



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



**PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI YETİŞKİN MS HASTALARINDA TEDAVİ
DEĞİŞİMİNDEKİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

NÖROLOJİ

Dr. Z. Ece KAYA GÜLEÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz YALÇINKAYA

İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI YETİŞKİN MS HASTALARINDA
TEDAVİ DEĞİŞİMİNDEKİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLERİN ANALİZİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Z. Ece KAYA GÜLEÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz YALÇINKAYA

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Beraber çalıştığım süre boyunca değerli bilgilerinden faydalandığım, pandemi gibi zorlu süreçte dahi desteğini hep hissettiğimiz Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN'a

Tez çalışmamın hazırlanmasında ilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, her basamakta sabırla bana yol gösteren ve sürekli daha iyisi için uğraşan, bilgisini ve hekimliğini hep hayranlıkta izlediğim tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz YALÇINKAYA'ya

Cerrahpaşa Nöroloji'ye adım attığım andan itibaren sadece asistan değil kocaman bir ailenin ferdi gibi hissettiren, bıkmadan usanmadan kapısını bize sürekli açık tutan, her türlü derdimizi ve sevincimizi paylaştığımız, sadece Nörolojiyi değil hekimliğin ve iyi insan olmanın ne demek olduğunu ondan öğrendiğim ve desteklerini kelimelerle ifade edemeyeceğim biricik hocam Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında beraber çalışma şansı bulduğum, çalışmalarında ve hayallerimde beni hep destekleyen, emekliliğinden sonra bile yardımlarını ve sevgisini esirgemeyen, sevgili hocam Prof. Dr. F. Sibel ERTAN'a

Asistanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin şekillenmesinde rolü olan sevgili hocam Prof. Dr. Aksel SİVA'ya

Eğitimim sürecinde beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, en yoğun anlarında bile yardımlarını ve desteklerini hep hissettiğim 'abilerim' Doç. Dr. Uğur UYGUNOĞLU'na ve Uzm. Dr. Melih TÛTÛNCÛ'ye

Dört yıl boyunca çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, hem hekimlik hem de hayat sanatının tüm inceliklerini paylaşan, geçirdiğimiz bu zor zamanlarda bile varlıklarını hep hissettiğim Cerrahpaşa Nöroloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine,

Cerrahpaşa Nörolojide geçirdiğim her anı güzelleştiren, beraber çalışırken ev-iş ayrımının farkına varamadığım, artık farklı yerlerde olsak sanki hep berabermişiz gibi hissettiğim Dr. Bengi Gül TÛRK, Dr. Furkan ASAN, Dr. AbdÛsamet ÇAM, Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER, Dr. M. Hazal SER, Dr. Uygur TANRIVERDİ ve dört senede beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile hep yanımda olan, benimle üzülen, sevinen, dertlenen, benimle memleketin farklı yerlerine gitmek zorunda kalan, her başarımda en büyük pay sahibi olan biricik anneme, babama ve anneanneciğime,

Kendi asistanlık süreci daha zorlu geçmesine rağmen bu süreçte hep yanımda olan, her kararımın arkasında beni destekleyen, üzüntülerimi ve sevinçlerimi paylaştığım biricik eşim Tolgahan'a

Dört yılda boyunca Cerrahpaşa Nöroloji'nin her bölümünde beraber çalıştığım, görevlerini büyük bir özveri ile yapan değerli hemşire, sağlık personeli ve tüm klinik çalışanlarımıza,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Zeynep Ece KAYA GÜLEÇ

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI.....	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TANIM VE TARİHÇE	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3 GENETİK	8
2.4 İMMUNPATOGENEZ.....	9
2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER.....	12
2.6 TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER	14
2.6.1 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	14
2.6.2 BOS İNCELEMELERİ	16
2.6.3 UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER.....	17
2.6.4 LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....	17
2.7 TANI KRİTERLERİ.....	17
2.8 AYIRICI TANI.....	20
2.8.1 ÇOCUKLUK ÇAĞININ DİĞER DEMYELİNİZAN DURUMLARI.....	20
2.8.2 TANIDA KARIŞABİLECEK DİĞER DURUMLAR	22
2.9 TEDAVİ	23
2.9.1 ATAK TEDAVİSİ.....	23
2.9.2 UZUN DÖNEM TEDAVİ.....	24
2.9.3 SEMPTOMATİK TEDAVİLER	31
2.10 PROGNOZ.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE HASTA SEÇİMİ	34
3.2. VERİLERİN SINIFLANDIRILMASI	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	58
KAYNAKÇA	60
ÖZGEÇMİŞ	78
İNTİHAL TARAMA RAPORU	80



SİMGE VE KISALTMALAR

25-OH D3: 25 hidroksi kolekalsiferol

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit

ADS: Akut demyelinizan sendrom

aHSCT: Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (Autolog Hematopoetic Stem Cell Transplantation)

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CBT: Kognitif davranışsal terapi (Cognitive behavioral therapy)

CD: Başkalaşım kümesi (Cluster differentiation)

CMV: Sitomegalovirüs

CYP: Sitokrom P450 (Cytochrome P450)

DMD: Hastalığı modifiye edici tedaviler (Disease modifying drugs)

EAE: Deneysel otoimmün ensefalomyelit (Experimental autoimmune encephalomyelitis)

EBV: Epstein-Barr virüsü

EDSS: Genişletilmiş özürülük durumu skoru (Expanded disability status scale)

ENA: Ekstrabl nükleer antijen

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

GA: Glatiramer asetat

HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leucocyte antigen)

HSV: Herpes simpleks virüs

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IPMSSG: Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group)

İVMP: İntravenöz metilprednizolon

KBB: Kan beyin bariyeri

KİS: Klinik izole sendrom

MBP: Miyelin bazik proteini

MOG: Miyelin oligodendrosit glikoprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

MRZR: Kızamık, kızamıkçık, varisella virüs reaksiyonu (Measles, rubella, varicella virüs reaction)

MS: Multipl skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

MTI: Manyetik transfer görüntüleme

NEDA: Hastalık aktivitesinin hiç olmaması (No evidence of disease activity)

NMO: Nöromiyelitis optika

OKB: Oligoklonal bant

ON: Optik nörit

PBMS: Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz

PPMS: Primer progresif multipl skleroz

RİS: Radyolojik izole sendrom

RRMS: Ataklarla seyreden multipl skleroz (Relapsing remitting multiple sclerosis)

SEP: Somatosensoryal uyarılmış potansiyel (Somatosensory evoked potential)

SNRI: Seçici serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü (Selective serotonin reuptake inhibitor)

VEP: Görsel uyarılmış potansiyel (Visual evoked potential)

VKİ: Vücut kitle indeksi

VZV: Varisella zoster virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MS patofizyolojisi	10
Şekil 2: Ortalama atak yaşı grafiği dağılımı	38
Şekil 3: Ortalama hastalık süresi dağılımı	38



