeri nekrozu hastaların yaklaşık % 3-5'inde görülür. Tedavi dozunun azaltılması yada tedaviye ara verilmesi, steril pansuman, gereğinde topikal pomatlar ve enfeksiyon durumunda cerrahi müdahale gerekebilmektedir (120).

IFN-B tedavisi, var olan bir depresyonu arttırabilir ya da depresyonu başlatabilir. Depresyon ortaya çıktığında psikiyatrik değerlendirme, trisiklik antidepresanlar yada serotonin geri-alım inhibitörleri ve interferon tedavisine ara verilmesi gerekebilir.

IFN-B tedavisinin teratojenik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak doza bağılı spontan abortuslar bildirildiğinden, gebelik sırasında kullanımı

onaylanmamıştır. Süte geçip geçmediği bilinmediğinden emziren kadınlarda da uygulanmamalıdır. Ancak doğum sonrası yada emzirme dönemini hemen takiben interferon tedavisine hemen başlanması bu dönemdeki yüksek atak riski açısından önerilmektedir (120).

3 temel interferon çalışmasında ilaçların yan etkileri de değerlendirilmiş olup sonuçlar Tablo 2.4'te gösterilmiştir (24-26).

Tablo 2.4. İnterferonların Yan Etkileri

Klinik çalışma	IFN-B-1b	IFN-B-1a im	IFN-B-1a sc
Enjeksiyon yeri reaksiyonu	++	+-	+
Gripbenzeri tablo	+	+	+
Lenfopeni	+	+	+
Karaciğer enzim artışı	+	+	+
Depresyon	+/-	-/-	-/-

(-: Etkisi yok, +: Hafif etki, ++: Kuvvetli etki)

3 ilacın yan etki profili birbirine benzer olmakla birlikte enjeksiyon yeri reaksiyonu ve depresyon IFN-B-1b'de biraz daha fazla gözükmektedir.

Glatiramer asetatın RRMS'de etkinliğinin gösterildiği çalışmada ise yan etkiler olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, göğüs ağrısı, çarpıntı, kızarma, dispne ve anksiyete bildirilmiştir (27).

Sonuç olarak yan etkilerin çoğu tedavinin başlangıç döneminde ortaya çıkmaktadır. Hasta uyumu ve tedavinin başarısı açısından hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Ortaya çıkan yan etkiler başarı ile tedavi edilebilmektedir.

İnterferonlar ve GA ile yapılmış tüm bu çalışmalar neticesinde RRMS'de atak sıklığını ve MR aktivitesini azalttıkları randomize plasebo kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. 2 ya da daha fazla sayıda, 24 saatten uzun süren, ateş olmaksızın izlenen yeni semptomların oluşması/eski semptomların kötüleşmesi şeklinde tanımlanan atakları olan ve EDSS < 5,5 olan RRMS tanılı hastalara bu tedaviler verilmelidir. Seçilecek ajan konusunda ajanların uygulama şekli, sıklığı ve yan etkileri yanında hastanın mevcut klinik tablosu ve bilimsel veriler dikkate alınmalıdır. Bu tedaviler ciddi

yan etkiler ortaya çıktığında, hastalık seyrinde 6 aydır aralıksız ilerleme, EDSS skorunda yılda $\geq 1-1,5$ puanlık kötüleşme ve tedaviye rağmen bir yılda İVMP gerektiren en az 3 atak oluştuğunda ve hamilelik planlandığında 3 ay öncesinde kesilmelidir.

Sekonder progresif MS'de elde edilen sonuçlar çelişkili olmakla birlikte özürülük üzerine etkili olmadıkları söylenebilir. Primer progresif MS'de etkinlikleri gösterilememiştir. Diğer yandan PPMS'li hastaların IFN-B tedavisi ile spastisite ve ekstensor spazmlar geliştirebilecekleri unutulmamalıdır.

Sonuç olarak hangi hastaya hangi ajanın seçileceği, tedaviye başlama zamanı ve tedavi süresinin ne olacağı, NAK varlığı ve yan etkilerin etkinlikteki rolü tartışılmaya devam etmektedir.

Natalizumab

Lökosit yüzeyindeki adezyon molekülü olan alfa-4 integrinlere karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikordur (123). Etkisini SSS'de ensefalitojenik lökosit birikimini engelleyerek ve T-hücre reaktivasyonu ile B-hücre proliferasyonunu bozarak etkisini gerçekleştirdiği düşünülmektedir (124-126).

AFFIRM ve SENTINEL adı verilen iki ana çalışmada natalizumabın RRMS'de atak sıklığını interferonlar ve GA'dan yaklaşık iki kat daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların olumlu sonuçları üzerine natalizumab 2004'te Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından RRMS'te onay almıştır.

AFFIRM çalışmasında monoterapi olarak iv natalizumabın 1 ve 2. yıldan sonra atak sıklığını yaklaşık % 66 oranında azalttığı ve tedavi alan hastaların % 96'sında Gd tutan yeni lezyon saptanmadığı gözlenmiştir (127).

SENTINEL çalışmasında ise natalizumab IFN-B-1a im ile kombine edilmiş ve IFN-B-1a im + plasebo alan grupla karşılaştırılmıştır. IFN-B-1a im + plasebo alanlarla karşılaştırıldığında IFN-B-1a im + natalizumab kombinasyon tedavisi alanlarda atak oranının % 54 azaldığı ve MR lezyonlarının sayısının da anlamlı derecede düştüğü tespit edilmiştir (128).

IFN-B-1a im ile kombine kullananların 2'sinde Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) nedeniyle ölüm bildirilmesi üzerine ilacın kullanımı durdurulmuştur. Relapsing remitting MS ve Crohn hastalarına yönelik çalışmalarda natalizumab alan yaklaşık 3000 hasta tekrar değerlendirildiğinde hiçbir yeni PML vakası tespit edilmemesi  zerine ABD'de FDA Haziran 2006'da diğer tedavileri tolere edemeyen ya da yeterli yanıt vermeyen RRMS vakaları için monoterapi olarak tekrar onaylanmıştır (129).

Natalizumab 28 günde bir 300 mg iv infüzyon şeklinde 100 cc SF içine konarak 1 saatte uygulanmaktadır. Hasta infüzyon sırasında ve infüzyon bittikten 1 saat sonra PML açısından gözlenir. PML düşünüldüğünde hemen ilacın kesilmesi ve Beyin MR, BOS'da John Cunningham (JC) viral DNA içeren tetkik metotları önerilmektedir. PML dışında nadiren alerjik reaksiyonlar ve hepatotoksisite gelişebilmektedir.

Yurtdışında PML yüzünden sadece TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment Health) denilen sıkı denetimli reçete sistemi ile satılmaktadır ve sadece TOUCH sisteminin şartlarına uyan hastalara uygulanmaktadır. Ülkemizde sadece Sağlık Bakanlığı'nın onayı ile seçilmiş hastalara uygulanabilmektedir.

Sonuc ta natalizumab şu an için klinik pratiğimizde sadece interferonlara yanıt vermeyen RRMS hastalarında bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır ve uzun süreli güvenlik profilini zaman belirleyecektir.

2- İmmünosupresif tedaviler

1993'de IFN-B ve daha sonraki yıllarda GA'nın olumlu çalışma sonuc larından önce immünosupresif (İS) ilaçlar MS tedavisinin önde gelen ila lardandı. İmmunmodulator tedavilerin de hastalık üzerinde etkisinin belirli düzeylerde sınırlı olduklarının görülmesi veya bazı hastaların bu tedavilere yanıt vermemesi nedeniyle son yıllarda İS'lere ilgi tekrar artmıştır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan ajanlar mitoksantron, siklofosfamid, azatioprin ve metotreksattır. Diğer yandan yeni İS ilaçların denendiği birçok faz III  alışması halen devam etmektedir (130).

Mitoksantron (MITO):

Temel olarak antineoplastik bir ilaçtır. Güçlü miyelosüpresyon sağlayan en potent immünosupresif ajanlardan biridir. Deneysel çalışmalarda B hücrelerinin sayısında azalma, Th hücrelerin fonksiyonunu inhibe etme gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antijen prezentasyonunu bozar ve INFα, TNFα ve IL-2 sekresyonunu inhibe eder. İntravenöz yolla kullanılır ve yarılanma ömrü uzundur (215 saat) (131).

Mitoksantron ile ilgili en geniş çalışma MIMS çalışması olup bu çalışmada dizabilitenin progresyonu ile atak oranını anlamlı derecede azalttığı ve MR lezyon yükü ve aktif lezyon sayısı üzerine etkili bulunmuş olup SPMS ve progresif relapsing MS hastalarında kullanımı için onay almıştır (132).

Mitoksantron genellikle 12 mg/m², intravenöz olarak her 3 ayda bir uygulanmaktadır.

En önemli yan etkisi doza bağımlı gelişen kardiyotoksisitedir (133). Doz sınırı 140 mg/m²'dir. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince kardiyak output ölçümleri ve ekokardiografi yapılmalıdır. Bunun dışında yan etki olarak lösemi, amenore, bulantı, alopesi, üriner infeksiyon, kemik iliği supresyonu ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

Azatioprin (AZA)

Pürin antimetaboliti olup 6-merkaptopürine dönüşerek etkinlik kazanır. Nükleik asit metabolizmasını engelleyerek hücre proliferasyonunu etkileyip immün sistemde nonspesifik depresyona neden olur. T lenfositler üzerine daha etkili olduğu görülmekle birlikte B lenfositlerin fonksiyonlarını da zayıflatır (130). Yedi çalışmanın meta analizinde AZA'nın ataklar üzerine etkili olduğu, dizabilite progresyonunu muhtemelen yavaşlattığı, etkinliğinin 1. yıldan sonra belirgin olduğu ve 3. yılda da devam ettiği; ancak yan etkilerinin kontrol grubunda göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. (134). Başka bir çalışmada ise MR üzerine etkisi açısından ortalama 2,5 yıllık tedavi sonunda MR lezyon yükünde (% 43,7) azalma görülmüştür (135). İnterferonlarla kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar da yapılmış olup atak oranında ve MR

lezyon yükünde azalma olduğu belirtilmiştir. Oral olarak 1,5-2 mg/kg dozunda kullanılır. Yan etki olarak diare, kusma, abdominal ağrı, kemik iliği süpresyonu, ateş, ciltte esmerleşme, hepatotoksite, malignite gelişimi görülmektedir. AZA'nın malignite gibi uzun dönemde ortaya çıkan önemli yan etkilerinin kümülatif dozun 600 g üzerinde olması ve kullanım süresinin 10 yıldan uzun olmasıyla ilişkili olduğu yönündedir (136).

Siklofosfamid

Nitrojen bazlı alkali bir immünosupresiftir. Puls tedavi şeklinde 800 mg/m² dozla başlanarak lökopeni ortaya çıkana kadar (2000 mm³) doz artırılır ve sonrasında 4 haftada bir devam edilir. Bunun yanı sıra tek başına veya İVMP tedavisi ile birlikte 12-24 ay boyunca ayda 1 kez iv 1000 mg veya indüksiyon tedavisi şeklinde 1., 2., 4., 6. ve 8. günlerde 600 mg/m² dozunda verilebilir. Etkinliği yönündeki değişik sonuçlar ve toksitesi nedeniyle MS'de hastalığı modifiye edici tedavi olarak rolü halen belirsiz olmakla birlikte; hızlı progresif seyreden hastalar, MR Gd+ lezyonu olanlar, tedavi öncesi atağı olanlar, progresif dönemi 2 yıldan kısa olanlar ve 18-40 yaş arasında olanlar siklofosfamide daha iyi cevap vermektedir. En sık yan etkileri; bulantı-kusma, anoreksi, diare, abdominal ağrı, hemorajik kolit, lökopeni, alopesi, pigmentasyon, hemorajik sistit, infeksiyonlar, kardiyak disfonksiyon, malignite, interstisyel pulmoner fibrozis ve amenoredir (130).

Metotreksat

Folik asit antagonistidir. Hücrel ve hümmoral immünite üzerine etkisi vardır. IL-10 üretimini stimüle, IL-1, IL-6 ve TNF α salınımını inhibe eder. Özellikle metalloproteazlar olmak üzere proteolitik enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Gözlenenebilen bir tedavi etkisinin olması, ciddi bir toksitesinin olmaması, tedavi maliyeti ve uygulama kolaylığından dolayı progresif MS'li bazı hastalar için bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Progresif MS olgularında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Haftalık oral 7,5-15 mg veya 0,4-0,8 mg/kg iv dozlarda kullanılmaktadır. Yan etki olarak pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis, siroz, kemik iliği depresyonu görülebilir (130).

İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi (İVİg):

Relapsing remitting MS hastalarında İVİg tedavisi ile yapılan kontrollü 4 çalışmanın meta analizine bakıldığında yıllık atak oranı, ataksız hasta oranı ve özürlülük üzerine iyi yönde anlamlı etkileri olduğu görülmüştür (137). Bu veriler IFN-B ve GA gibi onaylanan tedavilerin sonuçlarının oldukça gerisinde olduğundan, İVİg'i bu tedaviler ile karşılaştırmak güçtür (138). Sekonder progresif MS'de etkili olmadığı ESIMS çalışmasıyla gösterildiğinden ilerleyici tipteki MS olgularında önerilmemektedir (139). Şu an için İVİg RRMS'de, IFN-B ve GA gibi belirli oranlarda etkinliği gösterilmiş tedavi ajanlarının herhangi bir nedenle (yan etki, hastanın sürekli enjeksiyon tedavisini kabul etmemesi gibi) kullanılamadığı durumlarda uygulanabilecek bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (140).

Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler

Multipl sklerozlu hastalar hastalığın seyri boyunca günlük yaşam aktivitelerini etkileyen birçok semptom gösterebilir. Bunlar lezyonlara bağlı gelişen bulgular olabileceği gibi, tedaviye bağlı bulgular da olabilir.

Spastisite için fizik tedavi uygulanmalıdır. Farmakolojik ajan olarak baklofen, tizanidin, diazepam, klonezepam, gabapentin ve dantrolen kullanılabilir.

Yorgunluk için öncelikle etyoloji belirlenmeli ve tetikleyen etkenler kontrol altına alınmalıdır. Non-farmakolojik olarak sigaranın azaltılması, istirahat ve egzersiz programları ile soğuk paketler yorgunluğu azaltabilir (141). Farmakolojik ajan olarak amantadin ve modafinil denenebilir.

Depresyon için seratonin geri-alım inhibitörleri ilk tercih olarak kullanılmalıdır.

Mesane disfonksiyonu için mesane eğitimi, pelvik taban kaslarının egzersizi inkontinansı azaltabilir. Farmakolojik ajan olarak ise oksibutinin ve tolterodin kullanılabilir.

Cinsel işlev bozukluğu için erkeklerde sildenafil kullanılmalıdır.

Multipl skleroz ile ilişkili kronik ağrıda amitriptilin, karbamazepin, gabapentin, lamotrijin ve pregabalin etkilidir. İnterferon uygulamasına bağlı

gelişen ağrılarda enjeksiyondan önce ve sonra soğuk uygulama ve parasetamol, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmalıdır.

Hastalık seyrinde ortaya çıkabilecek ataksi için en uygun yaklaşım fizyoterapidir. Tremor için karbamazepin, klonazepam, primidon, gabapentin ve topiramat kullanılabilir.

Multipl Sklerozda Yeni Tedavi Seçenekleri

Multipl sklerozda immunmodulator tedavilerin belli oranda etkili olabilmeleri nedeniyle daha etkili yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır. Günümüzde fingolimod, fumarik asit, kladribin, teriflunomid, mikofenolat mofetil gibi oral tedavi ajanları ile yürütülen çalışmalar vardır. Ayrıca RRMS'de etkinliği kanıtlanmış olan natalizumab yanında alemtuzumab ve rituksimab gibi monoklonal antikorlar ile yapılan çalışmalar umut vericidir.

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

GATA Nöroloji Kliniği Multipl Skleroz Polikliniği'nde Nisan 2006-Nisan 2009 tarihleri arasında Poser ve McDonald kriterlerine göre Klinik Olarak Kesin Multipl Skleroz tanısı ile takip edilen ve immunmodulator tedavi kullanan 170 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan tedavi sonrası en az 2 yıl klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik takibi olan 85 hasta incelemeye alındı. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri olarak aşağıdakiler alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Poser ve McDonald kriterlerine göre Klinik Olarak Kesin Multipl Skleroz tanısı konulmuş
2. Relapsing-remitting tipte
3. 2 yıl ve daha fazla immunmodulator tedavi kullanan
4. Tedavi başlangıcından sonra en az 2 yıl klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak düzenli takibi olan
5. Tedavi öncesinde son 2 yılda en az 2 atak geçiren
6. 18 yaşından büyük olan hastalar

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Halen veya daha önce herhangi bir nedenle immunosupresif tedavi alanlar
2. Birden fazla immunmodulator tedavi kullananlar
3. Kombine tedavi alanlar

Çalışma tasarımı

Çalışma retrospektif bir çalışma olup RRMS'de immunmodulator tedavi (İMT) olarak kullanılan 4 ilacın (IFN-B-1a im, IFN-B-1a sc 44 mcg, IFN-B-1b, GA) yıllık atak oranı, tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci yılındaki ortalama atak sayıları, tedavi sonrası ataksız hasta sayısı, MR aktivitesi, elektrofizyolojik testler ve özürlülük üzerine olan etkileri incelenmiştir. Çalışmamızda ayrıca klinik etkilerin yanında yan etkiler ve hastaların tedaviye uyumu da değerlendirilmiştir. İlaç seçiminde klinik bulgular ve hastalık aktivitesi ile hastanın tedaviye uyumu göz önüne alınmıştır.

Hastaların klinik takipleri ilaç başladıktan sonraki ilk 3 ayda ayda bir, daha sonra 6 ayda bir yapılmış olup bu takiplerde nörolojik muayene, rutin biyokimyasal testler yapılmış ve hastaların EDSS puanları ve ilaç yan etkileri kaydedilmiştir. Ataklar için 24 saatten uzun süren, daha önce bulunmayan veya bulunan bir bulgunun kötüleşmesi ve buna neden olabilecek enfeksiyon, ateş ve metabolik bir bozukluğun bulunmaması alındı. Tedavi döneminde geçirilen ataklar için merkezimizde veya başka bir merkezde muayene bulguları ortaya konmuş, dosya bilgileri olan ataklar alınmıştır.

Elektrofizyolojik olarak tedavi öncesi, tedavinin birinci yılında ve ikinci yılında VEP, median sinir SEP (MSEP), tibiya sinir SEP (TSEP) ve BAEP değerlendirilmiş olup kliniğimizin normal değerleri kullanılmıştır. Uyarılmış potansiyel incelemelerinde VEP için P100 latansının 120 milisaniye (msn)'den yada interoküler latans farkının 10 msn'den; MSEP için N20 latansının 21 msn'den; TSEP için P40 latansının 42 msn'den; BAEP için ise I-III ve III-V dalgalar arası latansın 2,5 msn'den daha fazla uzaması anormal kabul edilmiştir.

Radyolojik olarak tedaviye başlarken, tedavinin birinci ve ikinci yılındaki MR T2 sekansındaki lezyon sayıları değerlendirilmiştir. Her hastada kontrastlı çekim yapılmadığından Gd tutan lezyon sayısı bakılmamıştır.

İstatistiksel Analizler

Dosyalardan alınan tüm veriler SPSS bilgisayar ortamına aktarıldı. Grupların normal dağılıma uymaması nedeni ile karşılaştırmalar için non-parametrik testler kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında bulunan istatistiksel farklılık için ikili karşılaştırmalar yapıldı. Grupların yüzde oranları karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalı analizler sonucunda $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulu'ndan 15 Nisan 2009'da 129 oturum numarası ile onay alındı.