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: PBMS ve erişkin başlangıçlı MS klinik özellikler	13
Tablo 2: Mc Donald kriterilerindeki DIS ve DIT tanımlaması.....	19
Tablo 3: 2017 Mc Donald tanı kriterleri	19
Tablo 4: IPMSSG ADEM tanı kriterleri	21
Tablo 5: PBMS, erişkin MS ve ADEM arasındaki radyolojik farklılıklar.....	21
Tablo 6: PBMS de semptomatik tedaviler	32
Tablo 7: Hastaların cinsiyet ve eğitim durumları.....	36
Tablo 8: Hastaların yaşları, ilk atak yaşları ve hastalık süreleri	37
Tablo 9: Ailesinde MS olan hastaların özellikleri.....	39
Tablo 10: Hastaların ilk atak semptomları açısından özellikleri.....	39
Tablo 11: Hastaların ilk atak nörolojik bulguları açısından dağılımı	40
Tablo 12: Hastaların ilk atak nörolojik bulgular ve cinsiyet özellikleri açısından dağılımı	41
Tablo 13: Hastaların atak/yıl oranı, ikinci atak görülme aralığı ve progresyon indeksi açısından dağılımı	42
Tablo 14: Kranial ve spinal görüntülemelerde etkilenen bölgelere göre dağılım.....	43
Tablo 15: Hastaların VEP ve SEP incelemelerinin dağılımı.....	44
Tablo 16: Hastaların OKB incelemelerinin dağılımı	44
Tablo 17: Hastaların BOS bulgularının dağılımı	45
Tablo 18: Hastaların başvuru tanıları açısından dağılımı	45
Tablo 19: Hastaların kendilerinin ve ailelerinin otoimmün hastalık açısından dağılımı	46
Tablo 20: Hastaların epilepsi ve baş ağrısı açısından dağılımı	46
Tablo 21: Hastaların D vitamini eksikliği açısından dağılımı.....	47
Tablo 22: Hastaların ilk atak, atak sonrası ve son kontrollerindeki EDSS düzeyleri açısından dağılımı	47
Tablo 23: Hastaların tedavi değişiklik sebepleri açısından dağılımı	48
Tablo 24: Hastalarda seçilen tedaviler	48
Tablo 25: Hastalarda seçilen tedavilerin dağılımı.....	49
Tablo 26: Tedavi değişikliği yapılan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası atak sayıları dağılımı.....	49

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 09/12/2019-187765



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Zeynep Ece Kaya
GÜLEÇ'in etik kurul kararı A-01

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :08.11.2019 tarih, 45103048-604.01.01-172001 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Cengiz YALÇINKAYA'nın** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Zeynep Ece Kaya GÜLEÇ'in** yürütücülüğünde "**Pediyatrik Başlangıçlı Yetişkin MS Hastalarında Tedavi Değişimindeki Belirleyici Faktörlerin Analizi**" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Aralık 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbul.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENN7B7YF>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TÜRKÇE ÖZET

Pedriatrik Başlangıçlı Yetişkin MS Hastalarında Tedavi Değişimindeki Belirleyici Faktörlerin Analizi

Amaç: Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve genç erişkinlerde önemli bir özürlülük sebebidir. Pedriatrik başlangıçlı MS (PBMS) ise dünya çapında giderek artmaktadır ve yaklaşık olarak tüm MS vakalarının %5'ini oluşturmaktadır. Erişkin grupla benzer özellikleri olmakla birlikte kognitif tutulumun erken yaşta başlaması, lezyon yükünün daha fazla olması ve sekonder progresyonun erişkinlere kıyasla daha erken yaşta görölmesi nedeniyle bu hasta grubunun etkin tedavi alması progresyonun engellenmesi açasından önem taşımaktadır. Bu çalışmada PBMS hastalarında tedavi değişikliğine neden olabilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1987-2020 arasında Cerrahpaşa Tıp Faköltesi, Klinik Nöroimmunoloji ve Demiyelinizan Hastalıkları polikliniğince MS tanısı ile takip edilen hastalar arasında ilk atak yaşı 18 ve altında olan hasta grubu alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik özellikleri, görüntülemeleri, atak/yıl oranları, progresyonları ve tedavi değişiklikleri incelendi. Nihai tanısı MS olan 314 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastalar tedavi değişikliği olmayan, olan ve tedavisiz izlenen şeklinde 3 grupta incelendi. Tedavi değişikliği yapılan grupta hastalık ilk atak yaşı daha küçük olarak saptandı, son EDSS düzeyleri bu grubun yüksek saptanmasına rağmen atak/yıl oranı ve progresyon indeksleri (EDSS/yıl) ise daha düşük olarak izlendi. Medulla spinalis tutulumu ve D vitamini eksikliği tedavi değişikliği yapılan grupta daha fazla saptandı. Tedavi değişikliği sonrasında yapılan değerlendirmede bu grubun atak sayılarında ve progresyonlarında azalma izlendi. Tedavi değişiklik nedenleri arasında en sık neden radyolojik progresyon ikinci sırada ise klinik progresyon ve üçüncü sırada tedaviye bağlı yan etkiler olduğu kaydedildi.

Sonuç: PBMS hastalarında erişkinlere göre inflamatuvar yükün fazla olması bu grupta tedaviye erken başlanmasını ve özürülüğün engellenmesi açısından da tedavi değişikliğinin zamanında yapılmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda da tedavi değişikliği olan grupta atak sayılarında ve progresyonda azalma bu durumu kanıtlamaktadır. Özürülüğün engellenmesi için bu hasta grubunun yakın takip edilmesi ve etkin tedavi alması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Pediatrik multipl skleroz, tedavi, progresyon



İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Analysis of Determinants of Treatment Change in Pediatric-Onset Adult MS Patients

Aim: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system with attacks and is an important cause of disability in young adults. Pediatric-onset MS (PBMS) is increasing worldwide and constitutes approximately 5% of all MS cases. Although it has similar characteristics with the adult group, it is important for this patient group to receive effective treatment because of the early onset of cognitive involvement, higher lesion burdens and secondary progression at an earlier age compared to adults. In this study, we aimed to evaluate the factors that may cause treatment change in PBMS patients.

Material and Method: Patients with a first attack age of 18 and under were included in our study among the patients who were followed up with a diagnosis of MS at the Cerrahpaşa Medical Faculty, Clinical Neuroimmunology and Demyelinating Diseases outpatient clinic between 1987-2020. The patients' files were examined retrospectively, and their demographic and clinical characteristics, imaging, attack / year rates, progression and treatment changes were examined. 314 patients whose final diagnosis was MS were included in the study.

Results: The patients were evaluated in 3 groups as without treatment change, with and without treatment. The age of first attack of the disease was found to be lower in the group in which treatment was changed, although the final EDSS levels were found to be higher in this group, the attack / year rate and progression index (EDSS / year) were lower. Medulla spinalis involvement and vitamin D deficiency were more common in the group treated with the change of treatment. After the treatment change, a decrease in the number of attacks and their progression was observed in this group. Among the reasons for change in treatment, it was noted that the most common reasons were radiological progression, secondly clinical progression and thirdly treatment-related side effects.

Conclusion: The higher inflammatory load in PBMS patients compared to adults necessitates early initiation of treatment in this group and timely treatment change in terms of preventing disability. In our study, the decrease in the number of attacks and progression in the group with treatment change proves this situation. In order to prevent disability, this patient group should be followed closely and receive effective treatment.

Key words: Pediatric multiple sclerosis, treatment, progression



1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminde (SSS) nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile giden ve otoimmün kökenli olduğu kabul edilen, ak maddede daha yoğun olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de tutan multifokal inflamatuvar-demyelinizan yapıda lezyonlarla süregiden kronik bir hastalıktır. Bu lezyonlarla ilişkili olarak demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon MS'deki nörolojik engellilikten sorumlu olarak kabul edilmektedir [1].

Pediyatrik başlangıçlı MS (PBMS), hastalığı 18 yaşından önce başlayan hastaları içerir. MS hastaları içinde %2-10'unun 18 yaşından önce tanı aldığı bildirilmektedir [2]. PBMS hastalarının median yaşı 12'dir. 10 yaş altında olan tüm PBMS'nin %17-30'unu oluşturur [3,4].

PBMS, genel olarak yetişkin MS'ye benzer klinik özelliklere sahip olmakla beraber daha inflamatuvar bir seyir ve aynı zamanda yaşa özgü farklı semptomlarla karakterizedir. PBMS'deki yetişkinde olduğu gibi optik nörit, miyelit, beyin sapı atakları ve serebral ataklar bulunur. Ataksi ve kognitif bozukluk çocukluk döneminde daha sık görülür. Sensoriyal semptomlar küçük çocuklarda dile getirilmediği için daha nadir izlenimini verir [5]. Genel olarak, çocuklar yetişkinlere göre klinik atakları daha çabuk ve sekelsiz atlama eğilimindedir; bununla birlikte, yüksek atak oranı göz önüne alındığında, PBMS'li hastalar yaşamlarının ileri dönemlerinde önemli ölçüde özrürlük yaşayabilirler [6].

2012 Uluslararası Pediyatrik MS Çalışma Grubunun PBMS için mevcut tanı kriterleri, yetişkin MS için oluşturulan 2010 McDonald kriterlerine dayanmaktadır ve 11 yaşından büyük çocuklarda doğrulanmıştır. PBMS tedavisi, atak tedavisi, uzun dönem tedavi ve semptomatik tedaviyi içermektedir ve multidisipliner olmalıdır.

Klinik olarak PBMS hastalarının sekelli iyileşme oranları düşük olsa da atak sayılarının daha fazla olması, kognitif tutulumlarının erken başlaması, erişkin başlangıçlı hastalara göre uzun süre gerektirmekle beraber erken sekonder progresyon göstermeleri, MRG lezyonlarının erişkinlere göre daha fazla olması nedeniyle erken dönemde, etkili tedavi ile inflamasyonu bastırmanın önemli

olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle tedaviye başlama ve tedavi değişikliğine karar vermek hastalığın gidişatını değiştirmek açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada PBMS’de takiplerinde tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan grupları retrospektif olarak inceleyerek tedavi değişikliğine neden olabilecek faktörleri ve anlamlılıklarını ayrıca yapılan değişikliğin yararlı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM VE TARİHÇE

Multipl skleroz (MS), demiyelinizan plakların birikimi ve akson kaybı ile karakterize, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik inflamatuvar bir hastalıdır ve etkilenen bireylerin çoğunda ilerleyici özürlülüğe neden olur. 2013 yılında, dünya çapında yaklaşık 2,3 milyon kişinin MS ile yaşadığı tahmin edilmektedir ve hastalık insidansı da giderek artmaktadır.

Pediyatrik başlangıçlı MS (PBMS) , 18 yaşından önce başlayan MS olarak tanımlanır. 2,5-3 yaşında başlayan PBMS vaka raporları mevcuttur, ancak hastaların büyük çoğunluğu 11 yaşından daha büyüktür, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) MS Merkezleri Ağı'nda PBMS hastalarında görülen ilk semptomun ortalama yaşı ise 15'tir [6]. PBMS dünya çapında giderek daha fazla tanınmaktadır ve hastaların yaklaşık % 2-10'nun 18 yaşından önce MS tanısı aldığı tahmin edilmektedir [5].

Tarihte ilk MS vakası muhtemelen, Hollanda'nın Schiedam kentinde yaşayan Lidwina'dır. 1395'te, 16 yaşında olan Lidwina donmuş kanalda paten yaparken düşüp kaburgasını kırmıştır. Lidwina'da sonrasında bir gözde körlük, bacaklarında güçsüzlük ve ağrı gelişmiş ve yürüyemez halde 1434'te ölmüştür. Hayat hikayesi incelendiğinde Lidwina'nın hastalığının MS olabileceği, dolayısıyla hastalığın 14. yüzyıla kadar uzandığı varsayılmaktadır [7].

Hastalıkla ilgili ilk bildiri 1824'te Fransız patolog ve klinisyen Charles-Prosper Ollivier d'Angers tarafından yayınlanmıştır. Daha sonra hastalık 1838'de Robert Carswell, 1842'de Jean Curveilhier'in patolojik anatomi çizimlerinde izlenmiştir. 1849'da Friedrich Theodore von Freichs, yaşayan bir hastada klinik tanıyı koyup, kendiliğinden düzelmeyi tariflemiştir [8]. Ancak bu alanda ilk sistematik tanımlamaları 1868 yılında yapan kişi Fransız nörolog Jean Martin Charcot'dur. Charcot yaşayan bir hastaya MS tanısı koymuş, hastalık için bir triad önermiş (titreme, ataksi ve konuşma bozukluğu) ve hastalığı otopsideki gözlemlerine dayanarak '*sclerose en plaque*' olarak isimlendirmiştir. Charcot'un çocuklukta MS görülmesi hakkında bazı şüpheleri olmuştur ve öğrencisi Pierre Marie erken yaşta

başlayan 13 vaka bildirimini yapmıştır [8]. Sonraki yıllarda, MS'li 59 çocuk, 1902'de Schupfer tarafından rapor edilmiş ancak, kısa süre sonra, tamamen klinik temellere dayanan birçok teşhisin yanlış olabileceği anlaşılmıştır. Marie ve Schupfer bu nedenle daha sonra kendi yayınlanmış vakalarına eleştirel bir bakış getirmişlerdir. Gözlemlerine göre çocukluk çağındaki MS, akut bulaşıcı hastalıklar, sifiliz veya travma ile yakından ilişkiliydi veya bunların sonucuydu. Bugün, bu çocuklara muhtemelen post veya paraenfeksiyöz dissemine ensefalomyelit (ADEM) teşhisi konulması ihtimali yüksektir [9].

Tek tük olgu sunumları dışında PBMS, 1950'lerin sonlarına kadar belirli bir hastalık varlığı olarak ortaya çıkmamıştır [10,11]. Hastalığın etiyolojisini iyi anlama çabaları Thomas River'in 1933 yılında MS'in bir hayvan modeli olan deneysel allerjik ensefalomyeliti (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) geliştirmesine yol açmıştır [12]. Ancak bu modelin monofazik yapısı nedeniyle MS patogenezi tam yansıtmadığı için ilerleyen yıllarda otoimmünizasyon yöntemleri ile ataklarla seyreden ya da kronik EAE modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller aynı zamanda hastalığın hücresel düzeyde patogenezi anlamaya yönelik büyük yol katedilmesini ve potansiyel tedaviler geliştirilmesini ve denenmesini sağlamıştır.

1948 yılında Evlin Kabat tarafından MS hastalarının beyin omurilik sıvılarının (BOS) elektroforezi sonucunda protein bantlarının varlığı saptanmış olup, bunların incelenmesi ile bu bantların beyin omurilik sıvısına aralığa aktif olarak sentezlenen immunglobülin sınıfı proteinler olduğu anlaşılmıştır. Bu sayede hastalığın inflamatuvar yönüne dikkat çekilmiştir [13].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Pediyatrik MS nadir görülür. Çocuklarda akut demiyelinizan sendromların insidansı 0.5-1/100.000 aralığında rapor edilmiştir [2,14–17]. Bununla birlikte, az sayıda çalışmada, belirli bölgelerde bu insidansın 3/100.000 olduğu bulunmuştur [18,19]. Dünya çapında insidansı değerlendirmek için tek bir çalışma yapılmamış olsa da, yetişkin MS hastalarında görüldüğü gibi pediyatrik insidans oranlarının da enlemden etkilenebileceği öne sürülmektedir [20]. 22.162 hastayı içeren uluslararası yetişkin MS popülasyon tabanlı kayıt sistemini kullanan yeni bir çalışma, yüksek

enlemlerde (50 ° ila 56 °) yaşıyan bireylerin daha düşük enlemlerde yaşıyanlara göre (18 ° ile 39 ° arası) MS başlangıç yaşının yaklaşık 2 yıl erken olduğunu gösterdi [21].

Pediyatrik başlangıçlı MS hastalarının medyan yaşı 12'dir. 10 yaşından küçük çocuklarda da hastalık görülebilir ve bu grup tüm PBMS'in % 17'sini oluşturur [3,6]. Erişkin başlangıçlı ve postpubertal pediyatrik MS'in kadınlarda görülme oranı 2-3 kat fazla olmasına karşın, hastalığı 12 yaşından önce başlayan çocuklarda cinsiyet oranları eşittir. 12 yaşından sonra kadın oranındaki belirgin artış nedeniyle ergenliğin ve özellikle menarşın kadınlarda MS'e katkısını ileri süren çalışmalar vardır. Erken menarş yaşı kadınlarda artmış MS riski ile ilişkilidir. Kadınların perimenarş dönemlerinde MS atak sayısının arttığı da gösterilmiştir. Son zamanlarda Kuzey Amerika çalışmalarında ergenlik döneminde MS insidansında ve nökslerinde bir artış gözlenmektedir [22–24]. Ergenliğin ve hormonal değişikliğin MS patofizyolojisine olan etkisi halen kesin olarak bilinmemektedir [25].