IV-BULGULAR

GATA Nöroloji AD MS Polikliniği'nde Nisan 2006-Nisan 2009 tarihleri arasında takip edilen 406 hastanın dosyası tarandı. Bu dosyalar içinden 170 hasta immunmodulatuvar tedavi kullanmakta idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Klinik Tipine Bakılmaksızın Tüm İMT Kullanan Hastalar

	Sayı	Yüzde
IFN-B-1a im	20	13,1
IFN-B-1a sc	83	48,3
IFN-B-1b	44	25,0
GA	23	13,6
Tüm Grup	170	100,0

Çalışmamıza alınan immunmodulatuvar tedavi kullanan toplam 170 hastanın 25'i hasta tedavi süresinin 1 yıldan az olması nedeni ile; 51'i yıllık klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik takiplerinin yapılmaması, 9'u ise çalışma protokolümüze uymaması nedeni ile çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya alınan 85 hastanın 60'ı kadın, 25'i erkek olup, yaşları 21 ile 58 arasında değişmekte idi (yaş ortalaması $36,1 \pm 8,3$).

Çalışmaya alınan hastaların % 12,9'u IFN-B-1a im, % 48,2'si IFN-B-1a sc, % 25,9'u IFN-B-1b, %12,9'u GA almakta olup, çalışmamıza alınan olguların yarısından fazlasının yüksek doz, sık uygulanan IFN aldığı görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların İlaçlara Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde
IFN-B-1a im	11	12,9
IFN-B-1a sc	41	48,2
IFN-B-1b	22	25,9
GA	11	12,9
Tüm Grup	85	100,0

Çalışmaya alınan hastaların ilaç gruplarına göre bugünkü yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve cinsiyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.3, 4.4).

Tablo 4.3. Yaş

	İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Minumum	Maksimum	p*
<i>Hastaların Yaşı</i>	IFN-B-1a im	11	34,1	6,3	26	44	0,387
	IFN-B-1a sc	41	37,0	8,3	22	58	
	IFN-B-1b	22	37,1	9,6	21	55	
	GA	11	32,6	6,4	23	42	
	Tüm Grup	85	36,1	8,3	21	58	
<i>Hastalığın Başlangıç Yaşı</i>	IFN-B-1a im	11	25,1	6,1	15	36	0,587
	IFN-B-1a sc	41	28,0	7,5	16	45	
	IFN-B-1b	22	27,1	8,4	14	40	
	GA	11	24,7	6,1	19	34	
	Tüm Grup	85	26,9	7,4	14	45	

*Kruskal Wallis testi

Tablo 4.4. Cinsiyet

			Cinsiyet		Tüm Grup	P*
			Kadın	Erkek		
İlaç	IFN-B-1a im	Sayı	8	3	11	0,861
		Yüzde	72,7	27,3	100,0	
	IFN-B-1a sc	Sayı	27	14	41	
		Yüzde	65,9	34,1	100,0	
	IFN-B-1b	Sayı	17	5	22	
		Yüzde	77,3	22,7	100,0	
	GA	Sayı	8	3	11	
		Yüzde	72,7	27,3	100,0	
Tüm Grup	Sayı		60	25	85	
	Yüzde		70,6	29,4	100,0	

*Ki-Kare testi

İmmünmodulator tedavisi kullanan hastaların hastalık süreleri gruplara göre bakıldığında 8-10 yıl arasında olduğu görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalık Süresi (yıl)

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
IFN-B-1a im	11	9,0	3,5	9	4	15	0,837
IFN-B-1a sc	41	9,1	6,6	7	3	33	
IFN-B-1b	22	10,0	8,5	8,5	2	35	
GA	11	8,0	3,9	7	2	15	
Tüm Grup	85	9,2	6,5	8	2	35	

*Kruskal-Wallis testi

Dört immunmodulator ilaçtan herhangi birini kullanan hastaların tedavi sürelerine bakıldığında IFN-B-1a im grubunun ortalama 5,8 yıl ile en uzun tedavi süresine sahip olduğu görülmüş olup, IFN-B-1a sc grubunun 3,8 ile en kısa tedavi süresine sahip olduğu gözlenmiştir. IFN-B-1b ve GA gruplarının tedavi sürelerinin birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6). Hastalarımızın tedavinin ilk 2 yıl verileri incelemeye alındığından iki yıldan daha fazla olan süre dikkate alınmamıştır.

Tablo 4.6. Tedavi Süresi (yıl)

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
IFN-B-1a im	11	5,8	2,0	6	3	9	0,041
IFN-B-1a sc	41	3,8	1,9	3	2	9	
IFN-B-1b	22	4,8	3,1	4	2	13	
GA	11	4,2	1,5	4	2	6	
Tüm Grup	85	4,4	2,3	4	2	13	
<i>*Kruskal-Wallis testi</i>							
İkili Karşılaştırma		p*		İkili Karşılaştırma		p*	
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1a sc		0,004		IFN-B-1a sc vs. IFN-B-1b		0,314	
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1b		0,132		IFN-B-1a sc vs. GA		0,257	
IFN-B-1a im vs. GA		0,067		IFN-B-1b vs. GA		0,862	

**Mann-Whitney U testi (Anlamlılık sınırı=0,0083)*

Atak Üzerine Etkinlik

Tedavi öncesi toplam atak sayısı ortalamasının IFN-B-1a sc grubunda 3,1; IFN-B-1b grubunda 2,9; IFN-B-1a im ve GA gruplarında ise 2,7 olduğu tespit edilmiş olup, ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, yüksek doz ve sık uygulanan IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b gruplarında tedavi öncesi toplam atak sayısının IFN-B-1a im ve GA gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tedavi Öncesi Ortalama Toplam Atak Sayıları

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Tedavi Öncesi							
IFN-B-1a im	11	2,7	0,6	3	2	4	0,282
IFN-B-1a sc	41	3,1	1,0	3	2	6	
IFN-B-1b	22	2,9	1,4	2	2	7	
GA	11	2,7	1,0	2	2	5	
Tüm Grup	85	3,0	1,1	3	2	7	

**Kruskal-Wallis testi*

Tedavinin birinci yılında atak sayısı ortalaması IFN-B-1a im için 0,5; IFN-B-1a sc için 0,2; IFN-B-1b için 0,1; GA için 0,5 olarak bulunmuş olup, tedavinin birinci yılında atak sayısının IFN-B-1b grubunda en az olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.8, Şekil 4.1). Tedavinin ikinci yılında ise ortalama atak sayısı IFN-B-1a im için 0,9; IFN-B-1a sc için 0,3; IFN-B-1b için 0,4; GA için 0,6 olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). İkili karşılaştırmalarda ikinci yıldaki bu farkın IFN-B-1a sc ile IFN-B-1a im arasındaki farklılıktan kaynaklandığı gözlenmiştir (Tablo 4.8, Şekil 4.1).

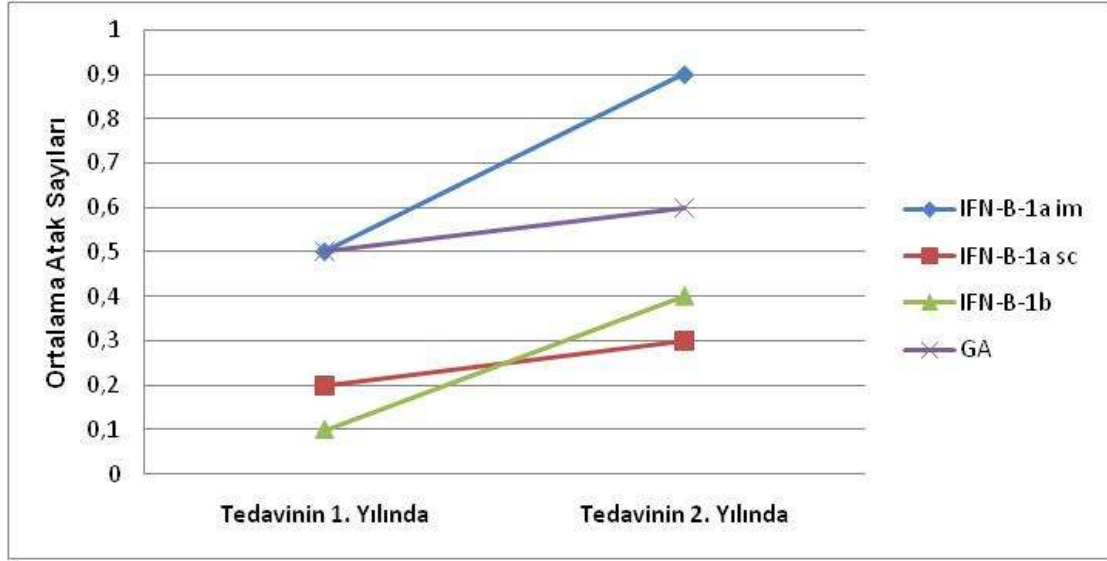
Tablo 4.8. Tedavinin 1. ve 2. Yılında Ortalama Atak Sayıları

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Tedavinin 1. Yılında							
IFN-B-1a im	11	0,5	0,5	0	0	1	0,040
IFN-B-1a sc	41	0,2	0,4	0	0	1	
IFN-B-1b	22	0,1	0,4	0	0	1	
GA	11	0,5	0,7	0	0	2	
Tüm Grup	85	0,2	0,5	0	0	2	
Tedavinin 2. Yılında							
IFN-B-1a im	11	0,9	0,8	1	0	3	0,017
IFN-B-1a sc	41	0,3	0,5	0	0	2	
IFN-B-1b	22	0,4	0,7	0	0	2	
GA	11	0,6	0,8	0	0	2	
Tüm Grup	85	0,4	0,7	0	0	3	

*Kruskal-Wallis testi

İkili Karşılaştırma	p*	İkili Karşılaştırma	P*
Tedavinin 1. Yılında			
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1a sc	0,049	IFN-B-1a sc vs. IFN-B-1b	0,724
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1b	0,048	IFN-B-1a sc vs. GA	0,039
IFN-B-1a im vs. GA	0,852	IFN-B-1b vs. GA	0,041
Tedavinin 2. Yılında			
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1a sc	0,002	IFN-B-1a sc vs. IFN-B-1b	0,600
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1b	0,027	IFN-B-1a sc vs. GA	0,100
IFN-B-1a im vs. GA	0,390	IFN-B-1b vs. GA	0,291

*Mann-Whitney U testi (Anlamlılık sınırı=0,0083)



Şekil 4.1. İmmunomodulator ilaçların tedavinin 1. ve 2. yılında atak sayıları

Hastaların 2 yıllık tedavi süresindeki yıllık atak oranları değerlendirildiğinde yıllık atak oranı IFN-B-1a sc grubunda 0,1; IFN-B-1b grubunda 0,2; GA grubunda 0,3 ve IFN-B-1a im grubunda 0,5 olarak gözlenmiş olup aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$) (Tablo 4.9, Şekil 4.2). İkili karşılaştırmalarda bu istatistiksel farkın IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im ($p=0,002$) karşılaştırmasından kaynaklandığı görülmüştür. IFN-B-1a im ve IFN-B-1b, IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b, IFN-B-1a sc ve GA, IFN-B-1b ve GA ve IFN-B-1a im ve GA ikili ilaç karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

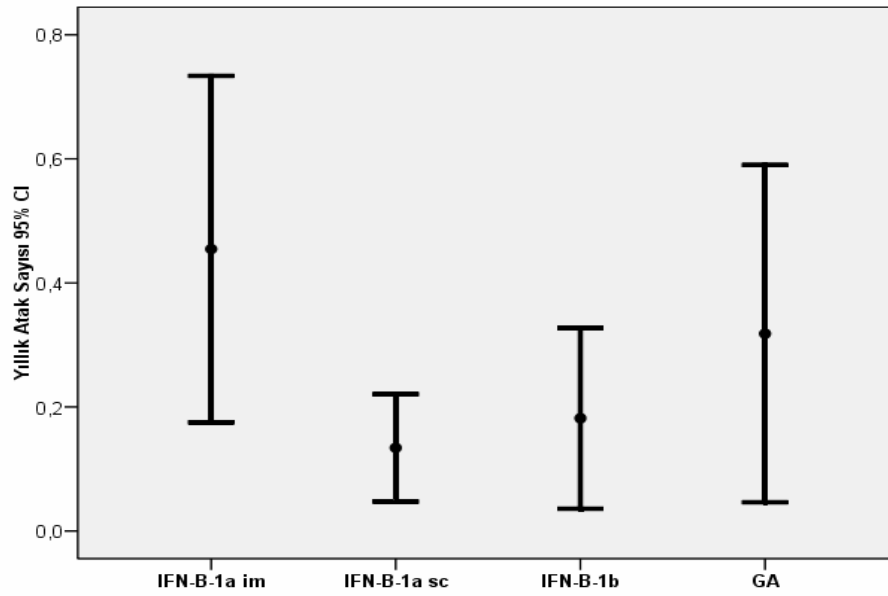
Tablo 4.9. Yıllık Atak Oranları

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
IFN-B-1a im	11	0,5	0,4	0,5	0	1,5	0,017
IFN-B-1a sc	41	0,1	0,3	0	0	1	
IFN-B-1b	22	0,2	0,3	0	0	1	
GA	11	0,3	0,4	0	0	1	
Tüm Grup	85	0,2	0,3	0	0	1,5	

*Kruskal-Wallis testi

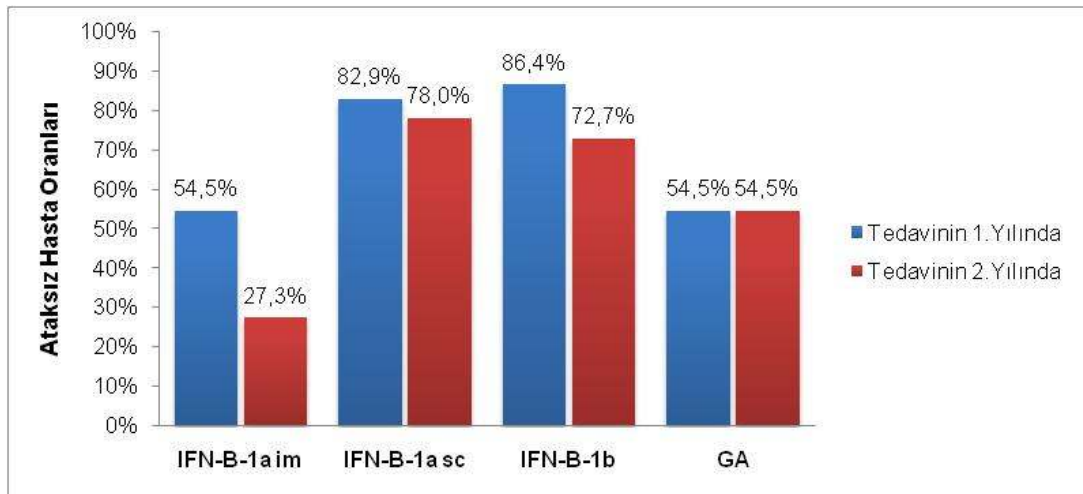
İkili Karşılaştırma	p*	İkili Karşılaştırma	p*
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1a sc	0,002	IFN-B-1a sc vs. IFN-B-1b	0,600
IFN-B-1a im vs. IFN-B-1b	0,027	IFN-B-1a sc vs. GA	0,100
IFN-B-1a im vs. GA	0,390	IFN-B-1b vs. GA	0,291

*Mann-Whitney U testi (Anlamlılık sınırı=0,0083)



Şekil 4.2. İmmunmodulator tedavilerin yıllık atak oranları

Tedavinin 1. yılında ataksız hasta oranı IFN-B-1b grubunda % 86,4, IFN-B-1a sc grubunda % 82,9, IFN-B-1a im ve GA gruplarında ise % 54,5 olarak bulunmuş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,044$). Tedavinin 2. yılındaki ataksız hasta oranına bakıldığında IFN-B-1a sc grubunda % 78, IFN-B-1b grubunda % 72,7, GA grubunda %54,5 ve IFN-B-1a im grubunda % 27,3 olarak tespit edilmiş olup ilaç grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$) (Şekil 4.3, Tablo 4.10).



Şekil 4.3. İmmunmodulator Tedavilerin Ataksız Hasta Oranları

Tablo 4.10. Ataksız Hasta Oranları

			Ataksız Hasta		Tüm Grup	p*
Tedavinin 1. Yılında						
İlaç			Hayır	Evet		0,044
	IFN-B-1a im	Sayı	5	6	11	
		Yüzde	45,5	54,5	100,0	
	IFN-B-1a sc	Sayı	7	34	41	
		Yüzde	17,1	82,9	100,0	
	IFN-B-1b	Sayı	3	19	22	
		Yüzde	13,6	86,4	100,0	
	GA	Sayı	5	6	11	
		Yüzde	45,5	54,5	100,0	
Tüm Grup		Sayı	20	65	85	
		Yüzde	23,5	76,5	100,0	
Tedavinin 2. Yılında						
İlaç	IFN-B-1a im	Sayı	8	3	11	0,011
		Yüzde	72,7	27,3	100,0	
	IFN-B-1a sc	Sayı	9	32	41	
		Yüzde	22,0	78,0	100,0	
	IFN-B-1b	Sayı	6	16	22	
		Yüzde	27,3	72,7	100,0	
	GA	Sayı	5	6	11	
		Yüzde	45,5	54,5	100,0	
Tüm Grup		Sayı	28	57	85	
		Yüzde	32,9	67,1	100,0	

Ki-Kare testi (Monte-Carlo metodu kullanıldı)

İlaç grupları arasında tedavinin 1. ve 2. yılı ataksız hasta oranları karşılaştırıldığında IFN-B-1a im kullanan ve tedavinin birinci yılında ataksız olan 6 hastanın 3'ü; tedavinin ikinci yılında da ataksız kalmaya devam etmiştir. GA grubunda ise tedavinin birinci yılında ataksız olan 6 hastanın tamamı tedavinin ikinci yılında da ataksız kalmaya devam etmiştir. IFN-B-1b kullanan 19 hastanın 16'sı tedavinin ikinci yılında ataksız kalmaya devam ederken, IFN-B-1a sc kullanan 34 hastanın 32'si tedavinin ikinci yılında da ataksız kalmaya devam etmiştir. Bu karşılaştırmalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ataksız Hasta Oranları (Tedavinin 1. Yılı ve 2. Yılı Karşılaştırması)

İlaç				Tedavinin 2. Yılı		Toplam p*	
				Hayır	Evet		
IFN-B-1a im	Tedavinin 1.Yılı	Hayır	Sayı	5	0	5	0,250
			Satır Yüzdesi	100,0	0,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	62,5	0,0	45,5	
		Evet	Sayı	3	3	6	
			Satır Yüzdesi	50,0	50,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	37,5	100,0	54,5	
	Toplam	Sayı	8	3	11		
		Satır Yüzdesi	72,7	27,3	100,0		
		Sütun Yüzdesi	100,0	100,0	100,0		
IFN-B-1a sc	Tedavinin 1.Yılı	Hayır	Sayı	7	0	7	0,500
			Satır Yüzdesi	100,0	0,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	77,8	0,0	17,1	
		Evet	Sayı	2	32	34	
			Satır Yüzdesi	5,9	94,1	100,0	
			Sütun Yüzdesi	22,2	100,0	82,9	
	Toplam	Sayı	9	32	41		
		Satır Yüzdesi	22,0	78,0	100,0		
		Sütun Yüzdesi	100,0	100,0	100,0		
IFN-B-1b	Tedavinin 1.Yılı	Hayır	Sayı	3	0	3	0,250
			Satır Yüzdesi	100,0	0,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	50,0	0,0	13,6	
		Evet	Sayı	3	16	19	
			Satır Yüzdesi	15,8	84,2	100,0	
			Sütun Yüzdesi	50,0	100,0	86,4	
	Toplam	Sayı	6	16	22		
		Satır Yüzdesi	27,3	72,7	100,0		
		Sütun Yüzdesi	100,0	100,0	100,0		
GA	Tedavinin 1.Yılı	Hayır	Sayı	5	0	5	1,000
			Satır Yüzdesi	100,0	0,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	100,0	0,0	45,5	
		Evet	Sayı	0	6	6	
			Satır Yüzdesi	0,0	100,0	100,0	
			Sütun Yüzdesi	0,0	100,0	54,5	
	Toplam	Sayı	5	6	11		
		Satır Yüzdesi	45,5	54,5	100,0		
		Sütun Yüzdesi	100,0	100,0	100,0		

*McNemar testi

Özürlülük Üzerine Etkinlik

Çalışmamızın retrospektif olması ve sık atak geçiren veya spinal tutulumu olan hastalara yüksek doz sık uygulanan ilaçların seçilme eğilimi dışında ilaç tercihinde herhangi bir kriter uygulanmaması ve randomizasyon yapılmamasına rağmen tedavi öncesi EDSS skorları arasında ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte; IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b' un tedavi öncesi EDSS skorları biraz daha yüksek olan hastalara tercih edildiği gözlenmiştir. Tedavi sonrası birinci yıl ve ikinci yıl EDSS ortalamaları arasında ilaçlara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ortalama EDSS skorları IFN-B-1a im grubunda 0,5; IFN-B-1a sc grubunda 0,9; IFN-B-1b grubunda 0,8 ve GA grubunda 0,7 olarak bulunmuş olup, tüm gruptaki ortalama EDSS skorlarının 1'in altında olduğu tespit edilmiştir.

Tedavinin birinci yılındaki ortalama EDSS skorları IFN-B-1a im grubunda 0,6; IFN-B-1b grubunda 0,8; IFN-B-1a sc ve GA grubunda ise 0,7 olarak tespit edilmiştir.

Buna göre tedavinin birinci yılında IFN-B-1a im grubunda 0,1'lik artış var iken; IFN-B-1b ve GA gruplarında değişiklik olmamış, fakat IFN-B-1a sc grubundaki ortalama EDSS skorlarında 0,1 puanlık azalma tespit edilmiştir.

Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda dizabilite skorları artarak devam etmiş ve ikinci yılın sonunda ortalama EDSS skorları 0,9 olarak tespit edilmiştir. IFN-B-1a sc grubunda tedavi öncesine göre azalma devam etmiş olmakla birlikte birinci yıla göre 0,1 puanlık artış tespit edilmiştir. IFN-B-1b ve GA gruplarında ise ortalama EDSS skorları açısından bir değişiklik gözlenmemiştir.

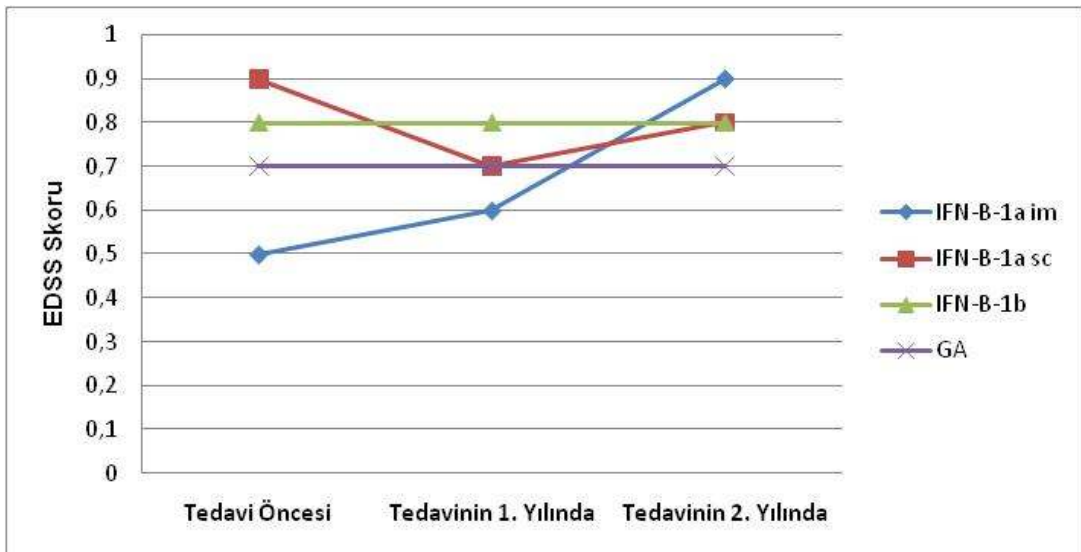
Buna göre IFN-B-1b ve GA gruplarında dizabilite skorları ilk iki yılda değişmemiş, IFN-B-1a sc grubunda hafif bir azalma, IFN-B-1a im grubunda da 0,4 puanlık bir artış tespit edilmiştir.

Bu dört ilacın dizabilite üzerine etkisine istatistiksel olarak bakıldığında ortalama EDSS skorları açısından IFN-B-1a sc, IFN-B-1b ve GA gruplarında anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken, IFN-B-1a im grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gözlenmiştir (Tablo 4.12, Şekil 4.4).

Tablo 4.12. Tedavi Öncesi, Tedavinin 1. ve 2. Yılında Ortalama EDSS Skorları

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Tedavi Öncesi							
IFN-B-1a im	11	0,5	0,7	0	0	2	0,384
IFN-B-1a sc	41	0,9	0,7	1	0	3	
IFN-B-1b	22	0,8	1,1	0,5	0	4	
GA	11	0,7	0,8	1	0	2	
Tüm Grup	85	0,8	0,8	1	0	4	
Tedavinin 1. Yılında							
IFN-B-1a im	11	0,6	0,9	0	0	3	0,971
IFN-B-1a sc	41	0,7	0,8	1	0	3	
IFN-B-1b	22	0,8	1,1	0,5	0	4	
GA	11	0,7	0,9	0	0	2,5	
Tüm Grup	85	0,7	0,9	0	0	4	
Tedavinin 2. Yılında							
IFN-B-1a im	11	0,9	0,9	1	0	3	0,935
IFN-B-1a sc	41	0,8	0,9	0	0	3	
IFN-B-1b	22	0,8	1,1	0,5	0	4	
GA	11	0,7	0,9	0	0	2,5	
Tüm Grup	85	0,8	0,9	1	0	4	
*Kruskal-Wallis testi							
Bağımlı Karşılaştırma		p*	p**		p***		p****
IFN-B-1a im		0,022	0,157		0,034		0,102
IFN-B-1a sc		0,214					
IFN-B-1b		0,368					
GA		1,000					

*Friedman testi (Tedavi Öncesi vs. Tedavinin 1.Yılı vs. Tedavinin 2.Yılı) ; **Wilcoxon testi (Tedavi Öncesi vs. Tedavinin 1.Yılı); Anlamlılık sınırı=0,0167; ***Wilcoxon testi (Tedavi Öncesi vs. Tedavinin 2.Yılı) Anlamlılık sınırı=0,0167; ****Wilcoxon testi (Tedavinin 1.Yılı vs. Tedavinin 2.Yılı) Anlamlılık sınırı=0,0167

**Şekil 4.4. İmmunomodulator Tedavilerin Ortalama EDSS Skorları**

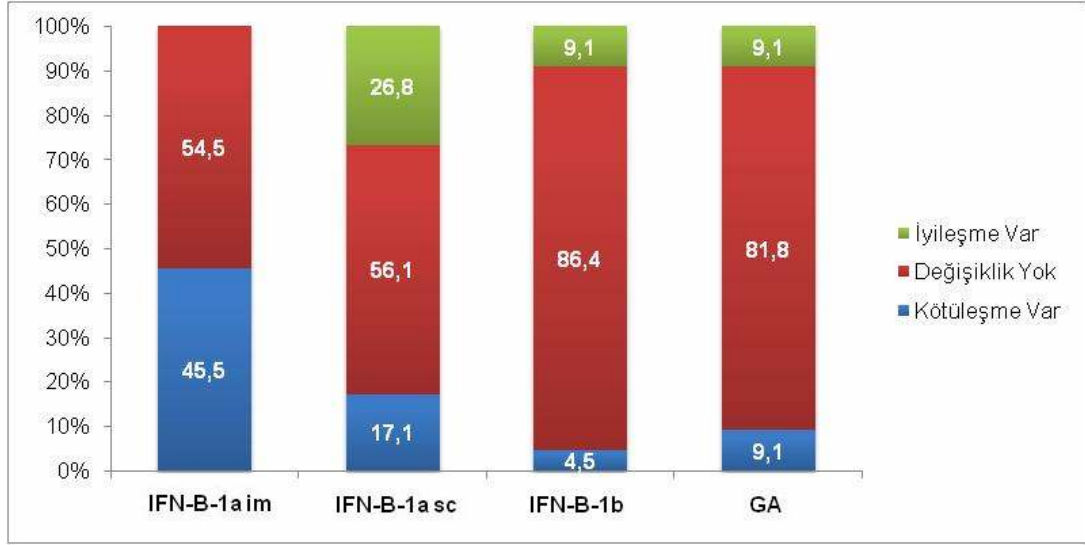
İlaç grupları tedavi öncesine göre tedavinin ikinci yılında EDSS skorunda 1 puanlık kötüleşme, iyileşme veya değişiklik olmaması açısından değerlendirildiğinde, tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda 6 hastada (% 54,5), IFN-B-1a sc grubunda 23 hastada (% 56,1), IFN-B-1b grubunda 19 hastada (% 86,4), GA grubunda 9 hastada (% 81,8) EDSS skorunda değişiklik tespit edilmemiş olup, IFN-B-1b ve GA grubundaki hastaların çoğunda dizabilitede herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. İkinci yılın sonunda IFN-B-1a im grubunda 5 hastada (% 45,5), IFN-B-1a sc grubunda 7 hastada (% 17,1), IFN-B-1b ve GA grubunda birer hastada (sırasıyla % 4,5 ve % 9,1) dizabilite skorlarında 1 puanlık kötüleşme tespit edilmiştir.

Buna göre IFN-B-1b ve GA gruplarında dizabilite skorları kötüleşen hastaların oranı düşük; değişiklik olmayan hastaların oranı da yüksek tespit edilmiştir. IFN-B-1a sc grubunda ise ikinci yılın sonunda 11 hastada dizabilite skorlarında ılımlı bir düşüklük tespit edilmiştir (Tablo 4.13, Şekil 4.5).

Tablo 4.13. EDSS Değişimleri

<i>Tedavi Öncesi – Tedavinin 2. Yılında</i>							
İlaç			Kötüleşme Var	Değişiklik Yok	İyileşme Var		
İlaç	IFN-B-1a im	Sayı	5	6	0	11	0,021
		Yüzde	45,5	54,5	0,0	100,0	
	IFN-B-1a sc	Sayı	7	23	11	41	
		Yüzde	17,1	56,1	26,8	100,0	
	IFN-B-1b	Sayı	1	19	2	22	
		Yüzde	4,5	86,4	9,1	100,0	
	GA	Sayı	1	9	1	11	
		Yüzde	9,1	81,8	9,1	100,0	
Tüm Grup	Sayı		14	57	14	85	
	Yüzde		16,5	67,1	16,5	100,0	

Ki-Kare testi (Monte-Carlo metodu kullanıldı)



Şekil 4.5. Tedavi öncesine göre tedavinin ikinci yılında EDSS skorunda 1 puanlık kötüleşme, iyileşme veya değişiklik olmaması açısından karşılaştırılması

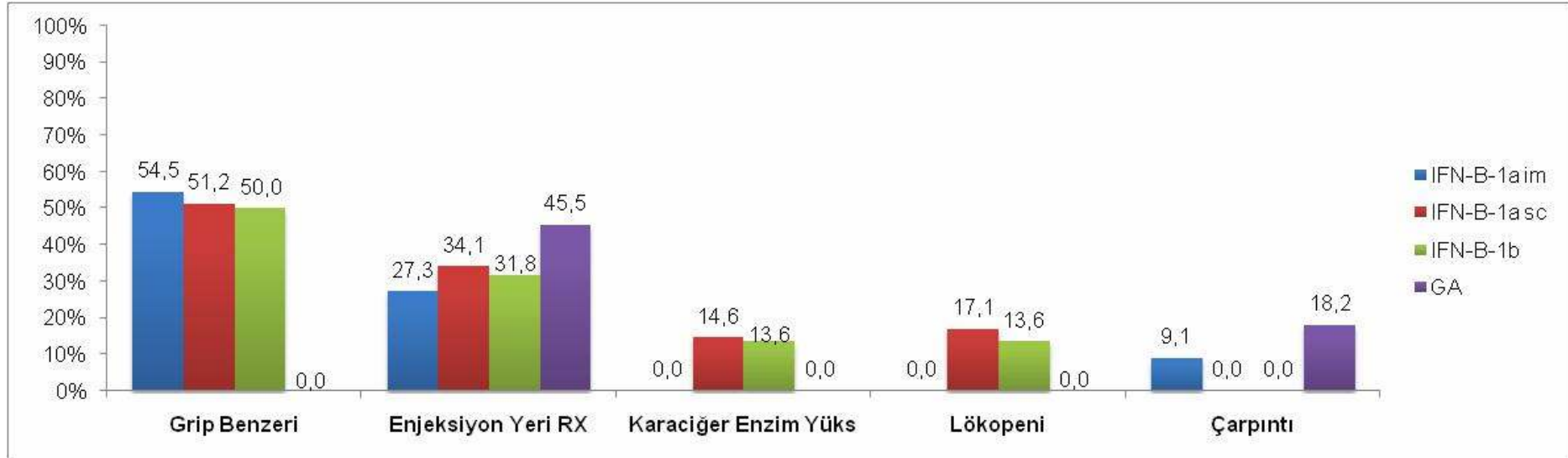
Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Yan etkilere bakıldığında grip benzeri semptomlar tüm interferon kullanan hastaların yaklaşık yarısında görülmekte iken, GA kullanan hiçbir hastada gelişmemiştir ($p=0,009$) (Tablo 4.14, Şekil 4.6).

Tablo 4.14. Yan Etkiler

	Grip Benzeri		Enjeksiyon Yeri RX		Karaciğer Enzim Yüks		Lökopeni		Çarpıntı	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
IFN-B-1a im	6 (54,5)	5 (45,5)	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)	11 (100,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	1 (9,1)	10 (90,9)
IFN-B-1a sc	21 (51,2)	20 (48,8)	14 (34,1)	27 (65,9)	6 (14,6)	35 (85,4)	7 (17,1)	34 (82,9)	0 (0,0)	41 (100,0)
IFN-B-1b	11 (50,0)	11 (50,0)	7 (31,8)	15 (68,2)	3 (13,6)	19 (86,4)	3 (13,6)	19 (86,4)	0 (0,0)	22 (100,0)
GA	0 (0,0)	11 (100,0)	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0,0)	11 (100,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	2 (18,2)	9 (81,8)
P*	0,009		0,852		0,417		0,357		0,019	

*Ki-Kare testi (Monte-Carlo metodu kullanıldı)



Şekil 4.6. İmmunmodulator Tedavilerin Yan Etkileri

Enjeksiyon yeri reaksiyonu, karaciğer enzim yüksekliği ve lökopeni açısından ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.14, Şekil 4.6).

Çalışmamızda kısa süreli ve hafif düzeyde olmak üzere enjeksiyon yeri reaksiyonu sık uygulanan sc enjeksiyonlardan sonra daha fazla görülmüş olup, haftada bir uygulanan IFN-B-1a im grubunda daha az tespit edilmiştir (Tablo 4.14, Şekil 4.6). Enjeksiyon yeri reaksiyonu açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hiçbir olgumuzda cilt nekrozu gelişmemiştir. Karaciğer enzim yüksekliği ve lökopeni IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b gruplarında tedavinin değişik zamanlarında gözlenirken, IFN-B-1a im ve GA kullanan hastalarda gelişmemiştir. Karaciğer enzim yüksekliği hiçbir hastada 5 katından daha fazla ortaya çıkmamış olup 3 kattan fazla yükselenlerde doz yarıya indirilince ortalama 1,5 ayda normal değerlere gelmiştir. Transaminaz değerleri normal sınırlara gelmesiyle hastaların tamamında normal doza geçilmiştir. Hiçbir hastada lökosit sayısı 2500'ün altına düşmemiştir. Karaciğer enzim yüksekliği veya lökopeniden dolayı ilaç kesimi veya değişimi yapılan hasta olmamıştır.

Çarpıntı, IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b kullanan hastalarda gelişmezken, GA kullanan 2 hasta, IFN-B-1a im kullanan 1 hasta çarpıntı tanımlamış olup hiçbirisinde EKG'de anormallik tespit edilmemiştir.

İmmunmodulator ilaçların tolerabilitesi genellikle iyi düzeyde olup yan etkiden dolayı tedaviyi bırakan hastamız olmamıştır. En sık görülen diğer yan etkiler IFN-B-1a im ve IFN-B-1b gruplarında birer olguda depresyon, IFN-B-1a sc grubunda 3 IFN-B-1b grubunda 2 olguda menstruasyon bozukluğu, IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b gruplarında birer olguda spastisitede artış, tüm gruplarda birer olguda genel vücut ağrısı tespit edilmiştir. IFN-B-1a im grubunda bir olguda değişik zamanlarda hafif düzeyde bulantı tespit edilmiş olup, kusma görülmemiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Diğer Yan Etkilerin Gruplara Göre Hasta Sayıları

	IFN-B-1a im	IFN-B-1a sc	IFN-B-1b	GA
Depresyon	1	0	1	0
Menstruasyon Bozukluğu	0	3	2	0
Bulantı	1	0	0	2
Genel Vücut Ağrısı	1	1	0	0
Spastisite artışı	0	1	1	0

İmmunmodulatuvar Tedavilerin Uyarılmış Yanıtlar Üzerine Etkisi

İmmunmodulatuvar ilaçlar VEP anormalliği açısından değerlendirildiğinde tedaviye başlamadan önce P100 latansında IFN-B-1a im grubunda 2, IFN-B-1a sc grubunda 7, IFN-B-1b grubunda 5 olguda tek taraflı; IFN-B-1a im grubunda 2, IFN-B-1a sc grubunda 10, IFN-B-1b grubunda 4, GA grubunda 3 olguda çift taraflı bozukluk tespit edilmiştir. Tedavinin birinci yılında IFN-B-1b grubunda 3, IFN-B-1a im ve GA grubunda birer hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1a sc grubunda değişiklik olmamıştır. Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda 1, IFN-B-1a sc grubunda 2 hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, fakat IFN-B-1b ve GA gruplarında değişiklik tespit edilmemiştir. Tedavinin ikinci yılında tedavi başlangıcına göre IFN-B-1a sc grubunda bir olguda daha çift taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1b grubunda bir hastada düzelme izlenmiş, IFN-B-1a im ve GA grubunda ise değişiklik olmamıştır.

Buna göre iki yıllık dönem içerisinde IFN-B-1a im grubunda 2, IFN-B-1a sc grubunda 3, IFN-B-1b grubunda 2, GA grubunda 1 hastada yeni VEP anormalliği gelişmiş olup, eski VEP anormalliği olan hastalarda immunmodulatuvar tedavi kullanımı ile ilişkili bir düzelme tespit edilmemiştir.

Dört immunmodulatuvar ilaca VEP anormalliği açısından bakıldığında dört ilaç arasında iki yıllık takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.16, Şekil 4.7).

Özellikle VEP anormalliği diğer uyarılmış yanıtlara oranla daha sık tespit edilmiş ve tedavi süresince görsel yolların her grupta da yıllar içerisinde benzer şekilde etkilenecek bozukluğun devam ettiği gözlenmiştir.

İmmunmodulatuvar ilaçlar MSEP anormalliği açısından değerlendirildiğinde tedaviye başlamadan önce IFN-B-1a sc grubunda 8,

IFN-B-1b grubunda 2 olguda tek taraflı; IFN-B-1a im grubunda 1, IFN-B-1a sc grubunda 3, IFN-B-1b grubunda 1, GA grubunda 1 olguda çift taraflı bozukluk tespit edilmiştir. Tedavinin birinci yılında IFN-B-1a sc grubunda 2, IFN-B-1a im ve GA grubunda birer hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1b grubunda değişiklik olmamıştır. Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda 1 hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, fakat IFN-B-1a sc, IFN-B-1b ve GA gruplarında değişiklik tespit edilmemiştir. Tedavinin ikinci yılında tedavi başlangıcına göre GA grubunda bir olguda daha çift taraflı bozukluk gelişmiş; IFN-B-1a im, IFN-B-1a sc, IFN-B-1b grubunda değişiklik olmamıştır.

Buna göre iki yıllık dönem içerisinde IFN-B-1a im, IFN-B-1a sc ve GA grubunda ikişer hastada yeni MSEP anormalliği gelişmiş, IFN-B-1b grubunda hiçbir hastada yeni MSEP anormalliği gözlenmemiş olup, eski MSEP anormalliği olan hastalarda immunmodulator tedavi kullanımı ile ilişkili bir düzelme tespit edilmemiştir.

Dört immunmodulator ilaca MSEP anormalliği açısından bakıldığında dört ilaç arasında iki yıllık takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.16, Şekil 4.8).