MS geliştirme riskinin dikkate değer bir demografik belirleyicisi çocukluk dönemindeki ikamet yeridir. Aynı bölgede ikamet eden 44 PBMS ve yetişkin başlangıçlı MS'li 573 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, pediyatrik başlangıçlı vakaların, yetişkin hastalara kıyasla köken olarak Karayip, Asya veya Orta Doğu'dan gelme olasılığının Avrupa'dan ihtimaline göre daha yüksek olduğunu gösterdi [26]. ABD'de yakın zamanda yapılan bir araştırma, beyaz ırktan hastaların oranının yetişkin bir MS kohortunda beklenenden daha düşük olduğunu gösterdi [27].

Risk faktörleri arasında doğum ayının etkisi incelendiğinde Nisan ayında doğanlar ile Kasım ayından doğanlar arasında yaklaşık %24 oranında bir risk farkı görüldü [28]. İlgili mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte Kasım ayında doğanlarda D vitamini seviyesinin düşük olması, kış aylarında anne adaylarının maruziyetinin arttığı enfeksiyöz patojenler, mevsimine göre değişen diyet gibi çeşitli etkenlerden etkilenmenin söz konusu olabileceğini gösterdi.

Çocukluk sırasında edinilen viral enfeksiyonların MS gelişimine etkisi odak noktası olmuştur ancak bulguların yorumlanması karmaşıktır ve genetik özellik ile beraber yorumlanmalıdır. PBMS'li 189 hasta ve 66 pediyatrik kontrol üzerinde

yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasında, Epstein-Barr virüsü (EBV) nükleer antijen-1 seropozitifliği, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve insan lökosit antijeni(=human leucocyte antigen=HLA)-DRB1 * 1501/1503 durumuna göre düzenlendikten sonra MS için artmış risk ile anlamlı şekilde ilişkilendirildi. Sitomegalovirüs (CMV) ile uzak enfeksiyon, EBV seropozitifliğinden bağımsız olarak daha düşük MS geliştirme riski ile ilişkili bulundu. Herpes simpleks virüsü (HSV) –1 ile enfeksiyon, kendi başına artmış MS hastalık riski ile ilişkili olarak bulundu, HLA-DRB1 * 15 negatif olanlarda bu etkileşimin MS ihtimalinin artmasına neden olduğu ancak ve HLA-DRB1 * 15 pozitif allele sahip olmanın MS ihtimalini azalttığı gözlemlendi [29–31].

Aşılınmak demiyelinizan hastalıklar için tetikleyici olarak düşünülse de yapılan araştırma sonucunda aşılınmanın PBMS için risk faktörü olmadığı ortaya konuldu. Ek çalışmalara ihtiyaç duyulsa da sürekli olarak aşılınmanın 5 yıl içinde MS teşhisi konma olasılığını düşürdüğü gösterildi [32,33].

Sigara içmek MS riskini artırır ve kümülatif sigara dozu (süresi ve miktarı) bu riske katkıda bulunur. Çocuklarda ise pasif duman maruziyeti (ebeveynlerin sigara içmesi gibi) daha yüksek MS riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum ile ilgili patojenik mekanizmalar arasında otoimmüniteye yatkınlık, sigara dumanının nörotoksik bileşenlerinin etkisi ve MSS içinde hücre sinyalleşme modülasyonunun etkilenmesi gibi faktörler olsa da hiçbiri tek başına bu durumdan sorumlu tutulamadı [34–37].

Erişkin hastalarda olduğu gibi pediatrik popülasyonda da düşük D vitamini düzeyi ile artmış MS riski arasında bir korelasyon mevcuttur [38]. Düşük D vitamini seviyeleri, PBMS'te daha yüksek nüks oranı ile ilişkilendirildi [39]. Tüm genom dizileme ile elde edilen veriler sayesinde CYP2R1 genetik polimorfizminin 25 (OH) D3 seviyesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu keşfedildi. 5000 MS hastası ve kontrol grubunun analizinde ise bu polimorfizme sahip olmanın MS olma riskini artırdığı gösterildi [40].

Ergenlikte obezite, yetişkinlikte MS riskinin artmasıyla ilişkili bulundu [41,42]. Pediatrik MS vakaları ve demografik olarak eşleştirilmiş kontrollerle ilgili bir California vaka-kontrol çalışmasında, aşırı kilo ve obezite, kadınlarda MS ve

linik izole sendrom (KİS) riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken erkeklerde bu ilişki görülmedi [43]. Başka bir pediatrik MS vaka-kontrol çalışmasında, obezite, hem kadın hem de erkek çocuklarda erken başlangıç yaşı riski ile ilişkilendirildi [44]. Obezite menarji ve dolayısıyla MS başlangıç yaşını küçük yaşlara çekmektedir. Yağ dokusunda adipokin sentezi olur ve bu inflamasyonu indükleyerek MS patogenezine katkıda bulunabilir [45].

Gıda anketleri ile yapılan günlük tuz alım değerleri ile PBMS arasında güçlü bir ilişki görüldü [46]. Başka bir çalışmada azalmış demir alımı ile PBMS arasında korelasyon olduğunu saptadı ancak benzer korelasyon yağ, lif ve protein gibi diğer besinlerle bulunamadı [47].

Bağırsak florası ile PBMS ilişkisi hakkında araştırmalar gittikçe artmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmalar, MS'li çocuklarda hasta olmayan çocuklara göre, bağırsak mikrobiyotasında “proinflamatuvar” bir ortamı düşündüren farklılıklar bulunduğuna dikkati çekmiştir [48]. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyota bileşimindeki belli bakterilerin olması ya da olmaması atak sıklığındaki değişkenlikle ilişkilendirilmiştir[49].

Pediatrik başlangıçlı MS hastalarının anneleri üzerinde yapılan bir araştırmada, hamilelik sırasında annenin diyabet ya da preeklampsi dışında hastalığı (enfeksiyon..vb) PBMS riskinde 2.3 kat artışa neden olduğu bildirildi. Aynı çalışmada sezaryen ile doğanlarda MS riskinin normal yolla doğanlara göre yaklaşık %60 kadar az saptanması dikkat çekicidir [50]. Fark yaratan değişkenlerin düzenlendiği bir modelde ise anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ), hamilelik sırasında sigara dumanına maruz kalma ve emzirmenin, PBMS olma riskinde artışa yol açmadığı ancak buna karşın hamilelik sırasında babanın mesleğinin tarım ile ilgili olması veya evde pestisitlere ve ev kimyasallarına maruz kalma PBMS olma riskinde artmayla ilişkilendirildi [51].

Otoimmünitenin tetiklediği alerji hastalıklarının MS açısından risk faktörü olup olmayacağı ile ilgili yapılan çalışmada alerji ile PBMS arasında bir ilişki gözlenmemesine rağmen gıda alerjisi olan PBMS hastalarının allerjisi olmayanlara göre atak sayılarının daha az olduğu gözlemlendi [52].

2.3 GENETİK

Bir risk faktörü olarak genetik geçiş hakkındaki bilgilerimizin çoğu yetişkin MS hastalarında yapılan çalışmalardan gelmektedir. Aile çalışmalarında, MS'li kişilerin akrabalarında gözlemlenen MS oranının genel popülasyondaki MS oranını aştığı görülmektedir [53]. Tek yumurta ikizlerinin birinde MS olması halinde diğerinde risk %38 artarken, bu oran çift yumurta ikizlerinde %3-5 olarak bulunmuştur. MS olma riski aynı zamanda MS'in başlangıç yaşı ile de ilişkilidir, MS hastalığı erken başlangıçlı olan hastanın kardeşlerinde MS olma riski beş kat daha fazladır [54].

PBMS ile ilgili yakın zamanda yapılan bir uluslararası çalışma, etkilenen çocukların sadece %8'inin ailesinde MS öyküsü olduğunu bildirdi [55]. Ancak aile bireylerinin hala MS olma açısından için risk altında olduğu ve bir kısmının gelecekte MS geliştirmeye devam edebileceği belirtildi.

PBMS için diğer olası genetik mekanizmaları tetikleyen çevresel ya da epigenetik faktörlerdir, yani gen-gen ya da gen-çevre etkileşimidir.

PBMS'deki risk genlerinden 57 tanesinin genel genetik risk skoru ile ilgili ilk çalışma, yetişkinlerde ve çocuklarda karşılaştırılabilir risk skorları ortaya çıkardı. Bu risk genleri hem çocukluk hem de erişkin başlangıçlı MS gruplarında, popülasyon temelli kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek puanlara sahipti. Birçok çalışma, PBMS hastalarında sağlıklı kontrollere veya monofazik demiyelinizan ataklı bireylere kıyasla HLA DRB1 * 1501 allelinin önemli oluşunu gösterdi [56]. HLA-DRB1 risk allelinin Avrupalı olmayanlarda daha az sıklıkta görüldüğü için bu popülasyonda MS olma riskinin daha az olduğu ileri sürülmektedir. PBMS vaka-kontrol çalışmasında HLA-DRB1 * 15'in MS üzerinde olumsuz etkisinin HSV immunglobulin G (IgG) pozitifliği ile zayıflatılabileceği gösterildi [31].

Bir çok gözlemsel çalışma, Afrika kökenli Amerikalı hasta grubunda MS riskinin fazla olduğunu gösterdi [57–59].

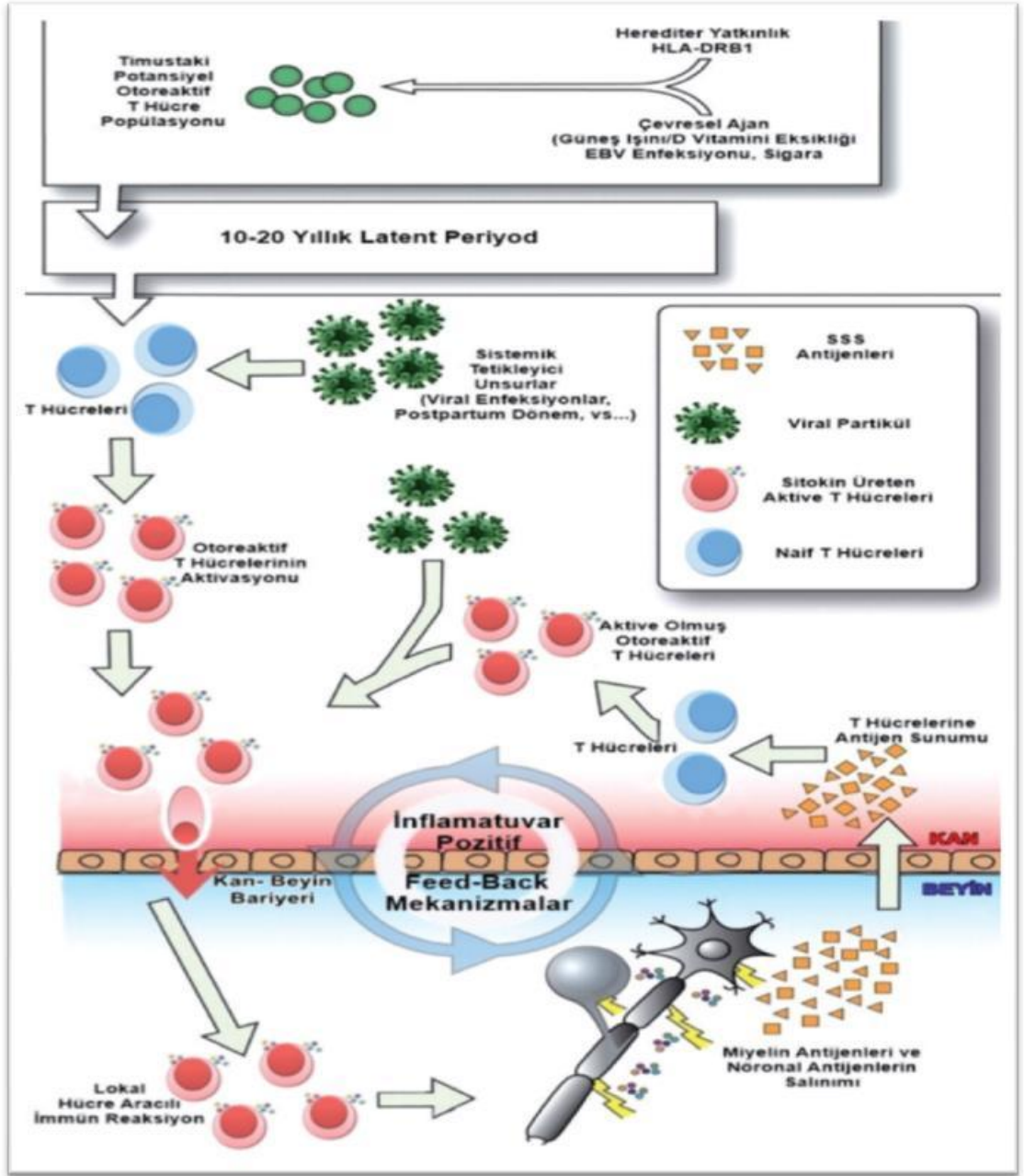
2.4 İMMUNPATOGENEZ

Yetişkin başlangıçlı MS'de, MS patolojisinin ayırt edici özelliği, tarihsel olarak, ak maddede demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile ilişkili perivasküler inflamatuvar lezyon olmuştur [60,61].

Erişkin başlangıçlı MS'deki immün yanıt çalışmaları ve ayrıca immün yanıtın çeşitli yönlerini hedefleyen terapötik denemelerden alınan dersler ve hayvan modellerinden elde edilen veriler ışığında immün patofizyolojik olarak basitleştirilmiş bir MS modeli oluşturulmuştur. İlk adımın, uyarıcı bir antijene yanıt olarak CD4 + T hücrelerinin periferal aktivasyonu olduğuna inanılmaktadır [62–64]. T hücrelerinin bu MSS antijenlerine karşı nasıl otoreaktif hale geldiği bilinmemektedir ancak muhtemel çevresel bir ajanın komşu aktivasyon ya da moleküler benzerlik yolu ile T hücrelerini aktive ettiği düşünülmektedir. Daha sonra, aktive edilmiş T hücrelerinin MSS'de yapışma, kemoatraksiyon ve aktif infiltrasyon adımlarını içeren kan-beyin bariyerinden (KBB) transmigrasyonu, MSS içindeki infiltre hücrelerin yeniden aktivasyonuna yol açar ve bu durum perivasküler inflamasyona katkıda bulunur. İnflamasyonun yayılmasıyla diğer MSS antijenleri (miyelin bazik protein=MPB, miyelin oligodendrosit glikoproteini=MOG gibi) de çevreye yayılır ve "epitop yayılması" olarak adlandırılan bu antijenlere spesifitesi olan T hücrelerinin toplanmasına neden olabilir. Sağlıklı kontroller, miyelin peptitlerine T hücre yanıtları gösterirken, MS hastalarında miyelin reaktif T hücreleri, hafıza fenotipine sahip olarak farklılık gösterdiğinden, bir hafıza T hücresi tepkisinin oluşumu ve kalıcılığının MS için çok önemli olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [65].