İmmunmodulator ilaçlar TSEP anormalliği açısından değerlendirildiğinde tedaviye başlamadan önce IFN-B-1a im grubunda 2, IFN-B-1a sc grubunda 10, IFN-B-1b grubunda 3, GA grubunda 1 olguda tek taraflı; IFN-B-1a im grubunda 1, IFN-B-1a sc grubunda 6, IFN-B-1b grubunda 3, GA grubunda 3 olguda çift taraflı bozukluk tespit edilmiştir. Tedavinin birinci yılında IFN-B-1a im ve IFN-B-1a sc grubunda değişiklik gözlenmezken, IFN-B-1b grubunda bir hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, GA grubunda ise tek taraflı bozukluk olan bir hasta düzelmiştir. Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda 2, IFN-B-1b grubunda 1 hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, fakat IFN-B-1a sc ve GA gruplarında değişiklik tespit edilmemiştir. Tedavinin ikinci yılında tedavi başlangıcına göre IFN-B-1a im, IFN-B-1a sc ve GA grubunda bir olguda daha çift taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1b grubunda ise değişiklik olmamıştır.

Buna göre iki yıllık dönem içerisinde IFN-B-1a im grubunda 3, IFN-B-1a sc grubunda 1, IFN-B-1b grubunda 2 hastada yeni TSEP anormalliği gelişmiş, GA grubunda hiçbir hastada yeni TSEP anormalliği gözlenmemiş olup, eski TSEP anormalliği olan hastalarda immunmodulator tedavisi kullanımı ile ilişkili bir düzelme tespit edilmemiştir.

Dört immunmodulator ilaca TSEP anormalliği açısından bakıldığında dört ilaç arasında iki yıllık takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.16, Şekil 4.9).

Bu bulgular sonucunda tedavi süresince duyuşal yolların her grupta da yıllar içerisinde benzer şekilde etkileneşek bozukluğun devam ettiğı gözlenmektedir.

İmmunmodulator ilaçlar BAEP anormalliğı açısından değeriendirildiğinde tedaviye başlamadan önce toplam 4 hastada BAEP anormalliğı gözlenmiş olup, IFN-B-1a sc grubunda 1 olguda tek taraflı; IFN-B-1a sc grubunda 2 ve IFN-B-1b grubunda 1 olguda çift taraflı bozukluk tespit edilmiştir. Tedavinin birinci yılında IFN-B-1a sc, IFN-B-1a im ve GA grubunda birer hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1b grubunda değışiklik olmamıştır. Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1b grubunda 1 hastada daha tek taraflı bozukluk gelişmiş, fakat IFN-B-1a im, IFN-B-1a sc ve GA gruplarında değışiklik tespit edilmemiştir.

Tedavinin ikinci yılında tedavi başlangıcına göre IFN-B-1a im grubunda 2 olguda daha çift taraflı bozukluk gelişmiş, IFN-B-1a sc, IFN-B-1b ve GA grubunda değışiklik olmamıştır.

Buna göre iki yıllık dönem içerisinde IFN-B-1a im grubunda 3, IFN-B-1a sc, IFN-B-1b ve GA grubunda birer hastada yeni BAEP anormalliğı gelişmiş olup, eski BAEP anormalliğı olan hastalarda immunmodulator tedavi kullanımı ile ilişkili bir düzelme tespit edilmemiştir.

Dört immunmodulator ilaca BAEP anormalliğı açısından bakıldığında dört ilaç arasında iki yıllık takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.16, Şekil 4.10).

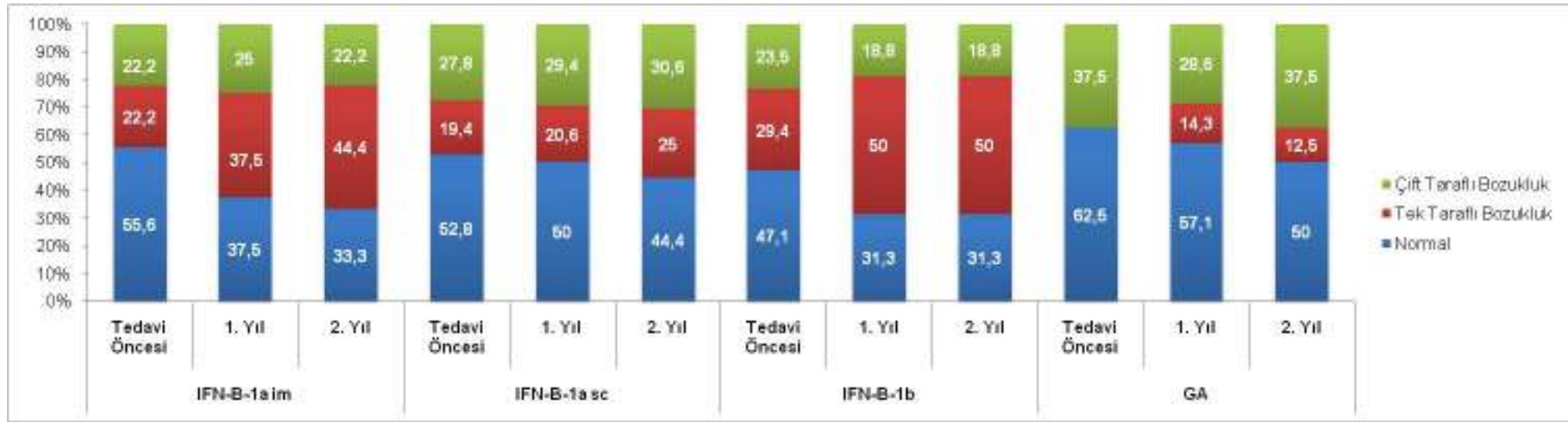
BAEP anormalliğı diğeri uyarılmış yanıtlara kıyasla daha az hastada tespit edimiş olsa da tedavi süresince beyin sapındaki işitsel yolların her

grupta da yıllar içerisinde benzer şekilde etkilenecek bozukluğun devam ettiği gözlenmektedir. Hasta dosya kayıtları incelendiğinde BAEP takibi yapılan olguların daha çok beyin sapı tutuluş bulguları olan hastalar olduğu görölmüştür.

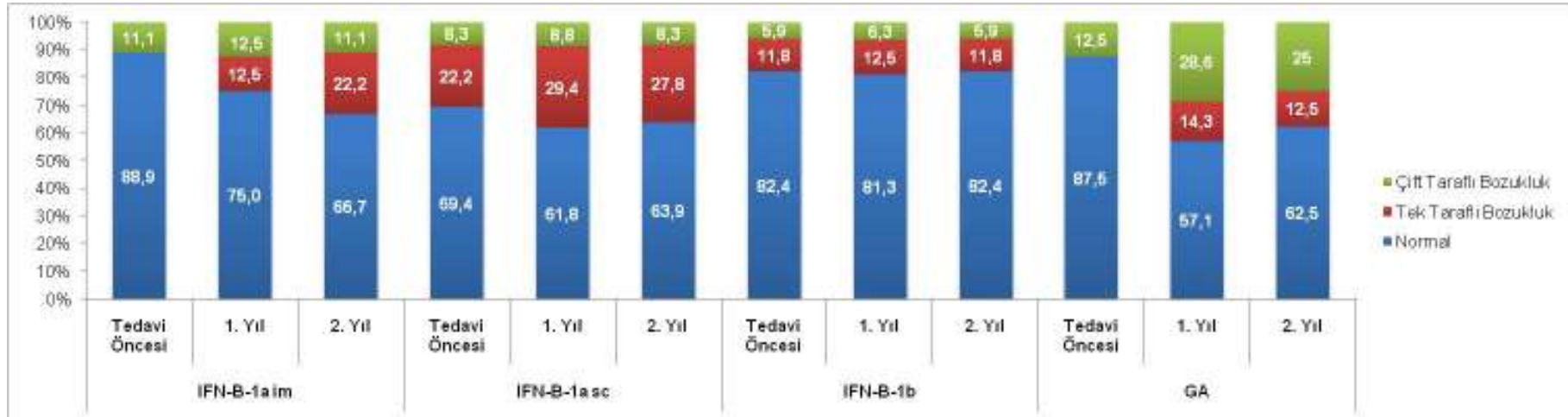
Tablo 4.16 Elektrofizyolojik Karşılaştırma

		VEP			MSEP			TSEP			BAEP		
		Normal	Tek Taraflı Bozukluk	Çift Taraflı Bozukluk	Normal	Tek Taraflı Bozukluk	Çift Taraflı Bozukluk	Normal	Tek Taraflı Bozukluk	Çift Taraflı Bozukluk	Normal	Tek Taraflı Bozukluk	Çift Taraflı Bozukluk
Tedavi Öncesi	<i>IFN-B-1a im</i>	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	8 (88,9)	0 (0,0)	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	9 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>IFN-B-1a sc</i>	19 (52,8)	7 (19,4)	10 (27,8)	25 (69,4)	8 (22,2)	3 (8,3)	20 (55,6)	10 (27,8)	6 (16,7)	30 (90,9)	1 (3,0)	2 (6,1)
	<i>IFN-B-1b</i>	8 (47,1)	5 (29,4)	4 (23,5)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	11 (64,7)	3 (17,6)	3 (17,6)	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (5,9)
	<i>GA</i>	5 (62,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	7 (87,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>P*</i>		0,810			0,576			0,844		1,000		
Tedavinin 1. Yılında	<i>IFN-B-1a im</i>	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25)
	<i>IFN-B-1a sc</i>	17 (50,0)	7 (20,6)	10 (29,4)	21 (61,8)	10 (29,4)	3 (8,8)	17 (50,0)	10 (29,4)	7 (20,6)	25 (86,2)	2 (6,9)	2 (6,9)
	<i>IFN-B-1b</i>	5 (31,3)	8 (50,0)	3 (18,8)	13 (81,3)	2 (12,5)	1 (6,3)	9 (56,3)	4 (25,0)	3 (18,8)	15 (93,8)	0 (0,0)	1 (6,3)
	<i>GA</i>	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	3 (42,9)	0 (0,0)	4 (57,1)	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)
	<i>P*</i>		0,501			0,531			0,510		0,298		
Tedavinin 2. Yılında	<i>IFN-B-1a im</i>	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)	2 (22,2)
	<i>IFN-B-1a sc</i>	16 (44,4)	9 (25,0)	11 (30,6)	23 (63,9)	10 (27,8)	3 (8,3)	19 (52,8)	10 (27,8)	7 (19,4)	27 (87,1)	2 (6,5)	2 (6,5)
	<i>IFN-B-1b</i>	5 (31,3)	8 (50,0)	3 (18,8)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	9 (52,9)	5 (29,4)	3 (17,6)	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)
	<i>GA</i>	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
	<i>P*</i>		0,541			0,612			0,358		0,567		

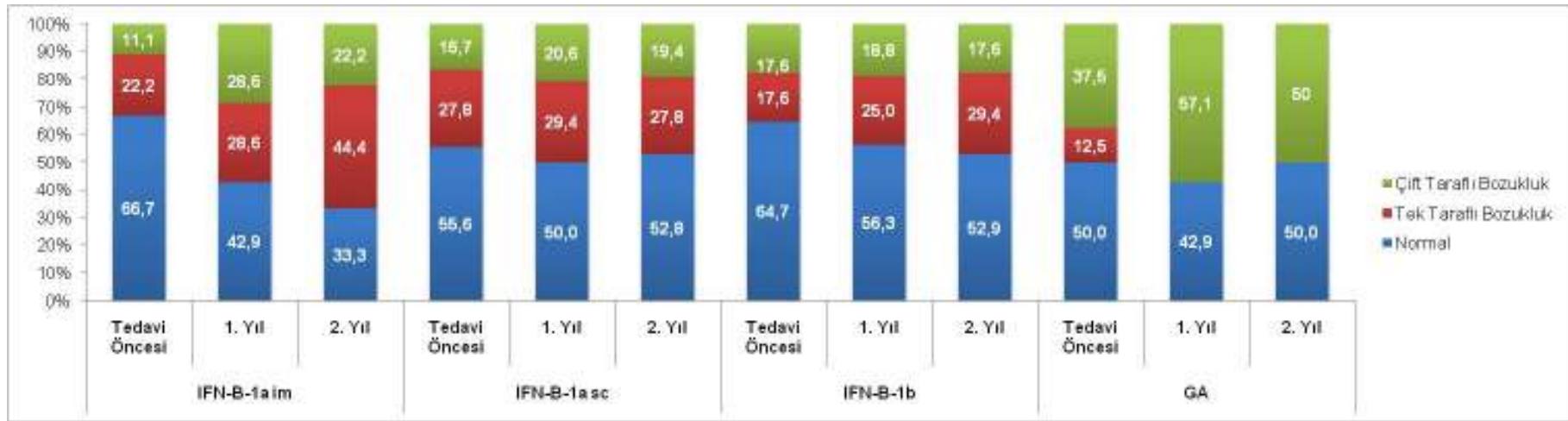
*Ki-Kare testi (Monte-Carlo metodu kullanıldı)



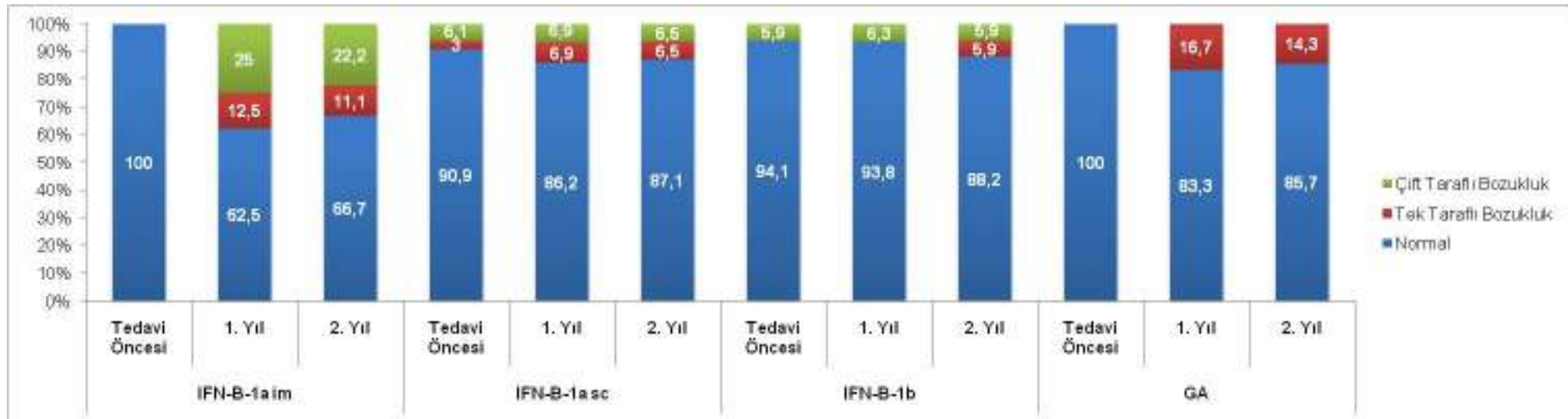
Şekil 4.7. İmmunmodulator tedavilerin VEP üzerine etkisi



Şekil 4.8. İmmunmodulator tedavilerin MSEP üzerine etkisi



Şekil 4.9. İmmunmodulator tedavilerin TSEP üzerine etkisi



Şekil 4.10. İmmunmodulator tedavilerin BAEP üzerine etkisi

İmmunmodulatuvar Tedavilerin MR Bulguları Üzerine Etkisi

Magnetik rezonans incelemeleri değişik merkezlerde 0,5; 1; 1,5 Tesla'lık farklı MR'lerde yapıldığı için bazı hastaların incelemelerinde optimal sonuçlar elde edilememiştir.

Tedavi öncesi IFN-B-1a im grubunda T2 lezyon sayısı IFN-B-1a im grubunda 15,6; IFN-B-1a sc grubunda 16,7; IFN-B-1b grubunda 18,4; GA grubunda 18,3 olup her ne kadar randomizasyon sağlanmasa bile tedaviye başlanmadan önce gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tedavinin birinci yılında ortalama T2 lezyon sayısı IFN-B-1a im grubunda 14,8; IFN-B-1a sc grubunda 17,4; IFN-B-1b grubunda 16,6; GA grubunda 18,3 olup gerek tedavi öncesine göre gerekse ilaçların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tedavinin ikinci yılında ortalama T2 lezyon sayısı IFN-B-1a im grubunda 15,2; IFN-B-1a sc grubunda 16,9; IFN-B-1b grubunda 16,6; GA grubunda 22,2 olarak tespit edilmiş olup; tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılı istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Gruplara genel olarak bakıldığında ikinci yılın sonunda IFN-B-1a im ve IFN-B-1a sc grubunda lezyon sayılarının benzer kaldığı, IFN-B-1b grubunda azaldığı, fakat GA grubunda artış olduğu gözlenmekle birlikte bu artış ve azalışın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Buna göre her bir immunomodulatuvar ilacın MR T2 lezyon sayısı üzerine benzer etkinlikte olduğu tespit edilmiş ve iki yıl içerisinde anlamlı bir artış görülmemiştir. Bu da ilaçların MR aktivitesi üzerine etkili olduğu ve bu etkinliğin benzer olduğunu göstermiştir. İlaç grupları arasında tedavinin 1. ve 2. yılındaki ortalama MR T2 lezyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.17, Şekil 4.11). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 1. yıl ve müteakiben 2. yılda da MR T2 lezyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.17).

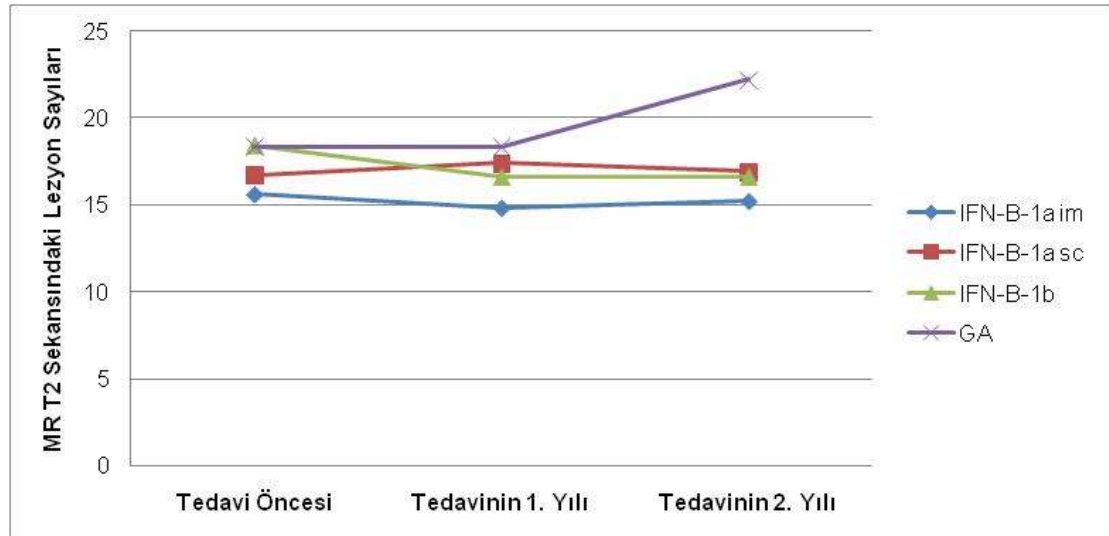
Tablo 4.17 Radyolojik Karşılaştırma**MR T2 Sekansındaki Lezyon Sayıları**

İlaç	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Tedavi Öncesi							
IFN-B-1a im	9	15,6	7,1	18	4	25	0,879
IFN-B-1a sc	39	16,7	11,6	15	3	55	
IFN-B-1b	18	18,4	11,1	17,5	5	41	
GA	9	18,3	9,9	16	6	36	
Tüm Grup	75	17,2	10,7	16	3	55	
Tedavinin 1. Yılında							
IFN-B-1a im	10	14,8	8,0	15	4	27	0,912
IFN-B-1a sc	36	17,4	11,1	15,5	3	52	
IFN-B-1b	13	16,6	9,3	13	5	34	
GA	8	18,3	10,1	17,5	6	33	
Tüm Grup	67	16,9	10,1	16	3	52	
Tedavinin 2. Yılında							
IFN-B-1a im	10	15,2	8,7	17,5	3	28	0,845
IFN-B-1a sc	36	16,9	11,0	16,5	5	49	
IFN-B-1b	16	16,6	9,7	14,5	5	39	
GA	9	22,2	16,0	17	4	55	
Tüm Grup	71	17,3	11,1	17	3	55	

*Kruskal-Wallis testi

Bağımlı Karşılaştırma	p*
IFN-B-1a im	0,819
IFN-B-1a sc	0,114
IFN-B-1a im	0,926
IFN-B-1a sc	0,786

*Friedman testi (Tedavi Öncesi vs. Tedavinin 1.Yılı vs. Tedavinin 2. Yılı)

**Şekil 4.11. İmmunomodulator tedavilerin MR bulguları üzerine etkisi**

V-TARTIŞMA

Relapsing remitting MS'nin bazı hastalarda yıllarca ataksız seyretmesi, bazı hastalarda ilerleyici bir seyir göstermesi nedeni ile hangi hastaların tedavi alması gerektiği konusu tartışmalıdır. Tedavi altındaki hastaların çoğunda ataklar ve hastalık aktivitesi devam etmekte, diğer yandan tedavi almayan bazı hastalar da yıllarca ataksız kalabilmektedir.