Yetişkin MS çalışmalarında, sitokin tepkilerinin hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde düzensiz olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Antijenle uyarılan T hücreleri efektör CD4+ ve CD8+ T hücrelerine ve hafıza T hücrelerine dönüşür. CD4+ hücrelerinin immün sistemde makrofaj fonksiyonunu regüle eder, B hücrelerinin antikor oluşturmaya yardımcı olur, otoimmunitiyi kontrol edebilmek için immün yanıtları düzenler [64]. Antijenle uyarılan CD4+ hücreler T helper 1 (Th1), T helper 2(Th2), T helper 17 (Th17) ve inductable T regülatör (iTreg)

hücrelere farklılaşır. Th1 ve Th17 proinflamatuvar, Th2 ise antienflamatuar sitokinler üretirler [66,67]. Th1 ve Th2 arasındaki dengede bir düzensizlik uzun süredir MS immünopatogenezinde rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar, kontrollere kıyasla MS olan yetişkin hastalarda ex vivo yeniden uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden, Th1 sitokini, interferon gama üretiminin arttığını göstermiştir. Klinik ataklar, in vitro interferon gama (IFN gama) üretiminin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [68].



Şekil 1: MS patofizyolojisi [64] [M. Fatih Yetkin izni ile]

Th17 hücreleri, farklı bir efektör T hücreleri soyunu temsil eder. Makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen interlökin (IL) 23, proinflamatuvar sitokinler IL17A ve IL 17F'yi sentezleyen Th17 hücrelerinin genişlemesi için kritiktir [64]. İlginç bir şekilde, Th17'nin Th1 oranının, MSS inflamasyonunun kritik bir belirleyicisi olduğu görülmektedir ve yüksek Th17 - Th1 oranları, beyin parankimindeki T hücre infiltrasyonu ve inflamasyon ile ilişkilidir [69]. MS'de, lezyonlar içinde ve hastaların BOS ve kanında artmış IL17 transkriptleri rapor edilmiştir. MS hastalarının BOS'unda Th17 hücrelerinin sıklığı hastalığın klinik remisyon evrelerine kıyasla klinik alevlenmeler sırasında daha yüksek saptanmıştır [70–72]. Son immünolojik veriler, Th17 hücrelerinin KBB ile etkileşimde ve KBB'yi aşmada özellikle ustalaştığını göstermektedir [73].

MS, T hücre hastalığı olarak bilinse de B hücrelerinin de patogeneze rolü bulunmaktadır [74–76]. MS hastalarında BOS'larında OKB pozitifliğinin olması, ataklarla seyreden MS'de anti-CD 20 monoklonal antikor tedavisinin etkin bir yöntem olması B hücrelerinin immünpatogeneze rolünü göstermektedir.

Multipl sklerozda sekonder progresyon için sonradan devreye giren aktif mikrogliya ve astrositlerin başlattığı nörodejeneratif süreçler sorumlu tutulmaktadır [74]. PBMS sırasında miyelin yönelimli T hücresi yanıtlarının değerlendirilmesinin, insan MSS demiyelinizasyon spektrumundaki en erken olaylara ilişkin bilgi, rasyonel terapötik hedefler ve belki de hastalığın önlenmesine yönelik yaklaşımlar sağlayabileceği olasılığına büyük ilgi vardır.

Ergenlikte başlayan timüs bezinin involüsyonuna sekonder yetişkinlerde dolaşımdaki T hücrelerinde azalma, naif T hücrelerinin hafıza T hücrelerine oranının yaşla birlikte azalması, T hücrelerinin antijene karşı verdiği yanıtın azalması yaşlanma modellerinde ve insanlarda iyi tanımlanmıştır ve bütün bunlar PBMS ile erişkin başlangıçlı MS arasındaki immünpatogenezin farklılığı dolayısıyla kliniğin de farklı olmasında rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir [61].

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

Pediyatrik başlangıçlı MS tipik olarak kuvvetsizlik, uyuşma gibi fokal semptomlar ile kendini gösterir. Görme kaybı (optik nörit) ve dengesizlik sık görülen şikayetlerdir [77,78]. Genel olarak, çocuk hastalar, erişkin başlangıçlı MS hastaları gibi fokal ya da multifokal nörolojik bulgularla başvurur ancak bu bulguların bazılarında yaş ile ilişkili dikkat çekici özellikler ortaya çıkmaktadır.

Ataksi ve beyin sapı sendromları, ergen ve genç MS hastalarında en sık başlangıç bulgusu olmakla beraber 10 yaşın altındaki çocuklarda özellikle belirgindir [79]. Optik nörit (ON), ergenlerde küçük çocuklara göre daha yaygın bir tablo gibi görünmektedir [80] ve özellikle Japonya'dan bildirilen PBMS vakalarında belirgindir [81]. Ensefalopati, ateş, nöbetler ve multifokal başlangıç, erişkin başlangıçlı MS hastalarına göre PBMS hastalarında nadir de olsa görülebilmektedir [79] (Tablo1).

MS'li çocuklar ayrıca ataklarla ortaya çıkabilen ya da hastalık seyrinde ortaya çıkan kronik yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomları yaşayabilir [82]. Bilişsel yetersizlikler, ataklar bağlamında veya kronik olarak ortaya çıkabilir.

Pediyatrik başlangıçlı MS vakaları %98 oranında ataklı yineleyici (relapsing remitting=RRMS) bir seyir izler ve ilk ile ikinci demiyelinizan atak arasındaki süre erişkinlerle karşılaştırıldığında daha kısadır ve atak oranı ve şiddeti daha fazladır. Çalışmalar bu durumun 5 yıldan fazla sürdüğünü göstermektedir [83]. Atak sonrası sekel çocuklarda çok daha az yaklaşık %10 civarında görülür, özellikle hastalığın seyrinin erken dönemlerinde sekelsiz iyileşme ile düzeldikleri ileri sürülmektedir [84]. Primer progresif MS (PPMS) erişkin başlangıçlı hastalarda yaklaşık %15 olarak bildirilse de PBMS hastalarında arasında bu oran %2'den azdır [85]. Bu nedenle çocuklarda progresif seyirli klinik tabloda mitokondriyal, neoplastik ya da nörodejeneratif bozukluk gibi alternatif başka bir tanı aranması önerilmektedir.

Pediyatrik başlangıçlı MS hastalarının engellilik düzeylerine ulaşması daha uzun sürer, ancak hastalık başlangıcında daha genç oldukları için yetişkinlerden 7 ila

12 yaş daha genç engelliliğe ulaşırlar. Avrupa Veri Tabanındaki MS hastaları 1967'den 1997'ye kadar kaydedildi ve 2003'e kadar takip edildi. 16 yaşından önce hastalığı başlayan toplam 394 hasta incelendi ve genişletilmiş engellilik durumu ölçeğine (EDSS) ulaşma süresi 4 puan (sınırlı yürüme yeteneği= 500 metre yardımsız) 20 yıl iken, yetişkin başlangıçlı hastalar için aynı EDSS skoruna kadar geçen süre 8 yıldır [86]. Bu noktadan sonra, ilerleme oranları yetişkinler ve PBMS arasında benzerdir. Erken dönemde başlanan güçlü immünsüpresan ilaçları içeren modern tedavi seçeneklerinin gelecekte prognozu iyileştirmeye yardımcı olabileceği umulmaktadır. Pediatrik hastalarda kötü prognoz için risk faktörleri arasında ataklar arasında daha kısa süre (<1 yıl), ilk ataktan sonra kısmi iyileşme ve ilk atakta beyin sapı tutulumu bulunur [86].

Tablo 1: PBMS ve erişkin başlangıçlı MS klinik özellikler [86] Langille ve ark, 2019 Türkçeleştirilmiştir

	PBMS		
	Prepubertal	Postpubertal	Erişkin başlangıçlı MS
Cinsiyet	Kadın/Erkek:1	Kadın>Erkek	Kadın>Erkek
Klinik semptomlar	Multifokal semptomlar daha yaygın, nöbetler, beyin sapı semptomları daha fazla	Monofokal semptomlar daha yaygın, beyin sapı semptomları daha fazla	Tipik MS prezentasyonu unilateral ON, fokal supratentoryal semptomlar, beyin sapı ya da serebellar semptomlar veya kısmi myelopati
Ataklar	Daha ciddi ataklar Hastalığın erken dönemlerinde atak sayısı daha fazla		Atak sonrasında iyileşme potansiyeli daha düşük
Özürlülük	Özürlülük süresi uzun ancak erişkinlere göre daha genç yaşta		EDSS 4 düzeyinden sonra PBMS ile erişkin başlangıçlı MS'te progresyon benzer
MS alt tipi	%98 RRMS		%85 RRMS, %15 PPMS

Pediyatrik MS hastalarında bilişsel etkilenmeler önemli ve oldukça yaygındır, hastaların üçte birinde görülmektedir [87]. Radyolojik görüntüleme beyin atrofi ile bilişsel yetersizlikler arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Düşük IQ puanları, hastalığın küçük yaşlarda başlaması ile ilişkilidir. Uzunlamasına bir PBMS çalışmasında, bilişsel düşüş hastaların %25'inde 1 yılda ve %75'inde 2 yıl sonra olmuştur [88].

2.6 TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Radyolojik görüntüleme, BOS, uyandırılmış potansiyeller ve laboratuvar tetkikleri klinik bulgularla birlikte tanıya yardımcı olan yöntemlerdir.

2.6.1 RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Manyetik rezonans görüntüleme, MS'in erken teşhisi, ayırıcı tanısı izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için en önemli araçtır. Hem 1.5 T hem de 3T MRG, MS'nin erken teşhisinde benzer bir orana sahiptir. Bununla birlikte, 3T MRG'nin, kortikal ve gadolinyum tutan lezyonlar için daha yüksek bir lezyon tespit oranı sunduğu görülmüştür [89].

Pediyatrik başlangıçlı MS'deki beyin lezyonları eşlik eden ödem nedeniyle erişkin MS lezyonlarında daha büyük görünürler [90].

Periventriküler lezyonlar, korpus kallozumu içeren aralarında beyaz madde olmaksızın lateral ventriküllere bitişik T2-hiperintens serebral beyaz cevher lezyonlarıdır [91]. FLAIR sekansı, bu lezyonların tespiti için gereklidir. Periventriküler lezyonlar MS'li çocukların % 86'sında ve monofazik akut demyelinizan sendromlu (ADS) hastalarının % 28'inde mevcuttur [90,92,93].

Jukstakortikal lezyonlar, kortekse bitişik olan ve ondan beyaz cevherle ayrılmayan T2-hiperintens serebral beyaz cevher lezyonlarıdır [94]. FLAIR dizileri, onları tanımlamak için en avantajlı olanlardır. Karakteristik olarak U liflerini de içine alan jukstakortikal lezyonlar MS'i düşündüren lezyonlardır [95].

İnfratentoryal lezyonlar serebellumda, serebellar pedinküllerde veya beyin sapında T2-hiperintens lezyonlardır. T2 ağırlıklı sekanslar en yüksek tanısal değere sahiptir [85]. Posterior fossa lezyonları, yetişkin başlangıçlı MS ile karşılaştırıldığında çocuklarda neredeyse % 25 daha siktir [91]. Pediatrik popülasyonu analiz ederken, beyin sapı lezyonları MS'nin % 61'inde ve monofazik ADS'nin % 34'ünde mevcuttur [90,96,97].

Spinal kord lezyonları, T2 ağırlıklı short tau inversion recovery (STIR) sekansı veya iki düzlemde T2 sekanslarda görülen servikal, torasik veya lomber bölgedeki spinal korddaki hiperintens lezyonlardır [98,99]. Lezyonların sınırları belirgindir ve tipik olarak servikal bölgede bulunurlar ve iki vertebra kadar uzanırlar. Daha seyrek olarak plaklar, spinal kordun alt bölümlerinde de gelişebilir. İntramedüller lezyonlar daha seyrek gözlenir. Aktif spinal kord lezyonları, postgadolinyum T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu ile görülebilir.

Tümefaktif lezyonlar 2 cm'den büyük, genellikle tek, kitle etkisi ve ödemi olan ve tümöral bir lezyonu taklit eden lezyonlardır [100]. Tümefaktif lezyonların küresel insidansı 100.000'de yaklaşık 0.3 vaka olarak tahmin edilmektedir ve PBMS'de çok daha az sıklıkta görülmektedir [100,101]. En sık yerleşim yerleri supratentoryaldır ve ayrıca korpus kallozum, beyin sapı ve omurilikte de tanımlanmıştır. MS'de tanımlanan diğer lezyonlarla karşılaştırıldığında, benzer MR özellikleri gösterdikleri görülmektedir [102].

Kontrast tutmayan T1 hipointens lezyonlar (yani kara delikler) kronik süreci gösterir ve şiddetli demiyelinizasyon veya aksonal kaybın sonucudur [103]. Akut MSS demiyelinasyonu olan çocuklarda, başlangıçta bir veya daha fazla T1 hipointens lezyon varlığı, % 95 duyarlılık ve % 88 özgüllük ile MS'nin daha güçlü prediktörüdür [91].

Çocuklar, yetişkin başlangıçlı MS'den daha yüksek bir inflamatuvar radyolojik görünüm sunar. MS'li pediatrik hastaların % 70 kadarı, başlangıçtaki MRG taramalarında kontrast tutan lezyonlara sahiptir. Bu lezyonlar klinik olaydan sonra ortalama iki hafta süresince görülmeye devam eder. Kontrast oluşturan lezyonlar üç

aydan fazla sürerse alternatif tanı düşünülmelidir. Öte yandan, monofazik ADS'si olan çocukların sadece % 10 kadarında kontrastlanan lezyonlar mevcuttur [91].

Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTI) metodunun geliştirilmesi ve MS araştırmalarında kullanılmaya başlanması ile hastalık seyrinde ve patogeneğinde aksonal yıkım sürecinin önemi anlaşılmıştır [104]. MR spektroskopi (MRS) ve MTI ile yapılan çalışmalar MRG ile normal görünen ak maddede de hastalık sürecinin aktif olarak süregeldiğini göstermiştir. Hastalığın erken dönemlerinde görülen kontrast tutan lezyonların, inflamasyonun ve relapsların ön planda olduğu zaman içinde kontrast tutulumu ve inflamasyonun yerini geç dönemlerde aksonal yıkımın ve atrofinin aldığı da MR çalışmalarında gösterilmiştir.

2.6.2 BOS İNCELEMELERİ

Beyin omurilik sıvısı analizi (BOS), MS teşhisinin konulmasında da değerlidir. Hasta ateş veya ensefalopati ile başvurursa ensefalit ayırıcı tanısı açısından enfeksiyöz patolojileri dışlamak önem kazanır. Ayrıca MRG'da leptomeningeal kontrastlanma ya da tümefaktif lezyon tespiti durumunda olası maligniteyi dışlamak için sitolojik analiz de düşünülebilir.

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda, da oligoklonal bantlar (OKB) ve IgG indeksi, MS hastalığında yükselebilir. ADS ile başvuran 136 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada hafif BOS pleositozu (BOS lökosit sayımı >5 hücre/ml) hastaların %66'sında gözlenmiştir ve hiçbir hastada 60 hücre/ml'den daha fazla saptanmamıştır [105]. Ayrıca bu çalışmada çocukların %92'sinde OKB pozitifliği tespit edilmiştir. Tersine ADEM'li çocukların sadece %5-30'unda OKB pozitifliği saptanmıştır [79,106]. OKB varlığı tek başına MS tanısını desteklemez ya da yokluğu MS tanısını dışlamaz.

Kızamık, kızamıkçık ve varisella zoster virüsüne (VZV) karşı polispesifik, intratekal humoral bir bağışıklık tepkisi olan MRZ reaksiyonu (MRZR), MS'li hastaların çoğunda (%70) mevcuttur ancak nörosarkoidozda (%9), otoimmün ensefalitte (%11) ve ADEM'de (%0) çok daha az sıklıkta bulunur. Yapılan bir çalışmada MRZR'nin MS için özgüllüğü %92 olarak bulunmuştur [107].