Hastalığın seyrini değiştiren immunmodulator ilaçlar 1993 yılından beri kullanılmaktadır. Bu ajanların hastalıkta atak oranını azaltarak, aktif nöropatolojik süreçleri sınırlayarak ve özür lülüğün ilerlemesini göreceli olarak kısmen geciktirerek hastalığın seyrini değiştirebileceği birçok çalışma ile gösterilmiştir (24-27). Fakat bugüne kadar bu ajanları atak sıklığı, ataksız hasta oranı, MR lezyon yükü açısından başa baş karşılaştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca bu ilaçların kullanımı sırasındaki elektrofizyolojik değişiklikleri karşılaştıran bir çalışma da yoktur.

Çalışmada GATA Nöroloji kliniğinde immunmodulator tedavi alan ve düzenli poliklinik takibi yapılan hastalarda bu ilaçların klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgular üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışma randomize, prospektif bir çalışma olmamasına rağmen, gruplar arasında tedaviye başlamadan önceki toplam atak sayıları, elektrofizyolojik ve radyolojik bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Her bir grupta tedavi süreleri farklı olduğundan ilaçların uzun dönemdeki etkileri yerine objektif olarak kaydedilebilen tedavinin 1. ve 2. yılındaki veriler değerlendirmeye alınmıştır.

Tedavinin birinci yılında IFN-B-1a im grubunda ortalama atak sayısı 0,5, IFN-B-1a sc grubunda 0, 2, IFN-B-1b grubunda 0,1, GA grubunda 0,5 olarak tespit edilmiştir.

Tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda ortalama atak sayısı 0,9, IFN-B-1a sc grubunda 0,3, IFN-B-1b grubunda 0,4, GA grubunda 0,6 olarak tespit edilmiş olup hem tedavinin birinci yılında hem tedavinin ikinci yılında ortalama atak sayısının IFN-B-1a im grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu verilere göre tedavi sonrası atak sayısı açısından IFN-B-1a sc, IFN-B-1b ve GA gruplarının IFN-B-1a im grubuna göre daha düşük atak

sayısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar tedavinin ikinci yılında da yüksek doz ve sık uygulanan ilaçların (IFN-B-1a sc, IFN-B-1b) atak sıklığı üzerine etkilerinin daha belirgin olduğunu ve etkinliğin halen devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tedavinin ikinci yılındaki atak sayıları ile tedavinin birinci yıldaki atak sayıları karşılaştırıldığında ilaç grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmaması nedeniyle tüm ilaçlar için birinci yıldaki etkinliklerinin ikinci yılda da aynen devam ettiği yorumu yapılabilir.

İmmunmodulator ilaçların onay aldığı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalarda da ilaçların etkinliği atak sayısında plaseboya göre azalma ile değerlendirilmiştir. Atak sayısında azalma bu çalışmalarda IFN-B-1a im için % 18, IFN-B-1b için % 34, IFN-B-1a sc için % 32, GA için % 29 olarak bulunmuştur (24-27). Bu çalışmalara göre yüksek doz ve sık uygulanan interferonların birbirine yakın düzeyde etkilerinin olduğu ve IFN-B-1a im'e göre göreceli olarak daha etkili olduğu gözlenmektedir.

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın üç yıllık verilerinde atak oranları plasebo grubunda 1,21 iken, 1,6 MIU grubunda 1,05; 8 MIU grubunda ise 0,84 olarak tespit edilmiş ve yüksek doz grubunun lehine olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlk atağa kadar geçen süre de yüksek doz grubunda daha uzun bulunmuştur (25).

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın beş yıllık verilerinde atak oranları yüksek doz grubunda birinci yıl 0,96; ikinci yıl 0,96; üçüncü yıl 0,66; dördüncü yıl 0,67; beşinci yıl 0,57 olarak bulunmuş ve beş yıl boyunca yüksek doz grubunda plaseboya göre her yıl için ortalama üçte bir atak oranında azalma gözlenmiştir (sırasıyla % 33, % 28, % 28, % 24, % 30 oranında) (142).

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada atak oranı plasebo grubu için 2,56; IFN-B-1a sc 22 mcg grubu için 1,82 (plaseboya göre % 27'lik azalma), IFN-B-1a sc 44 mcg grubu için 1,73 (plaseboya göre % 33'lük azalma) olarak tespit edilmiştir. Orta ve şiddetli atakların ortalamasının plasebo grubunda 0,99; IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda 0,71; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 0,62 olduğu tespit edilmiştir (26).

İkinci yılın sonunda plasebo grubunun IFN-B-1a sc 22 mcg ve IFN-B-1a sc 44 mcg gruplarına randomize edildiği IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın dört yıllık verilerinde de atak oranı plasebodan IFN-B-1a sc'ye geçmiş grupta 1,02; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 0,72; IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda 0,80 olarak bulunmuştur. Plasebodan IFN-B-1a sc'ye geçmiş olan grup plasebo dönemine göre atak sayısı, MR aktivitesi ve lezyon yükü açısından anlamlı azalmalar göstermiştir. Üçüncü ve dördüncü yıllar boyunca atak sayıları IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda atak oranları birinci yıldan dördüncü yıla kadar sırasıyla 0,92; 0,82; 0,57; 0,44 olarak her yıl progresif bir şekilde azalmıştır (78).

IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmalarda IFN-B-1a im çalışmasından farklı olarak plasebo ile birlikte ilaçların yüksek ve düşük dozları da karşılaştırılmış ve atak sayısı açısından yüksek doz lehine daha olumlu sonuçlar ortaya konmuştur. Çalışmamızda atak sayısının yüksek doz uygulanan tedavi gruplarında tedavinin birinci ve ikinci yıllarında daha düşük bulunması bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmada ilk 2 yılda atak oranı GA 1,19; plasebo 1,68 olarak bulunmuş olup GA lehine % 29'luk bir azalma tespit edilmiştir ($p=0,007$). GA'nın MR üzerine etkisinin incelendiği Avrupa-Kanada çokmerkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ise atak oranı GA 0,51; plasebo 0,76 olarak bulunmuş olup GA lehine % 33'lük bir azalma tespit edilmiştir (27).

IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı EVIDENCE çalışmasında 24. haftada atak oranı IFN-B-1a sc grubunda 0,29; IFN-B-1a im grubunda 0,40 olarak tespit edilmiş ve iki ilaç arasındaki IFN-B-1a sc lehine olan % 27 oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). 48. haftada ise atak oranı IFN-B-1a sc grubunda 0,54; IFN-B-1a im grubunda 0,64 olarak tespit edilmiş ve iki ilaç arasındaki IFN-B-1a sc lehine olan % 16 oranında fark bulunmuştur ($p=0,093$) (102).

Khan ve ark. (108)'nin yaptığı bir yıl süreli açık çalışmada da atak oranları tedavi almayanlarda 0,97; IFN-B-1a im grubunda 0,85; IFN-B-1b

grubunda 0,61; GA grubunda 0,62 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada tedavi alan grupta almayan gruba göre daha az atak sayısı olduğu görülmüştür ve atak sayısı üzerine IFN-B-1b ve GA'nın IFN-B-1a im'den daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada IFN-B-1a sc değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da IFN-B-1b'un IFN-B-1a im'den daha üstün olduğu bu çalışmayla uyumlu iken GA'nın etkinliği daha düşük bulunmuştur. Tedavinin ikinci yılına bakıldığında GA grubundaki atak oranının 0,6 olduğu ve Khan ve ark. (108)'nin çalışması ile benzer olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızda GA' nin etkinliğinin daha geç başladığı ve asıl etkisinin 2 yıllık verilerimizde ortaya çıkmadığı düşünülmüştür. Diğer yandan GA'nın MR üzerine etkinliğini araştıran bir çalışmada da GA'nın kontrast tutan lezyonlar üzerindeki etkisinin görülmesi için 4 ay geçmesi gerekirken bu sürenin IFN ile haftalar düzeyinde olması nedeni ile bu gecikmenin GA'nın IFN-B'lere göre daha az anti-inflamatuvar olabileceği tartışılmaktadır (88).

Glatiramer asetatın RRMS'te onay aldığı çalışmada da GA grubunda plaseboya göre ilk 2 yılda hasta başına düşen atak sayısı daha fazla iken 3. yıldan itibaren daha az gözlenmiştir ($p=0,023$) (27). Bu da GA'nın etkisinin daha geç başladığını akla getirmektedir. Diğer yandan Khan ve ark. (108)'nin çalışmasında ilk altı ayda gözlenen atak oranı tedavi edilmeyen grupta 0,52; IFN-B-1b grubunda 0,32; IFN-B-1a im grubunda 0,48; GA grubunda 0,50; ikinci altı ayda tedavi edilmeyen grupta 0,44; IFN-B-1b grubunda 0,32; IFN-B-1a im grubunda 0,36; GA grubunda 0,20 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar da IFN-B-1b'nin etkisinin hemen ortaya çıktığını ve devam ettiğini; GA'nın etkisinin ise daha geç oluştuğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda GA'nın etkisinin daha düşük bulunması etkisinin geç ortaya çıkıyor olması ile ilişkili olabilir.

Haas ve Firzlaff (107)'ın yaptığı IFN-B-1a im, IFN-B-1b, IFN-B-1a sc 22 mcg ve GA'nın karşılaştırıldığı retrospektif çalışmanın 24 aylık sonuçlarında atak oranları IFN-B-1a im grubunda 0,80; IFN-B-1b grubunda 0,69; IFN-B-1a sc 22 grubunda 0,66; ve GA grubunda 0,36 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b gruplarının IFN-B-1a im grubuna göre atak sayısı üzerine etkisinin daha yüksek bulunması

çalışmamız ile uyumludur. Fakat bizim çalışmamızda GA grubunda ortalama atak sayısı her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc grubundan daha yüksek tespit edilmiştir. Oysa ki Haas ve Firzlaff (107)'in çalışmasında GA grubunda en düşük atak oranı tespit edilmiş ve GA'nın atak oranını azaltma üzerine faydalı etkisinin 6. aydan itibaren başladığı, diğer ilaçların da benzer anlamlı etkiler oluşturduğu ve GA'nın interferonlara kıyasla klinik etkisinin gecikmediği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda GA'nın atak sayısı üzerine etkisinin bu çalışmadan farklı olması hasta popülasyonumuzdan, hasta ve ilaç seçiminde kriter olmamasından ve gruplar arasında randomizasyon yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca Haas ve Firzlaff (107)'in çalışmasında IFN-B-1a sc'in 44 mcg'lık dozu karşılaştırmaya alınmaması nedeni ile doğrudan karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızın sonuçları immunmodulator ilaçların ana çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da tedavinin birinci ve ikinci yılındaki ortalama atak sayılarına bakıldığında yüksek doz, sık uygulanan ilaçları kullanan hastalarda atak sayısının daha az olduğu bulunmuştur. Bu da yüksek doz ve sık uygulanan ilaçların daha etkili olduğu yönündeki verileri desteklemektedir (100,102).

Çalışmamızda plasebo grubu olmadığı için atak sayısının hangi oranda azaldığı tespit edilememiştir. Fakat tedavi öncesi toplam atak sayılarına bakıldığında hastaların geçirdikleri atak sayılarını azalttığı izlenebilmektedir.

İki yıllık tedavi süresindeki yıllık atak oranı IFN-B-1a sc grubunda 0,1; IFN-B-1b grubunda 0,2; GA grubunda 0,3; IFN-B-1a im grubunda 0,5 olarak gözlenmiş olup, en yüksek atak oranı IFN-B-1a im grubunda, en düşük atak oranı ise IFN-B-1a sc grubunda gözlenmiştir. Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında IFN-B-1a sc grubunun yıllık atak oranının IFN-B-1a im grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar sırasıyla IFN-B-1b ve GA grubunda da yıllık atak oranları düşük olarak gözlenirse de bu ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmasının üç yıllık verilerinde yıllık orta veya şiddetli atak oranları plasebo grubunda 0,45 iken, 1,6 MIU grubunda 0,32; 8 MIU grubunda ise 0,23 olarak tespit edilmiş ve yüksek doz grubunun lehine olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hospitalizasyon sayısı da yüksek doz grubunda daha düşük bulunmuştur (25).

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmasının beş yıllık verilerinde yıllık atak oranları plasebo için 1,12; 1,6 MIU grubu için 0,96; 8 MIU grubu için 0,78 olarak tespit edilmiş olup yüksek dozun daha etkili olduğu ortaya konmuştur (142).

Haftada bir kez intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanan IFN-B-1a'nın RRMS hastalarında etkinliğini gösteren çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada yıllık atak oranı da tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (0,9'a karşılık 0,6). Bu çalışma olumlu sonuçlar nedeni ile erken sonlandırılmıştır (24).

IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmasının dört yıllık verilerinde ikinci atağa kadar geçen süre plasebodan IFN-B-1a sc'ye geçmiş gruba göre IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 16,9 ay, IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda ise 8,3 ay daha fazla bulunmuş ve IFN-B-1a sc 44 mcg grubunun IFN-B-1a sc 22 mcg grubundan bu açıdan da üstün olduğu gösterilmiştir ($p=0,046$) (78).

GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmasında yıllık atak oranı GA için 0,59; plasebo için 0,84 olarak tespit edilmiştir (27). GA'nın MR üzerine etkisinin incelendiği Avrupa–Kanada çokmerkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ise yıllık atak oranı GA için 0,81; plasebo için 1,21 olarak bulunmuştur (88).

IFN-B-1b ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı INCOMIN çalışmasında yıllık atak oranı IFN-B-1b grubunda 0,5; IFN-B-1a im grubunda 0,7 olarak bulunmuştur ($p=0.03$). Tedavi edilen atak oranı IFN-B-1b grubunda 0,38; IFN-B-1a im grubunda 0,5 olarak bulunmuştur. Bu parametreler açısından yüksek doz lehine olumlu sonuçlar elde edilmiştir (100).

Çalışmamızda yıllık atak oranları yüksek doz ve sık uygulanan gruplarda IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmaların ve INCOMIN çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde daha düşük bulunmuştur. Ancak tüm ilaç gruplarımızda yıllık atak oranları ana çalışmalardaki oranlara göre daha düşük bulunmuş olup bu durum randomizasyon olmaması ve nispeten hastalığın erken dönemlerindeki hastaların çalışmaya alınması ile ilişkili olabilir.

Latin Amerika'da Carra ve ark. (143) tarafından gerçekleştirilen IFN-B-1a im, IFN-B-1b, GA, IFN-B-1a sc 44 mcg tedavileri alan hastaların tedavi almayan hastalar ile karşılaştırıldığı 16 aylık açık, retrospektif çalışmada yıllık atak oranları IFN-B-1a im grubunda 0,39; IFN-B-1b grubunda 0,40; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 0,44; ve GA grubunda 0,19, tedavi almayanlarda 0,71 olarak gözlenmiştir. Çalışma başlangıcına göre atak sıklığını azaltma oranları IFN-B-1a im grubunda % 49; IFN-B-1b grubunda % 65; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 66 ve GA grubunda % 81, tedavi almayanlarda % 31 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada 4 ilaç grubunda da atak sıklığında anlamlı düşme saptanması ve bu etkinin en az IFN-B-1a im grubunda olması açısından çalışmamız ile benzerlik gösterirken, bu etkinin en fazla GA grubunda gözlenmesi çalışmamız ile farklılık göstermektedir.

QUASIMS çalışmasında da IFN tedavileri yıllık atak sayısı açısından karşılaştırılmış ve IFN-B-1a im grubunda 0,49; IFN-B-1b grubunda 0,53; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 0,61; ve IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda 0,51 olarak gözlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (109).

Çalışmamızda immunmodulator tedavilerin ataksız hasta sayısı üzerine etkilerine bakıldığında, tedavinin birinci yılında ataksız hasta oranı IFN-B-1b grubunda % 86,4, IFN-B-1a sc grubunda % 82,9, IFN-B-1a im ve GA gruplarında ise % 54,5 olarak bulunmuştur. Tedavinin ikinci yılındaki ataksız hasta oranına bakıldığında ise IFN-B-1a sc grubunda % 78, IFN-B-1b grubunda % 72,7, GA grubunda % 54,5 ve IFN-B-1a im grubunda % 27,3 olarak tespit edilmiş olup, ataksız hasta sayısının birinci yılda daha yüksek

olduğu, ikinci yılda da bir miktar azalmakla birlikte ilaçların etkinliğinin devam ettiği görülmüştür.

Ataksız hasta sayısı açısından ilaçlar kendi aralarında değerlendirildiğinde IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc grubunda ataksız hasta sayısının benzer oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. GA ve IFN-B-1a im grubunda ataksız hasta oranı % 54 tespit edilmiş olup diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur. İkinci yılda ataksız hasta oranının birinci yıldakine benzer şekilde IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc grubunda yüksek, GA grubunda % 54 ve en düşük olarak % 27 ile IFN-B-1a im grubunda olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta iki yıllık tedavi neticesinde IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc kullanan olguların yaklaşık 3/4'nün ataksız kaldığı IFN-B-1a im kullananların ise 1/4'nün ataksız kaldığı görülmüştür.

Ataksız hasta oranlarını tedavinin 1. ve 2. yılı olarak incelediğimizde dikkate değer bir nokta IFN-B-1a im tedavisinin 1. yılında ataksız olan 6 hastanın 3'ünün tedavinin 2. yılında atak geçirmesi, diğer yandan GA tedavisinin 1. yılında ataksız olan 6 hastanın hepsinin tedavinin 2. yılında da ataksız kalmasıdır. Bu durum GA'nın farklı etki mekanizması ve nöroprotektif etkisi ile ilişkili olabilir.

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın üç yıllık verilerinde ataksız hasta oranı plasebo grubunda % 1; düşük doz grubunda % 23 ve yüksek doz grubunda % 27 olarak bulunmuştur.

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada ataksız hasta oranı birinci yılda plasebo grubunda % 22, IFN-B-1a sc 22 mcg'de % 37; IFN-B-1a sc 44 mcg'de % 45; ikinci yılda plasebo grubunda % 16, IFN-B-1a sc 22 mcg'de % 27; IFN-B-1a sc 44 mcg'de % 37 olarak bulunmuştur. Ayrıca yüksek doz grubunda steroid ve hospitalizasyon ihtiyacı anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir.

IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın dört yıllık verilerinde de ataksız hasta oranı % 19 ile en fazla yüksek doz grubunda bulunmuştur. IFN-B-1 a sc 22 mcg grubunda bu oran % 14,4; plasebodan IFN-B-1a sc'a geçmiş grupta ise % 6,7 olarak bulunmuştur (p<0.05). IFN-B-1 a sc 44 mcg

ve IFN-B-1 a sc 22 mcg grupları arasında ataksız hasta oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın ataksız hasta oranı ile ilgili sonuçları çalışmamız ile uyumludur.

GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmada ataksız hasta oranı GA için % 33,6; plasebo için % 27 olarak bulunmuştur. GA'nın MR üzerine etkisinin incelendiği Avrupa–Kanada çokmerkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ataksız hasta oranı GA için % 55,5; plasebo için % 49,2 olarak bulunmuştur (27). Çalışmamızdaki GA için ataksız hasta oranı bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Yüksek dozda sık uygulanan IFN-B-1b'nin haftada bir uygulanan IFN-B-1a ile kıyaslandığı INCOMIN çalışması ana klinik sonuç parametresi olan atak görülmeyen hasta oranı açısından yüksek doz sık uygulama lehine belirgin yarar göstermiştir (% 51'e karşı % 36) (100). EVIDENCE çalışmasında da ataksız hasta oranları ilk 24 haftada IFN-B-1a im'de % 63 iken IFN-B-1a sc'de % 75; 48. haftada ise IFN-B-1a im'de % 52 iken IFN-B-1a sc'de % 62 bulunmuş olup yüksek dozda sık uygulama ile yapılan tedavide anlamlı düzeyde klinik ve MR yararları gözlenmiştir. Bizim bulgularımız da bu prospektif karşılaştırmalı çalışmalar ile uyumludur (102).

Haas ve Firzlaff (107)'in IFN-B-1a im, IFN-B-1b, IFN-B-1a sc 22 mcg ve GA'nın karşılaştırıldığı retrospektif çalışmanın 24 aylık sonuçlarında ataksız hasta oranları IFN-B-1a im grubunda % 35,4; IFN-B-1b grubunda % 45,5; IFN-B-1a sc 22 grubunda % 45,8 ve GA grubunda % 58,2 olarak gözlenmiştir (p=0,22).

Latin Amerika'da Carra ve ark. (143) tarafından gerçekleştirilen IFN-B-1a im, IFN-B-1b, GA, IFN-B-1a sc 44 tedavileri alan hastaların tedavi almayan hastalar ile karşılaştırıldığı 16 aylık açık, retrospektif bir çalışmada ise ataksız hasta oranları IFN-B-1a im grubunda % 65; IFN-B-1b grubunda % 60; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 60; GA grubunda % 83 ve tedavi almayanlarda % 37 olarak gözlenmiştir.

Haas ve Firzlaff (107) ile Carra ve ark. (143)'nin çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde Khan ve ark. (108)'nin çalışmasında da GA grubunda ataksız hasta oranının daha fazla olduğu görülmüştür.

Khan ve ark. (108)'nin yaptığı bir yıl süreli açık çalışmada ataksız hasta oranı tedavi edilmeyen grupta % 15,2; IFN-B-1b grubunda % 39; IFN-B-1a im grubunda % 20; GA grubunda % 38,1 olarak tespit edilmiştir. İlk altı ayda ataksız hasta oranı tedavi edilmeyen grupta % 51,5; IFN-B-1b grubunda % 68,3; IFN-B-1a im grubunda % 52,5; GA grubunda % 50; ikinci altı ayda ataksız hasta oranı tedavi edilmeyen grupta % 54,6; IFN-B-1b grubunda % 68,3; IFN-B-1a im grubunda % 62,5; GA grubunda % 85,7 olarak tespit edilmiştir (108). Bu sonuçlar da IFN-B-1b'nin etkisinin hemen ortaya çıktığını ve devam ettiğini; GA'nın etkisinin ise daha geç oluştuğunu akla getirmektedir.

Çalışmamızın ataksız hasta oranı açısından sonuçları prospektif randomize çalışmalar olan IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışma, EVIDENCE ve INCOMIN çalışmaları ile uyumludur (26, 100,102). Haas ve Firzlaff (107), Carra ve ark. (143) ile Khan ve ark. (108) tarafından yapılan retrospektif çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermemesi seçilen hasta popülasyonu ve randomizasyon olmaması nedeniyle olabilir.

IFN-B-1a im ve IFN-B-1b'nin biyolojik etkilerini inceleyen bir çalışmada çok sayıda biyolojik gösterge düzeyinde IFN-B-1b lehine anlamlı bir artış gözlenmiştir (144). Başka bir çalışmada da sağlıklı gönüllülere haftada bir doz yada 22 mcg'lık 3 ayrı doz şeklinde bir hafta içinde 66 mcg IFN B'nin sitokin üretiminin baskılanması göstergesiyle belirlenen biyolojik etkinliğinin, haftada üç kez uygulandığında 3 katına kadar arttığı gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da her ne kadar biyolojik göstergeler incelenmemiş olsa da yüksek doz sık uygulanan ilaçların göreceli olarak daha etkili çıkması daha güçlü immunolojik etkileri ile açıklanabilir.

IFN-B-1a sc 22 mcg ve 44 mcg haftada bir kez verilmesi ile gerçekleştirilen OWIMS çalışmasında plaseboya kıyasla klinik etkilerde anlamlı üstünlük tespit edilmemesi nedeni ile hem yüksek doz hem de sık uygulama önerilmiştir.

Hastalarımızın özürlülük durumu EDSS skalası ile değerlendirilmiştir. Tedavi  ncesi her 4 grupta  z rl l k açısından bir farklılık olmayıp, tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda tedavi öncesine göre  z rl l k artışı görülmüştür ($p=0,02$). IFN-B-1b ve GA gruplarında dizabilite skorları ilk iki yılda değişmemiş, IFN-B-1a sc grubunda hafif bir azalma, IFN-B-1a im grubunda da 0,4 puanlık bir artış tespit edilmiştir.

İlaç grupları tedavi öncesine göre tedavinin ikinci yılında EDSS skorunda 1 puanlık kötüleşme, iyileşme veya değişiklik olmaması açısından değerlendirildiğinde, tedavinin ikinci yılında IFN-B-1a im grubunda 6 hastada (% 54,5), IFN-B-1a sc grubunda 23 hastada (% 56,1), IFN-B-1b grubunda 19 hastada (% 86,4), GA grubunda 9 hastada (% 81,8) EDSS skorunda değişiklik tespit edilmemiş olup, IFN-B-1b ve GA grubundaki hastaların çoğunda dizabilitede herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. İkinci yılın sonunda IFN-B-1a im grubunda 5 hastada (% 45,5), IFN-B-1a sc grubunda 7 hastada (% 17,1), IFN-B-1b ve GA grubunda birer hastada (sırasıyla % 4,5 ve % 9,1) dizabilite skorlarında 1 puanlık kötüleşme tespit edilmiştir.

Buna göre IFN-B-1b ve GA gruplarında dizabilite skorları kötüleşen hastaların oranı düşük; değişiklik olmayan hastaların oranı da yüksek tespit edilmiştir. IFN-B-1a sc grubunda ise ikinci yılın sonunda 11 hastada dizabilite skorlarında ılımlı bir düşüklük tespit edilmiştir.

IFN-B-1b' nin ana     yıllık çalışmasının verileri sonucunda plasebo alan hastaların % 39'unda, 1,6 MIU alan hastaların % 35'inde, 8 MIU alan hastaların % 27'sinde EDSS puanında en az bir puanlık ilerleme gözlenmiştir (25).

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı beş yıllık çalışmanın verileri sonucunda plasebo alan hastaların % 46'sında, 1,6 MIU alan hastaların % 47'sinde, 8 MIU alan hastaların % 35'inde EDSS puanında en az bir puanlık ilerleme gözlendiği halde bu farklılık istatistiksel anlamlılığa erişememiştir ($p=0,096$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu durum yüksek doz grubunda  z rl l ğ n daha yavaş ilerlediği fakat düşük doz grubunda bunun söz konusu olmadığını göstermektedir (142).

IFN-B-1a im ile yapılan plasebo kontrollu çift kör çalışmada tedavi grubunun % 22'sinde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran % 35 olarak saptanmıştır (24).

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmaya özürllülük açısından bakıldığında başlangıca göre EDSS'de plasebo grubunda 0,48; IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda 0,23; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda 0,24 puanlık bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Plaseboya göre her iki doz grubunda 0,25 puanlık bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). Özürllülükte progresyona kadar geçen süre yüksek doz grubunda 21,3 ay iken, düşük doz grubunda 18,5 ay plasebo grubunda 11,9 ay olarak bulunmuştur ($p<0.05$) (26). Hastaların atak dönemlerinde EDSS puanları etkileneceğinden bu çalışmada daha önce GA çalışmasında olmayan üç ay sonra EDSS puanını onaylama ihtiyacı göz önüne alınmıştır. Önemli bir sonuç da kısa sürede progresif MS gelişecek (başlangıç EDSS'leri $> 3,5$) hastalarda IFN-B-1a sc 44 mcg'lık dozun hem 22 mcg doza, hem de plaseboya göre özürllülük progresyonunu anlamlı derecede geciktirdiğidir. IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın dört yıllık verileri özürllülük açısından incelendiğinde yüksek doz grubunda plasebodan IFN-B-1a sc'ye geçmiş gruba göre EDSS'de bir puanlık artış gözlenen hastaların oranı % 29 oranında daha azdır (78). IFN-B-1a sc ile ilgili iki yıllık ana çalışmada plasebo grubunun % 61,7'sinde; IFN-B-1a sc 22 mcg grubunun % 70,3'ünde; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunun % 73,2'sinde özürllülükte progresyon gözlenmezken; 4 yıllık veriler sonucunda plasebodan IFN-B-1a sc'ye geçmiş grubunun % 46'sında, IFN-B-1a sc 22 mcg ve IFN-B-1a sc 44 mcg gruplarının % 56'sında progresyon gözlenmemiştir (26, 78). Sonuçta yüksek doz grubunda özürllülüğün daha yavaş ilerlediği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda da özürllülük açısından IFN-B-1a sc grubunda ılımlı bir iyileşme, IFN-B-1b grubunda ise artış olmaması ana çalışmalardaki yüksek dozun özürllülük üzerine etkisinin daha fazla olduğu görüşünü desteklemektedir.

GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmada EDSS ile atak sayısının korele olduğu gösterilmiş ve özürllülük açısından bakıldığında EDSS puanında 1

puanlık iyileşme olan hastaların yüzdesi GA grubunda % 24,8 (plaseboda % 15,2); değişmeyen hastaların yüzdesi GA grubunda % 54,4 (plaseboda % 56); kötüleşme olan hastaların yüzdesi GA grubunda % 20,8 (plaseboda % 28,8) olarak bulunmuştur ($p=0,037$). GA grubunda başlangıca (başlangıç EDSS GA grubunda: 2,8; plasebo grubunda: 2,4) göre EDSS puanlarında 0,05 puanlık bir azalma gözlenirken, plaseboda 0,21 puanlık artış görülmüştür. Özürllükte progresyon göstermeyen hasta oranları benzer bulunmuştur (GA grubunda % 78; plasebo grubunda % 75) (27).

Bizim çalışmamızda da GA ana çalışmasındaki sonuçlara benzer olarak GA grubunda EDSS puanında değişiklik olmayan hastaların oranı yüksek bulunmuştur.

INCOMIN çalışmasında 24. ayda ortalama EDSS skorları IFN-B-1b grubunda 2,1 iken, IFN-B-1a im grubunda 2,5 tespit edilmiştir ($p=0,004$). Progresyon gösteren hastaların oranı ise IFN-B-1b grubunda % 13 iken, IFN-B-1a im grubunda % 30 olarak bulunmuştur ($p=0,005$) (100).

EVIDENCE çalışmasında da EDSS skorlarında progresyon olan hasta sayısı IFN-B-1a im grubunda daha fazla tespit edilmiştir (102).

INCOMIN ve EVIDENCE çalışmalarında çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde özürllüğün yüksek doz kullanılan ilaçlarda daha az gözleendiği belirtilmektedir (100,102).

Khan ve ark. (108) tarafından gerçekleştirilen IFN-B-1a im, IFN-B-1b, GA bir yıllık karşılaştırma çalışmasında tedavi görmeyen hastalara oranla ortalama EDSS yalnız IFN-B-1b ve GA ile tedavi edilen hastalarda anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir. Her ne kadar bizim verilerimizde tedavi sonrası 1. ve 2. yıl EDSS skorları arasında istatistiksel bir fark bulunmamakla birlikte sadece IFN-B-1a im grubunda EDSS puanlarında artış gözlenmesi ve EDSS puanlarında değişiklik olmayan dolayısıyla artış olmayan hastaların büyük çoğunluğunun IFN-B-1b ve GA gruplarında yer alması Khan ve ark. (108)'nın çalışmasındaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Carra ve ark. (143)'nın çalışmasında da çalışmamızda olduğu gibi 4 ilaç arasında EDSS skorları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak Carra ve ark. (143)'nın çalışmasında gözlenen IFN-B-1b ve GA

gruplarındaki EDSS skorlarındaki hafif düşüşe bizim çalışmamızda IFN-B-1a sc 44 de eklenmiştir. Bahsedilen çalışmada IFN-B-1a im grubunda tedavi sonrasında EDSS skorunda değişiklik saptanmazken, bizim çalışmamızda IFN-B-1a im grubunda EDSS skorlarında hafif artış gözlenmiştir. Bu durum ana çalışmalarda ortaya konan yüksek doz uygulanan ilaçların özürölülük üzerine olan etkisinin daha fazla olması ile açıklanabilir.

İmmunmodulatuvar ilaçların atakları azaltarak kısmen de olsa progresyonu yavaşlattığı çalışmalarda gösterilmiştir (24-27). Bizim hasta grubumuzda 4 ilaç arasında tedavinin birinci ve ikinci yılında ortalama EDSS skorları açısından farklılık saptanmamıştır.

Multipl sklerozda özürölülük artışı beklenen bir durumdur. Bu nedenle çalışmamızda immunmodulatuvar ilaçların özürölülük üzerinde belirgin etkilerinin saptanmaması şaşırtıcı değildir. İmmunmodulatuvar ilaçların daha çok atak sıklığı üzerine etkileri olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda birincil amaç RRMS hastalarında immunmodulatuvar ilaçların atak sıklığı ve bununla birlikte oluşan özürölülük üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu nedenle immunmodulatuvar ilaçların kullanılmadığı SPMS ve PPMS hastaları çalışmaya alınmamıştır. Çünkü RRMS olarak başlayıp immunmodulatuvar ilaç alan hastaların SPMS'ye dönüştükten sonra immunmodulatuvar ilaçların kesilmesi durumunda özürölülük artışının daha fazla olabileceği düşünülmüştür. Biz de SPMS'ye dönüşen ve öncesinde immunmodulatuvar ilaç alan hastaları karşılaştırma aşamasında değerlendirmedik. Bu hastaların hepsi birden fazla immunmodulatuvar ilaç kullanmıştı ve değişik merkezlerce de takip edildiği için dosyalarından sağlıklı bilgiye ulaşılammıştı. Dolayısıyla ilaç grupları arasında SPMS'ye dönüşüm oranı açısından karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Çalışmamızdaki veriler tek bir immunmodulatuvar ilaç alan ve henüz SPMS'ye dönüşmemiş hastaların tedavinin 1. ve 2. yılında verileridir. Çalışmamıza 2 yıldan az süredir tedavi alan hastaların verileri dahil edilmemiştir.

Bulgularımıza göre tedaviye başlama kararında kısmen yüksek EDSS skoru ve tedavi öncesi kısmen daha fazla atak geçirmiş, MR lezyon yükü

kısmen fazla hastalarda yüksek doz sık uygulanan tedavi ajanlarının tercih edildiği gözlenmiştir.

İmmunmodulator ilaçların yan etki profili hastanın tedaviye uyumunda önem arz etmektedir. Yan etkilerin ortaya çıkmasında özellikle uygulama şekli, uygulama sıklığı ve ilacın molekül yapısı rol oynayabilmektedir. İmmunmodulator ilaçlardan haftada bir uygulanan IFN-B-1a intramuskuler, haftada 3 kez uygulanan IFN-B-1a, IFN-B-1b ve GA subkutan olarak uygulanmaktadır. Hastalarımız uygulama açısından IFN-B-1a im haftada 1 kez, GA her gün, IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b ise kademeli olarak arttırılarak kullanılmıştır. Bunun dışında bir uygulama yapılmamıştır.

İmmunmodulator ilaçlar iyi tolere edilse ve iyi bir güvenilirlik profiline sahip olsa da, bu tedavi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonu, grip benzeri tablolar, lökopeni, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, depresyon gibi yan etkileri görülmektedir. Flushing, senkop, nöbet gibi daha nadir yan etkiler de bildirilmiştir. Çalışmamızda olası bu yan etkiler de taranarak hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmiştir. İmmunmodulator tedavi alan hastalarımızda gözlemlediğimiz yan etkiler üretici firmaların beyan ettiği yan etkilerle uyuşmaktadır.

En sık karşılaştığımız yan etki grip benzeri tablo ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Grip benzeri tablo interferon kullanan hastalarda ilk dozlarda beklenen ve sıklıkla görülen bir tablodur. Genellikle tedavinin başlangıcından sonra 3 ay içerisinde kaybolmaktadır. İlaçların antijenik özellikleri, içerdikleri yardımcı moleküller bu tablonun oluşmasında suçlanmaktadır. Uygulama öncesi ve sonrasında alınabilen nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve ilacın kademeli olarak arttırılması bu yan etkileri azaltabilir.

Bulgularımıza göre grip benzeri tablo tüm interferon kullanan hastaların yaklaşık yarısında görülmekte iken, GA kullanan hiçbir hastada gelişmemiştir.

Beş yıllık IFN-B-1b çalışması yan etkiler açısından incelendiğinde grip benzeri semptomların görülme oranı yüksek doz grubunda başlangıçta % 52 iken, en fazla 2 aydan sonra olmak üzere birinci yılda % 8'e düşmüş, fakat beş yıl boyunca hastaların % 3-8'inde gözlenmeye devam etmiştir (142).

2 yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada tedavinin ilk üç ayı plaseboyla karşılaştırılmış ve grip benzeri semptomlar plaseboya göre IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda % 0,8 ve IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 3,1 oranında daha fazla görülmüştür ($p > 0,05$) (26).

EVIDENCE çalışmasında grip benzeri semptomlar IFN-B-1a sc grubunda % 42, IFN-B-1a im grubunda % 49; INCOMIN çalışmasında ise IFN-B-1b alan hastaların % 77'sinde; IFN-B-1a im alan hastaların % 76'sında tespit edilmiştir (100,102).

Çalışmamızda enjeksiyon yeri reaksiyonu GA grubunda % 45,5; IFN-B-1a sc grubunda % 34,1; IFN-B-1b grubunda % 31,8; IFN-B-1a im grubunda % 27,3 oranında görülmüştür.

GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmada en sık yan etki olarak hafif eritemin olduğu lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gözlenmiştir. Bu yan etkiyi 730 günlük tedavi boyunca GA kullanan hastaların % 90'ı; plasebo grubunun % 59'u en az bir kere bildirmişlerdir (27).

Beş yıllık IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışma yan etkiler açısından incelendiğinde enjeksiyon yeri reaksiyonu görülme oranı yüksek doz grubunda başlangıçta % 80 iken, dördüncü ve beşinci yıllarda % 44 ve % 50' ye düşmüştür (142).

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada tedavinin ilk üç ayı plaseboyla karşılaştırılmış ve enjeksiyon yeri reaksiyonu plaseboya göre IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda % 38,9; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 40 oranında daha fazla görülmüştür ($p < 0,05$). Ancak yüksek ve düşük doz arasında bu açıdan bir fark izlenmemiştir (26).

IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı EVIDENCE çalışmasında enjeksiyon yeri reaksiyonu IFN-B-1a sc grubunun % 83'ünde, IFN-B-1a im grubunun % 28'inde gözlenmiş olup, bu yan etki IFN-B-1a sc grubunda % 84, IFN-B-1a im grubunda % 92 oranında hafif düzeyde kalmıştır. Enjeksiyon yeri reaksiyonu yan etkisi nedeniyle IFN-B-1a sc grubunda 4 kişi, IFN-B-1a im grubunda 1 kişi tedaviyi bırakmıştır (102).

INCOMIN çalışmasında ise enjeksiyon yeri reaksiyonu IFN-B-1b alan hastaların % 37'sinde; IFN-B-1a im alan hastaların % 8'inde tespit edilmiştir ($p<0,0001$) (100).

Sonuçta enjeksiyon yeri reaksiyonu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GA grubunda daha sık olmakla birlikte tüm tedavi gruplarında görülmüştür. Bu hastaların özellikle cilt altı lipomu açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Subkutan uygulama bu reaksiyonun ortaya çıkmasında suçlanan bir faktördür. Bizim verilerimiz de bu reaksiyonun en az IFN-B-1a im'de olduğunu göstermiştir. IFN-B-1a im'nin haftada 1 kez ve intramuskuler uygulanması daha az enjeksiyon yeri reaksiyonunu açıklayabilir. Tüm ilaçlara bakıldığında enjeksiyon yeri reaksiyonu açısından ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

İlaçların RRMS'te onay aldığı çalışmalar yan etkilerin tedavi bıraktıracak kadar şiddetli olmadığını, sık görülen yan etkiler olan grip benzeri tablo ve enjeksiyon yeri reaksiyonu insidansının doza bağlı olduğunu ve tedavinin başlamasından aylarca sonra görülme sıklıklarının azaldığını göstermiştir (24-27). Ancak yıllar geçtikçe bu yan etkilerin kontrol alınmasına yönelik doz titrasyonu, enjeksiyon yeri rotasyonu, otoenjektörlerin kullanımı ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların tedavi ilacı ile birlikte alınması gibi bir çok adım atılmış ve sonucunda doz titrasyonu ile birlikte alınan ibuprofenin grip benzeri belirtilerin insidansını azalttığı, otoenjektörlerin de enjeksiyon yeri reaksiyonunu % 59 oranında azalttığı gösterilmiştir (146, 147). Bunun sonucunda INCOMIN ve EVIDENCE de dahil son çalışmalarda yüksek doz sık uygulanan tedavilerin haftada bir yapılan uygulamaya kıyasla belirgin şekilde daha fazla yan etkiye yol açmadığı görülmüştür (100,102). INCOMIN çalışmasında sadece enjeksiyon yeri reaksiyonu haftada bir uygulanan IFN-B-1a grubundan anlamlı düzeyde daha fazlaydı (100). Bizim bulgularımız da bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde grip benzeri tablo açısından interferonlar arasında belirgin farklılık göstermiyordu. Enjeksiyon yeri reaksiyonunun da IFN-B-1a im grubunda nispeten az gözlenmesi literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmaya alınan ve immunmodulator kullanan hastalarımızdaki grip benzeri tablo ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarını değerlendirdiğimizde bu yan etkiler nedeni ile hastaların hiçbirisinin tedaviyi bırakmadığı, bazen bu yan etkiler uzun sürebilse de şiddetinin genellikle hafif düzeyde kaldığı söylenebilir.

İmmunmodulator ilaçların karaciğer fonksiyon bozukluğu ve lökopeni üzerine etkileri yakın takip edilmelidir. Çalışmamızda bu yan etkilerin yüksek doz uygulanan IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc'de daha fazla olduğu gözlenmiştir.

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada karaciğer enzimlerinde artış plaseboya göre IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda % 4,7; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 7,6; lökopeni ise plaseboya göre IFN-B-1a sc 22 mcg grubunda % 2,6; IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda % 6,5 oranında daha fazla görülmüştür ($p<0,05$) (26).

IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı EVIDENCE çalışmasında karaciğer enzim yüksekliği IFN-B-1a sc grubunda % 18, IFN-B-1a im grubunda % 9; lökopeni IFN-B-1a sc grubunda % 11, IFN-B-1a im grubunda % 5 oranında görülmüştür (102).

IFN-B-1b ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı INCOMIN çalışmasında da karaciğer enzimlerinde artış yüksek doz uygulanan grupta daha fazla olmak üzere IFN-B-1b alan hastaların % 23'ünde; IFN-B-1a im alan hastaların % 26'sında görülmüştür (100).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve lökopeni yan etkilerinin sadece yüksek doz uygulanan IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc'de görülmesi literatür verileri ile uyumlu olup, bu tedavilerin daha yüksek dozda ve sık uygulanması ve immünolojik etkilerinin daha fazla olması ile açıklanabilir.

Major depresyon, ilaç bırakılmasını gerektiren önemli bir yan etkidir. Çalışmamızda IFN-B-1b kullanan bir hastada ve IFN-B-1a im kullanan bir hastada depresif semptomlar ortaya çıkmıştır.

Beş yıllık ana IFN-B-1b çalışmasında depresif semptomların ve intihar teşebbüslerinin sıklığı yüksek doz grubunda birinci yılda % 16,9 iken, beşinci

yılda % 11,1'e düşmüştür. Plasebo grubunda ise birinci yılda % 14,6 iken, beşinci yılda % 5,1'e düşmüştür (142).

İki yıllık IFN-B-1a sc'nin RRMS'te onay aldığı çalışmada depresyon plasebo grubunun % 28'inde, IFN-B-1a sc 22 mcg grubunun % 21'inde, IFN-B-1a sc 44 mcg grubunun % 24'ünde bildirilmiştir (26).

EVIDENCE çalışmasında IFN-B-1a sc grubunda bir hastada, IFN-B-1a im grubunda iki hastada depresyon gelişmiştir (102).

INCOMIN çalışmasında depresyon IFN-B-1b alan hastaların % 19'unda; IFN-B-1a im alan hastaların % 22'sinde ortaya çıkmıştır (100).

İnterferonların depresyona sebep olmasında olası serotonin düzeyini azaltarak ve uygulama anksiyetesinin katkısı ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda spastisite IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b grubunda birer hastada gözlenmiştir. INCOMIN çalışmasında spastisite IFN-B-1b alan hastaların % 10'nunda; IFN-B-1a im alan hastaların % 7'sinde tespit edilmiştir (100).

Çarpıntı, göğüste sıkışma hissi gibi yan etkiler literatürle uyumlu olarak en fazla GA grubunda görülmekle birlikte, IFN-B-1a im grubunda bir hasta da bu yan etkiyi bildirmiştir. GA'nın RRMS'te onay aldığı çalışmada da ikinci sıklıkla görülen yan etki kızarma, göğüs ağrısı, dispne ve anksiyete ile karakterize 30 saniyeden 30 dakikaya kadar sürebilen sınırlı sistemik reaksiyondur. Bu çalışmada bu yan etkiyi GA kullananların % 15'i, plasebo grubunun % 3'ü en az bir kere bildirmişlerdir (27). Çalışmamıza benzer şekilde EVIDENCE çalışmasında da IFN-B-1a im grubunda bir hasta göğüs ağrısı tariflemiştir (102).

Sonuçta başarılı bir tedaviye yönelik ilk adım olarak olası yan etkiler ve immunmodulator tedavilerden beklenen yarar konusunda hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Yan etkilerinin sıklığının ve şiddetinin tedavinin süresine bağlı olduğu ve tedavinin ilk haftalarında en fazla olacağı belirtilmelidir. Zira tedaviye uyumun tedavi öncesi gerçekçi beklentileri olan hastalarda daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (148).

Uygulamadaki hatalar bu reaksiyonların ortaya çıkmasında en önemli faktördür. Genel olarak yakın hemşire desteği, otoenjektör gibi teknolojik imkanların arttırılması bu yan etkileri azaltabilir. Bu açıdan hastaların yakın takip edilmesi ve gerektiğinde hemşire desteği almaları sağlanmalıdır.

Multipl skleroz hastalarında EP çalışmaları tanının ortaya konmasında yardımcı paraklinik testlerdir. Uyarılmış potansiyel incelemeleri MS varlığı düşünülen hastalarda, klinik belirti ve bulgu vermeyen MSS lezyonlarının oluşturduğu elektrofizyolojik iletim kusurlarını ortaya koymak için kullanılmaktadır. Multipl skleroz hastalarında EP çalışmaları ile çeşitli serilerde % 25-83 arasında bozukluklar rapor edilmiştir (149). Özellikle EP incelemelerinden VEP diğer incelemelere göre MS tanısı almış olan hastalarda daha yüksek oranda anormallik göstermektedir (150). Kural olarak, EP anormalliğın bulunmaması, ilgili bölgelerde MS lezyonunun bulunma olasılığını dışlamaz. Daha önce normal olan EP incelenmesinde, yeni ortaya çıkan belirgin latans uzaması ya da morfolojik değişiklik, ilgili bölgelerde yeni bir lezyonunun varlığına işaret edebilir (151).

EP anormalliklerinin sıklığı ve şiddetinin hastalık süresi ve özürölülükteki artışla koşutluk göstermesi nedeniyle kimi çalışmalarda EP'ler, hastalığın doğal gidişi ve tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmasında kullanılmıştır (152-157). Bazı çalışmalarda klinik ve EP değişiklikleri arasında zayıf bir bağlantı olduğu ya da hiçbir bağlantı olmadığı bildirilirken bazı çalışmalar orta derecede bağlantı olduğunu göstermiştir (152-154,157). İmmunmodulatuvar ilaçların EP üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Birçok klinik çalışmada EP'ler ikincil sonlanma noktası olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda sonuç olumlu değildir (158,159). Nuwer ve ark. (156)'nın azotipirinin kronik progresif MS'de etkisini araştırdığı 3 yıllık kontrollü çalışmasında, herhangi bir klinik değişiklik ortaya çıkmadan bir yıl önce VEP ve SEP'lerde değişiklikler kaydedilmiştir. Benzer şekilde La Mantia ve ark. (159), MS ataklarında metil prednizolonun etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, özürölülükteki değişimle EP skorları arasındaki bağlantıyı göstermiştir.

Başka bir çalışmada da 12 ay boyunca uygulanan IFN-B-1a tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı VEP değişiklikleri elde edilmemiştir (160). Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Tedavi altında düzelme EP anormallikleri geri dönüşümsüz demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile ilişkili olabilir.

İki yıllık IFN-B-1b tedavisinin VEP değişiklikleri üzerine incelendiği bir çalışmada ise tedavi öncesinde VEP latansında gecikme olan 10 hastanın 5'inde tedavinin bitiminde düzelme saptanmıştır (161). IFNB1b'nin EP'ler üzerine etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise üst SEP P25 dalga latansında tedavinin 6. ayında sağda anlamlı iyileşme, 12. ayda ölçülen kortikal MEP değerinde anlamlı oranda kötüleşme izlenmiştir. Diğer EP'ler tedavi boyunca anlamlı düzeyde kötüleşme göstermemiştir. En duyarlı ölçüm olan VEP değerlerinde anlamlı kötüleşme izlenmemesi interferon beta-1b'nin olumlu etkileri lehine düşünülmüştür (162).

Çalışmamızda elektrofizyolojik testlerin tümü kliniğimiz nörofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastalarda en fazla VEP anormalliği tespit edilmiş olup 4 ilaç arasında tüm EP'ler üzerine etki açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Bulgularımız daha önce yapılan interferonların EP üzerine etkisini inceleyen çalışmalar ile bu açıdan benzerlik göstermektedir.

Magnetik rezonans teknolojisindeki gelişmelerle birlikte MS'nin tanısı ve ayırıcı tanısında beyin ve spinal MR incelemeleri önem kazanmıştır. Özellikle demiyelinizan lezyonların dağılımı, sayısı, santral sinir sistemindeki olası akson kaybı ve atrofinin ortaya konması MR'deki teknolojik gelişmelerle birlikte önem kazanmıştır.

Magnetik rezonans görüntülemedeki lezyon sayısı ve yerleşim yeri ile klinik özellikler arasındaki ilişki tartışmalıdır. Lezyon sayısının prognostik önemi tam olarak ortaya konamamıştır. Bununla birlikte akson kaybı ve atrofinin varlığı, kontrast tutan aktif lezyonların varlığı kötü prognostik faktör olarak çoğu çalışmada ortaya konmuştur (163).

Çalışmamızda ilaçların MR üzerine etkileri T2 lezyon sayıları ile değerlendirilmiş ve randomizasyon olmamasına rağmen tedavi öncesinde

toplam T2 lezyon sayıları açısından 4 immunmodulator ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tedavi sonrasında da 1. ve 2. yılda MR T2 lezyon sayıları tekrar değerlendirilmiş; ikinci yılın sonunda IFN-B-1a im ve IFN-B-1a sc grubunda lezyon sayılarının benzer kaldığı, IFN-B-1b grubunda azaldığı, fakat GA grubunda artış olduğu gözlenmekle birlikte bu artış ve azalışın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

İmmunmodulator ilaçların MR’de yeni T2 lezyon oluşumunu azalttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (25, 26, 78).

İki yıllık IFN-B-1a sc’nin RRMS’te onay aldığı çalışmasına MR açısından bakıldığında proton dansiteli T2 MR ile ölçülen hastalık yükünün plasebo grubunda % 10,9 oranında arttığı, düşük doz grubunda % 1,2; yüksek doz grubunda ise % 3,8 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca T2 aktif lezyonlarının sayısının IFN-B-1a sc 22 mcg ve IFN-B-1a sc 44 mcg gruplarında plaseboya göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ve IFN-B-1a sc 44 mcg lehine bir doz etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu doz etkisinin daha düşük dozda ve haftada bir verilen IFN-B-1a im’den daha güçlü olduğu, IFN-B-1b’nin lezyon yükü üzerine etkisini doğruladığı belirtilmiştir (26). IFN-B-1a sc’nin RRMS’te onay aldığı çalışmanın dört yıllık verilerine MR açısından bakıldığında ise IFN-B-1a sc 22 mcg ve IFN-B-1a sc 44 mcg gruplarında plasebodan IFN-B-1a sc’ye geçmiş gruba göre yeni T2 lezyonların daha az olduğu, IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda da IFN-B-1a sc 22 mcg grubuna göre yeni T2 lezyonların daha az olduğu, ayrıca yeni T2 lezyonu olan hastaların oranının da IFN-B-1a sc 44 mcg grubunda IFN-B-1a sc 22 mcg grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (78).

IFN-B-1a im ile yapılan plasebo kontrolü çift kör çalışmada MR’de Gd tutan lezyonlar üzerine anlamlı derecede etkisi saptanırken, T2 lezyon yüküne anlamlı etkisi bulunamamıştır (24).

IFN-B-1b’nin RRMS’te onay aldığı üç yıllık çalışmanın MR verileri sonucunda MR lezyon alanında plasebo alan hastaların % 17,1’inde; 1,6 MIU alan hastaların % 1,1’inde artış gözlenirken; 8 MIU alan hastaların % 6,2’sinde azalma tespit edilmiştir (25).

IFN-B-1b'nin RRMS'te onay aldığı çalışmanın beş yıllık verilerinde de plasebo grubunda ve beşinci yıl hariç düşük doz grubunda MR lezyon alanında başlangıca oranla anlamlı bir artış söz konusu iken; bunun tersine çalışma süresince yüksek doz grubunda lezyon tablosunda hiçbir anlamlı artış gözlenmemiştir (142).

Glatiramer asetatın MR üzerine etkisi Avrupa–Kanada çokmerkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollu bir çalışma ile araştırılmış olup bu çalışmada ortalama yeni T2 lezyon sayısı plasebo grubunda 13,7 iken; GA grubunda 9,4 olarak tespit edilmiştir ($p<0,003$) (88). Bu çalışmada asıl olarak Gd tutan lezyon sayısı incelenmiş ve GA'nın hastalık ve MR aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca GA ile tedavi edilen hastalarda Gd tutan lezyonların kara deliğe dönüşme oranı GA grubu için % 26,3 iken, plaseboda % 31,4 bulunmuştur (89).

IFN-B-1a sc ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı EVIDENCE çalışmasına MR açısından bakıldığında 24. haftada IFN-B-1a sc grubunun % 48'inde; IFN-B-1a im grubunun % 33'ünde yeni MR aktivitesi gözlenmemiştir. IFN-B-1a sc' in lehine olan bu durum, hasta başına her görüntülemelerde T2 aktif lezyon sayısı, T2 aktif lezyon görüntüleme oranı ve görüntülemelerde aktif lezyon olmayan hastaların oranı parametreleri açısından 48. haftada da devam etmiştir (102).

IFN-B-1b ve IFN-B-1a im ilaçlarının karşılaştırıldığı INCOMIN çalışmasında ise yeni T2 lezyonu olmayan hastaların oranı IFN-B-1b grubunda % 55, IFN-B-1a im grubunda % 26; kontrast tutan lezyonu olmayan hastaların oranı IFN-B-1b grubunda % 76; IFN-B-1a im grubunda % 49; MR aktivitesi olmayan hastaların oranı IFN-B-1b grubunda % 51; IFN-B-1a im grubunda % 25 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada iki ilaç arasındaki farkın zamanla arttığı yeni T2 lezyonu olmayan hastaların oranının birinci yıl boyunca % 44; ikinci yıl boyunca % 58 oranında IFN-B-1b grubunda daha fazla olduğu ortaya konmuştur (100).

Çalışmamızda da 4 ilaç grubunda da toplam lezyon sayısında belirgin bir artış tespit edilmemiştir. Bu sonuç her bir ilacın radyolojik olarak klinik progresyon ve atak sayısı ile korele olarak etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda radyolojik parametre olarak aktif lezyon gelişimi değerlendirilmediğinden, sonuçlarımızı MR’de aktif lezyon gelişimi açısından yüksek doz sık uygulamanın düşük doza göre daha etkili olduğunu ortaya koyan IFN-B-1b ve IFN-B-1a sc’nin RRMS’te onay aldıkları çalışmalar ile yüksek doz sık uygulanan grupta haftada bir kez uygulanan düşük doza göre daha güçlü azalmanın gözleendiği INCOMIN ve EVIDENCE çalışmalarının sonuçları ile birebir karşılaştırmak mümkün değildir. Çalışmamızda tüm ilaç gruplarının MR T2 lezyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmemesi nedeni ile MR aktivitesi üzerine etkili oldukları sonucu ana çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Her ne kadar hastaların MR T2 lezyon sayıları farklı 2 hekim tarafından sayılmış olsa da, MR’nin farklı merkezlerce yapılmış olması ve MR kalitesindeki farklılıklar çalışmamızın limitasyonudur. Ancak yine de 4 tedavi ajanının da MR T2 lezyon sayısı üzerine etkinlik açısından birbirlerine karşı üstünlüğü olmadığı gözlenmektedir.

İmmunmodulator ilaçların radyolojik etkinliği belki de hastalıktaki progresyonun gecikmesine ve atak sayısında azalmaya katkıda bulunuyor olabilir. Yeni lezyon oluşumunun olmamasının hastalığın klinik seyrinin nispeten daha iyi olmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (164). Çalışmamızın sonuçlarındaki klinik iyileşmenin (atak sayısında azalma, özürölükte belirgin artış olmaması) nedenlerinden biri de immunmodulator ilaçların bu etkisi olabilir.

Multipl skleroz tedavisinde amaç hastalık aktivitesini baskılamak, atak sayısını en aza indirmek, hastalığın doğal seyrinde olan progresyonu engellemek ya geciktirmektir. İmmunmodulator ilaçların immün sistem üzerindeki etkileri ile klinik ve radyolojik etkinliği sağladığı bilinmektedir. İmmunmodulator ilaçların immün sistem üzerindeki etkileri, proinflatuvar sitokinleri azaltmaları, adezyon molekülü ekspresyonunda azalmaya neden olmaları, matriks metalloproteazları inhibe etmeleri, antijen sunumunu azaltmaları ve nöroprotektif etkileri sayesinde MS patogeneğinde suçlanan Th1 hücre aracılı immün cevabı Th2 yönüne kaydırmaları, ayrıca son yıllarda ortaya konan B hücre aracılı immün yanıt üzerindeki etkileri sayesinde gerçekleşmektedir. Sonuçta bu immün değişiklikler hastalığın doğal

sürecinde hem klinik, hem de radyolojik olarak etkili olmaktadır.

Çalışmamızda immunmodulator ilaçların olası bu immün yanıtları değerlendirilmemiştir. Diğer yandan nötralizan antikorların değerlendirilmesi de yapılmamıştır. Çalışmamızda nötralizan antikorların ilaçların etkinliği üzerine etkisinin olmadığı düşünülmüştür. Zira nötralizan antikora bağlı etkisizliğin tedavinin 2. yılından sonra ortaya çıktığı bilinmektedir.

Yüksek doz IFN uygulamanın düşük doza göre klinik olarak üstün olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte ilaçlar arasında herhangi bir üstünlük olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (100, 102, 109).

Genel olarak her 4 ilacın da klinik üzerine benzer etkisi olduğu düşünülmekte ve ilaçlar arasındaki farklılık tartışma konusu olmaktadır. İlaçların ticari şeklinin, uygulama şeklinin, uygulanan dozun ve ilaca karşı oluşan nötralizan antikorların bu farklılıklarda etken olabileceği düşünülmektedir. Yazarların bir kısmı etkinlik için yüksek doz sık uygulamanın gerekliliğini savunurken, diğer tarafta bu tedavi rejiminin yan etkileri arttırdığı ve nötralizan antikor gelişiminin fazla olduğu görüşü yer almaktadır.

Çalışmamızın sonuçları immunmodulator tedavi ajanlarının RRMS hastalarında faydalı olduğu göstermektedir. Ancak çalışmamızda tedavi edilmeyen hastalar incelenmediği için bu faydanın ne kadar olduğunu söylemek tam olarak mümkün değildir.

İmmunmodulator ilaçların optimal doz, uygulanma sıklığı ve tedavinin süresi konusunda cevaplanamış sorular hala mevcut olsa da hastaların büyük bir kısmı haftada bir kez uygulama yapmanın yarattığı kolaylık açısından IFN-B-1a im'yi talep edebilmektedir. Ancak yüksek doz ve sık uygulamayı (IFN-B-1b, IFN-B-1a sc 44 mcg) savunan yazarlar kolaylık hissi için etkinlikten ödün verilmemesi gerektiğini savunurlar (165).

Çalışmamız da yüksek doz ve sık uygulanan IFN-B-1a sc ve IFN-B-1b grupları için tedavinin birinci ve ikinci yıllarında atak sıklığı açısından daha olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Literatürde de çeşitli klinik ve farmakolojik çalışmalarda IFN-B'nin etkinliğinin doza bağlı olduğu kanıtlanmıştır (24-27, 99, 100, 102, 166). Sadece dozu arttırmanın da yeterli olmadığı, daha sık

uygulama gerektiği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (104, 145). Farklı interferonların birebir kıyaslanmasını sağlayan prospektif, randomize çalışmalar olan INCOMIN ve EVIDENCE çalışmaları da yüksek doz ve sık uygulamanın üstünlüğünü ortaya koymuştur (110,102).

Diğer yandan MS'nin kronik bir hastalık olması ve belirli bir süre her hafta çok sayıda enjeksiyon yapılacak olması nedeniyle hastalar hastalıkları stabilleşince ilacı bırakma yada uygulamada kolaylık açısından dozu ve uygulama sıklığını azaltmayı isteyebilirler. IFN-B-1b kullanan ve hastalıkları stabilize olan hastalarda IFN-B-1a im uygulamasına geçildiğinde klinik yararın devam edip etmeyeceğini araştıran bir çalışmada IFN-B-1b grubunda kalan hasta grubunda atak görülmeyen hasta sayısı, yıllık atak sayısı ve MR sonuç parametrelerinin belirgin olarak daha iyi düzeyde olduğu gösterilmiştir (165). Bu çalışma yüksek doz ve uygulama sıklığının klinik ve MR yararlarını koruyabilmek için hastalığın stabilize olduğu durumda da tedaviye devam edilmesini ortaya koymaktadır.

Bugüne kadar gerçekleştirilen klinik çalışmalar farklı zamanlarda, farklı hasta gruplarında ve farklı tasarımlarla gerçekleştirildiğinden bu klinik çalışmaların birebir kıyaslanması zordur. En etkili dozun ve uygulama sıklığının ne olması gerektiğinin tek yolu farklı IFN ürünleriyle doğrudan kıyaslamaların yapıldığı prospektif çalışmalardır. Bu tasarımla yapılmış iki büyük çalışma olan INCOMIN ve EVIDENCE çalışmaları da yüksek doz ve sık uygulamanın daha etkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur, ancak halen kullanılan mevcut dozları aşan miktarlarda uygulama yapmanın da başarıyla kullanılıp kullanılmayacağı konusu tartışılmakta olup bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (100, 102).

Çalışmamızda immunmodulator ilaçların radyolojik etkinliği araştırılırken MR'deki atrofi değerlendirilmemiştir. Atrofi ve nörodejenerasyon hastalığın daha çok ileri dönemlerinde ortaya çıkan ve progresyonla ilişkili olan bir durumdur. İmmunmodulator ilaçların uzun süreli kullanımda atrofiyi azalttığı hem radyolojik hem de Tau proteini, 14,3,3 proteini ve S100β gibi atrofiyi gösteren belirteçler ile gösterilmiştir. Çalışmamıza tedavinin erken dönemindeki (1. ve 2. yıl) hastaların verileri alınmıştır. Bu nedenle 2 yıllık

takip süresinde atrofinin ve immunmodulator ilaçların atrofi üzerine etkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmamıştır. İmmunmodulator ilaçların uzun süreli kullanımda hem atrofi ve nörodejenerasyon üzerine, hem de bu nörodejenerasyonun klinik üzerine olası etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI-SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tedavi süreleri hasta grupları arasında farklılık gösterdiğinden dolayı objektif bir karşılaştırma yapabilmek amacıyla çalışmada sadece tedavi sonrası ilk 2 yıl içindeki klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik veriler değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın kör bir çalışma olmaması, retrospektif olmasından dolayı randomizasyon uygulanmadığı için grupların homojen olmaması ve hastaların tamamına tedavinin birinci ve ikinci yılında MR ve uyarılmış potansiyel testlerinin yapılamaması gibi çalışma tasarımındaki belirgin kısıtlılıklara rağmen sonuçlarımız klinisyenler için anlamlı ve faydalı bilgiler sağlamaktadır.

Öncelikle tüm immunmodulator tedavilerin RRMS hastalarında atak sıklığı üzerine yararlı oldukları gözlenmiştir. Retrospektif, randomize ve kör olmayan bu çalışmamızdaki sonuçlarımız, daha geniş ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen gözlemlerle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları yüksek doz ve sık uygulamanın atak sıklığını azaltmada düşük dozlara göre daha etkili olduğunu ortaya koymakla birlikte radyolojik ve elektrofizyolojik etkinlikleri arasında bir fark bulunmamaktadır.

İmmunmodulator ilaçların RRMS'deki etkinliğini başa baş karşılaştıran ve klinisyene kesin bilgiler sağlayacak ek karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13): 938-52.
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17(2):210-8.
3. Montomoli C, Prokopenko I, Caria A, Ferrai R, Mander A, Seaman S, Musu L, Piras ML, Ticca AF, Murgia SB, Bernardinelli L. Multiple sclerosis recurrence risk for siblings in an isolated population of Central Sardinia, Italy. *Genet Epidemiol*. 2002;22(3):265-71.
4. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. Apopulation based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 341: 1179-81.
5. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. FA Davis Company, Philadelphia 1998, pp 5-28.
6. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008, 274(1-2): 45-47.
7. Stadelmann C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(suppl 1):12-18.
8. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007;17:243-50.
9. Smorodchenko A, Wuerfel J, Pohl EE, Vogt J, Tysiak E, Glumm R, et al. CNS-irrelevant T-cells enter the brain, cause blood-brain barrier disruption but no glial pathology. *Eur J Neurosci* (2007) 26(6):1387–98.
10. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007 Mar;40(2):148-60.
11. Altıntaş A. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):1-8)
12. Dittel BN. CD4 T cells: balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22(4):421-30.

13. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2008;21(3):248-54.
14. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2008;21(3):248-54.
15. Stadelmann C, Bruck W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004;Suppl 4:S319-22.
16. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 2007;13(2):45–56.
17. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Bruck W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008;21:229–34.
18. Lucchinetti C, Paris J, Brück W. The pathology of multiple sclerosis. Jerry S Wolinsky, *Neurology Clinics-Multiple Sclerosis* 1st ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2005. p.77-105
19. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55(4):458-68.
20. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology; 2009. p.7-18.
21. Deshpande R, Kremenutzky M, Rice GP. The natural history of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006;98:1-15.
22. O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59:1-33.
23. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis; an European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:212-218.

24. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler*. 1995 Jun;1(2):118-35.
25. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-relapsing multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61
26. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
27. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.
28. Ebers GC, Paty DW. Natural history studies and applications to clinical trials. In: Paty DW, Ebers GC, editors. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: F. A. Davis; 1998. p. 192–228.
29. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16. Epub 2006 Jan 16.
30. Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Mar;162(3):299-309.
31. Schumacher FA, Beeve GW, Kibler RF, ve ark. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122: 552-68.
32. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, David F, Ebers G, ve ark. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13: 227-31.
33. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, ve ark. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120: 2059-69.

34. Tintore M, Rovira A, Martinez M, et al. Isolated demyelinating syndromes.comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21: 702-6.
35. McDonald WI, Compston A, Edan G, ve ark. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
36. Freedman MS. Primary progressive multiple sclerosis: cerebrospinal fluid considerations. *Mult Scler.* 2004 Jun;10 Suppl 1:S31-4.
37. Wolinsky JS, PROMiSe Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003 Feb 15;206(2):145-52.
38. Polman CH, Wolinsky JS, Reingold SC. Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Mult Scler.* 2005 Feb;11(1):5-12.
39. Polman CH, Reingold S, Edan G, Filippi M, Thompson AJ, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
40. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miskiel KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):677-86
41. Brod SA, Lindsey JW, Wolinsky JS. Multiple sclerosis: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1996; 54:1301-6.
42. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:736–742.
43. Van Walderveen MAA, Scheltsten P, van Waesberghe JHTM, Ravid R, Polman CH, Valk J. Hypointense lesions on T1-weighted SE MR images correlate with axonal loss in MS. *J Neurol* 1997;244(84):P410.

44. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 131(3):808-17.
45. Filippini G, Comi GC, Cosi V et al: Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol* 1994; 241 (3):132-7.
46. Rolak LA. The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14(1):27-43.
47. Francis GS, Evans AC, Arnold DL: Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13 (1):147-71.
48. Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis *Curr Opin Neurol*. 1998 Aug;11(4):299-303.
49. Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology* 1981 Feb;31(2):138-44.
50. Rowland PL. *Merritt's neurology*. Tenth edition. Philadelphia: Lippincott W.W; 2000:773-792.
51. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120: 393-399.
52. Trapp BD, Bö L, Mörk S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimm* 1999;98:49-56
53. Whitekar JN, Bashir K, Benveniste N. Cerebrospinal Fluid. In: Cook SD, ed. *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York: Marcel Dekker Publishing, 2001:347-75.
54. Patty DW, Noseworthy JH, Ebers G. Diagnosis of multiple sclerosis In Patty DW, Ebers G, eds. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: Davis; 1997. p.48-134).
55. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

56. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis: Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). *Lancet* 1961; 2:1120-2 ; Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF. Cooperative Study in the evaluation of therapy in MS. ACTH vs placebo. Final report. *Neurology* 1970;20:1-59.
57. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6: 267-273.
58. Zvadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57:1239-47
59. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 4):S3-9.
60. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):7-15.
61. Antel JP, Miron VE. Central nervous system effects of current and emerging multiple sclerosis-directed immuno-therapies. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Nov;110(9): 951-7.
62. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006 Apr;110(1):35-56.
63. Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2005;5:153-164.
64. European Study Group on interferon -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
65. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788–1795.

66. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000 Nov;123 (Pt 11):2256-63.
67. Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M, et al. T(1) hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001 Jul;124(Pt 7):1396-402.
68. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998 Jan;121 (Pt 1):103-13.
69. Narayanan S, De Stefano N, Francis GS, et al. Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *J Neurol.* 2001 Nov;248(11):979-86.
70. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004 Jun;10 Suppl 1:S62; discussion 62-4.
71. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94.
72. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol.* 1998 Jan;43(1):79-87.
73. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology.* 2000 Jul 25;55(2):185-92.
74. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. 1997. *Neurology.* 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S25-30.

75. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, et al. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. *Mult Scler*. 2004 Apr;10(2):139-44.
76. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.
77. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):44-51.
78. PRISMS Study Group. The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
79. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
80. Li DK, Zhao GJ, Paty DW, et al. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1505-13.
81. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:706-710.
82. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169-178.
83. Teitelbaum D, Milo R, Arnon R, Sela M. Synthetic copolymer-1 inhibits human T-cell lines specific form yelin basic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:137-41.
84. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:702-8.

85. Arnon R, Sela M, Teitelbaum D. New insights into the mechanism of action of copolymer in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neurol* 1996;243:suppl: s14-22.
86. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987;317:408-14.
87. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
88. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European Canadian multicenter doubleblind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49:290-7.
89. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into black holes. *Neurology* 2001;57:731-3.
90. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Lancet Neurol* 2006;5:213-20.
91. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;19:369-76.

92. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, ve ark. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121:495-503.
93. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS study group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904
94. Comi G, Filippi M, Barkhoff B et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-82.
95. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007;370:389-97.
96. Pittock SJ, Weinshenker BG, Noseworthy JH, Luchinetti CF, Keegan M, Wingerchuk DM, ve ark. Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006;66:678-84.
97. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol and Neurosurg* 2006;108:333-8.
98. Goodkin DE and the North American Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. The North American Study of Interferon Beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at: The 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 1, 2000; San Diego, Californien.
99. Freedman MS, Francis GS, Sanders EA, et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Mult Scler*. 2005 Feb;11(1):41-5.
100. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Everyother-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-

year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.

101. Barbero P, Bergui M, Versino E, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler*. 2006 Feb;12(1):72-6.

102. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.

103. Coyle PK. Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta –1a in RRMS. *J Neurol Sci* 2001; 187 (Suppl 1): 436.abstract

104. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim, et al. European IFNbeta-1a (IFN-B-1a im) Dose-Comparison Study Investigators. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002;59:1507-17.

105. Cadavid D, Gómez-Choco M, Alemany M, et al. Outcome of T1 hypodensities in patients with early forms of multiple sclerosis randomised to Betaseron or GA and followed prospectively by monthly 3T MRI for up to 2 years: preliminary analysis of the BECOME study. Program and abstracts of the 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 27-30, 2006; Madrid, Spain. Poster 365.

106. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the IFN-B-1a sc vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.

107. Haas J, Firzlaiff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (GA). *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):425-31.
108. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (IFN-B-1a im), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (GA) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler*. 2001 Dec;7(6):349-53.
109. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Jan;254(1):67-77.
110. Uluduz D, Saip S, Siva A. Multipl Skleroz'da Uzun Süreli Koruyucu Tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008, 45 Özel Sayı: 26-36.
111. Gibbs E, Oger J. The IgG subclass-specificities of anti-IFNbeta antibodies change with time and differ between the IFNbeta products in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2007 Oct;190 (1-2):146-50.
112. Rice G. The significance of neutralizing antibodies in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta. *Arch Neurol*. 2001;58:1297-8.
113. Francis GS, Rice GP, Alsop JC; PRISMS Study Group Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*. 2005 Jul 12;65(1):48-55.
114. Boz C, Oger J, Gibbs E, Grossberg SE; Neurologists of the UBC MS Clinic. Reduced effectiveness of long-term interferon-beta treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1127-37.

115. Cantillon M, Antonijevic I. Clinical relevance of anti drug antibodies with interferon beta-1b therapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:21-7.
116. Sabbagh AA. Neutralizing antibodies in MS therapy. Reviewing the IFN-B-1a sc experience. *Multiple Sclerosis* 2007; 13:8-13.
117. Goelz SE, Walt L. Development of neutralizing antibodies to intramuscular interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2007;13:14-20.35-37.
118. Blanchette F. Clinical significance of glatiramer acetate antibodies. *Multiple Sclerosis* 2007;13:28-35.39.
119. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neille LK, Griffin C, Stiebling B. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler*. 1996 Dec;2(5):222-6.
120. Walther EU, Dietrich E, Hohlfeld R. Therapy of multiple sclerosis with interferon-beta-1b. Educating the patient and managing side-effects *Nervenarzt*. 1996 Jun;67(6):452-6.
121. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251:1297-303.
122. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:35-41.
123. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Antialpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64:1336-42.
124. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:510-8.
125. Niino M, Bodner C, Simard ML, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006; 59:748-54.
126. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006; 59:743-7.

127. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
128. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):9 11-23.
129. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiet K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):924-33.
130. Demirkaya S. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):97-105
131. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Mitoxantrone. In: Cook SD ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 4th ed. New York. Taylor-Francis. 2006. p.373-84.
132. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350):2018-25.
133. Morrissey SP, Page EL, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *The international MS Journal* 2005;12:74-87.
134. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991 Oct 26;338(8774):1051-5.

135. Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol*. 1997;38(4):284-90.
136. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80(2):131-2.
137. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9:557-563
138. Sorensen PS, The role of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206:123-130.
139. Hommes OR, Maas-Enriquez M. ESIMS-an ongoing clinical trial in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Sclerosis* 2000; 6 (Suppl 2):S27-32.
140. Demirkaya S, Multipl Skleroz Tedavisinde İntravenöz İmmünglobulinlerin Yeri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl Skleroz Özel Sayısı Cilt 2, Sayı 3, Aralık 2004*.
141. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78-105.
142. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1277-85.
143. Carrá A, Onaha P, Sinay V, Alvarez F, Luetic G, Bettinelli R, San Pedro E, Rodríguez L. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):671-6.

144. Witt PL, Storer BE, Bryan GT, Brown RR,Flashner M, Larocca AT, Colby CB, Borden EC. Pharmacodynamics of biological response in vivo after single and multiple doses of interfero-beta. *J Immunother* 1993; 13: 191-200.
145. Rothuizen LE, Buclin T, Spertini F, Trinchar I, Munafo A, Buchwalder PA, Ythier A, Biollaz J. Influence of interferon-beta-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol* 1999; 131-141.
146. Sturzebecher S, Maibauer R, Heuner A, Beckmann K, Aufdembrinke B. Pharmacodynamic comparison of single doses of IFN-beta1a and IFN-beta1b in healthy volunteers. *J Interferon Cytokine Res* 19 (1999), pp. 1257–1264.
147. Tornatore C, Bartlett D (2002) Tolerability of interferon beta-1b (Betaferon®/Betaseron®) can be significantly improved using both interferon-free needle and automated infection techniques. *J Neurol* 249:1/205.
148. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neille LK, Griffin C, Stiebling B. Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler*. 1996 Dec;2(5):222-6.
149. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2001 Dec;112(12):2185-9.
150. Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999(5):263-267.
151. Comi G, Filippi M, Rovaris M, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T. Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64 Suppl 1:S21-5.

152. Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial Evoked Potential Studies in Patients With Definite Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1984;41(11):1197-1202.
153. Matthews WB, Small DG. Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1979 Jan;40(1):11-21.
154. Davis SL, Aminoff MJ, Panitch HS. Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1985 Mar;35(3):359-65.
155. Shibasaki H, Kakigi R, Tsuji S, Kimura S, Kuroiwa Y. Spinal and cortical somatosensory evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1982 Dec;57(2-3):441-53.
156. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology*. 1987 Nov;37(11):1754-61.
157. Anderson DC, Slater GE, Sherman R, Ettinger MG. Evoked potentials to test a treatment of chronic multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1987 Dec;44(12):1232-6.
158. Smith T, Zeeberg I, Sjö O. Evoked potentials in multiple sclerosis before and after high-dose methylprednisolone infusion. *Eur Neurol*. 1986;25(1):67-73.
159. La Mantia L, Riti F, Milanese C, Salmaggi A, Eoli M, Ciano C, Avanzini G. Serial evoked potentials in multiple sclerosis bouts. Relation to steroid treatment. *Ital J Neurol Sci*. 1994 Oct;15(7):333-40.
160. Liscić RM, Brecej J. Visual evoked potentials in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Croat Med J*. 2004 Jun;45(3):323-7.
161. Anlar O, Kisli M, Tombul T, Ozbek H. Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. *Int J Neurosci*. 2003 Apr;113(4):483-9.

162. Altınbulak G., İnterferon Beta-1b'nin Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu Hastalarda, Atak Sayısı, Hastalık Progresyonu ve Multimodal Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Nöroloji Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa 2003.
163. Petzold A, Eikelenboom MJ, Keir G, Grant D, Lazeron RH, Polman CH, Uitdehaag BM, Thompson EJ, Giovannoni G. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Feb;76(2):206-11.
164. Stevenson VL, Miller DH, Leary SM, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, Filippi M, Hintzen R, Montalban X, Polman CH, Rovira A, de Sa J, Thompson AJ (2000) One year follow up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:713–18
165. Durelli L. Dose and frequency of interferon treatment matter--INCOMIN and OPTIMS. J Neurol. 2003 Dec;250 Suppl 4:IV9-IV14.
166. Williams GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamic and pharmacologic effects of Betaseron and Avonex. J Interferon Cytokine Res 18: 967-975.