2.6.3 UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER

Uyandırılmış potansiyeller (UP), optik sinir, beyin sapı veya somatosensoryel yollardaki işlevin fizyolojik ölçümleridir ve fiziksel muayenenin bir uzantısı olarak görülmelidir. Çeşitli UP bileşenlerinin ayrı ayrı bileşenleri, ya yokluklarında ya da uyarının başlangıcından itibaren tepe gecikmelerindeki bir uzama nedeniyle anormal olabilir. Bu tepe gecikmesinin uzamaları demiyelinizan lezyonların karakteristik bulgusudur ve genel durumu kötü olan ya da çok küçük çocuklarda lokalizasyonu teyit etmede ya da ilk atağı tam olarak gösterilememiş hastalarda özellikle değerlidir. Vizüel UP optik nöriti olan çocukların %95'inde anormaldir ancak, tüm pediatrik MS hastalarının %60'ında patolojiktir ki, bu durum subklinik optik sinir tutulumunu gösterir [78]. Beyin sapı ve somatosensoryel UP'ler, beyin sapı semptomları olan çocukların %76'sında ve hiçbir beyin sapı semptomunun klinik olarak belirgin olmadığı çocuklarda %40'ında anormaldir. Duyusal şikayetleri olan çocukların %59'unda ve PBMS hastalarının %48'inde duyu bozukluk olmasa bile somatosensoryel UP'ler gecikmektedir [78].

2.6.4 LABORATUVAR İNCELEMELERİ

MS tanısında veya ayırıcı tanısında yapılması gereken laboratuvar incelemeleri; kan sayımı, sedimentasyon, C-reaktif protein, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikor, anti-ekstrabl nükleer antijen profili (ENA), antikardiyolipin antikorlar, sifiliz serolojisidir [108].

2.7 TANI KRİTERLERİ

Multipl skleroz tanısı, ateş veya enfeksiyon yokluğunda en az 24 saat süren bir MSS inflamatuvar demiyelinizan atağını yansıtan muayene veya görüntüleme üzerindeki en az bir klinik atak ve objektif bulgulara dayanır. PBMS tanı kriterleri, klinik, radyoloji ve laboratuvar kanıtları ışığı altında zaman içinde değişikliğe uğramıştır. PBMS için ilk resmi tanı kılavuzu 2007 yılında Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubu (IPMSSG) tarafından yayınlanmıştır. Bu kriterler özellikle PBMS, ADEM,

rekürrent ADEM, multifazik ADEM, NMO ve KİS için belirlenmiştir [109]. Kılavuz, bunların genel tanımlar olduğunu ve bazı durumlarda MS ile diğer edinilmiş demiyelinizan sendromlar arasında örtüşen semptomları ayırt etmenin zor olabileceğini belirtmiştir.

Daha sonra IPMSSG Uluslararası MS Tanı Panelindeki 2010 McDonald kriterlerine göre yenilenmiş bir tanım önermiştir. Bu tanıma göre eğer başlangıç MRG'si zamanda (dissemination in time: DIT) ve mekanda (dissemination in space: DIS) yayılımı karşılıyor ise ilk atakta MS tanısı konulabilirdi. 2010 McDonald kriterleri PBMS hastalarında değerlendirilmiş ve 11 yaşından büyük çocuklar için yüksek duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değere (PPV,% 76) sahip olduğu bulunmuştur [110]. Bununla birlikte ADEM benzeri bir kliniği olmayan daha küçük çocuklarda, PPV sadece % 55 olarak saptanmıştır. Bu nedenle küçük çocuklarda bu kriterler kullanılırken dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca, bu kriterler ADEM benzeri kliniği olan hastalar için uygun değildir.

Uluslararası MS Tanısı Paneli 2017'de 2010 McDonald kriterlerinde revizyonlar yaptı [111,112]. Değişiklikler DIS/DIT için hem semptomatik hem de asemptomatik lezyonların kabul edilmesini içermektedir. Optik nöriti olan bir hastanın optik sinirindeki lezyon hariç tutulmuştur ancak MRG'daki kortikal lezyonlar DIS kriterlerine eklenmiştir. Daha öncesinde BOS'a özgü oligoklonal bant varlığı tek başına DIT kriterini karşılamaz iken şimdi kontrast tutan ve tutmayan lezyonlar ya da MSS'nin başka bir bölgesinde klinik ataksızın DIT kriterini karşılamaktadır. Revize edilen kriterler kanıtlanmış klinik atakların sayısına bağlı olarak bu atakların MRG ya da BOS'a özgü oligoklonal bantlarla test edilmesini gerektirmektedir [86,110] (Tablo 2 ve 3).

2017 McDonald kriterlerini değerlendirmek ve 2010 McDonald kriterleri ile karşılaştırmak için ADS'li 324 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 2017 kriterleri ilk atakta çocuklarda MS tanısı koymada iyi bir performans göstermiştir. DIT oluşturmak için OKB varlığı ADS ile başvuran hastalarda MS tanısı konulan hasta sayısını artırmıştır. Ancak 2010 kriterlerinde olduğu gibi 2017 kriterlerinde de 11 yaşın altında daha düşük PPV oranı bulunmuştur. Buna ek olarak çalışma sonucunda 2017 kriterlerinin ADEM benzeri durumlarda uygulanmaması, bu

hastalarda MS tanısı konulacak ise en az bir adet ADEM'e benzemeyen atak ve MRG'da klinik olarak sessiz lezyonların oluşması gerektiği önerilmiştir [113].

Tablo 2: Mc Donald kriterilerindeki DIS ve DIT tanımlaması, 2017 revizyonları koyu renkle belirtilmiştir. * Semptomatik optik nörit hastasında optik sinir lezyonu hariç bırakılmıştır. Langille ve ark, 2019 Türkçeleştirilmiştir

DIS	DIT
<p>Aşağıdaki bölgelerin en az 2 sinde bir adet T2 lezyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventriküler • Infratentoryal • Spinal kord • Jukstakortikal • Kortikal 	<ul style="list-style-type: none"> • Asemptomatik yada semptomatik* lezyonlar, kontrast tutan lezyonlar ve kontrast tutmayan lezyonlar YADA • Takip MRG'larda yeni T2 ya da kontrast tutan lezyon YADA • OKB pozitifliği YADA • Yeni bir atak gelişimini bekle

Tablo 3: Mc Donald tam kriterleri (Hastanın tipik MS kliniği ile başvurduğunu kabul eder). 2017 revizyonları koyu renkle işaretlenmiştir. Langille ve ark, 2019 Türkçeleştirilmiştir

Klinik prezentasyon	MS tanısı için gereken ek kanıtlar
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 klinik atak ve > 2 lezyon objektif klinik kanıtı • ≥ 2 atak, 1 lezyonun objektif klinik kanıtı ile birlikte farklı lokalizasyonda önceki atağın zamansal kanıtı 	<p>Kanıtı gerek yok, DIS ve DIT mevcut.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 atak ve 1 lezyonun objektif klinik kanıtı 	<p>DIT karşılanmakta, DIS için</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord ya da kortikal semptomatik ya da asemptomatik lezyon • İkinci atağı bekle

<ul style="list-style-type: none"> • Tek atak ve >2 lezyonun objektif klinik kanıtı 	DIS karşılanmakta, DIT için <ul style="list-style-type: none"> • Kontrast tutan ve tutmayan semptomatik ya da asemptomatik tipik MS lezyonları YADA • Takip eden görüntülemelerde yeni T2 lezyon ya da kontrast tutan lezyon YADA • OKB pozitifliği YADA • Sonraki klinik atağı bekle
<ul style="list-style-type: none"> • Tek atak ve tek lezyonun objektif klinik kanıtı 	DIT için <ul style="list-style-type: none"> • Kontrast tutan ve tutmayan semptomatik ya da asemptomatik tipik MS lezyonları YADA • Takip eden görüntülemelerde yeni T2 lezyon ya da kontrast tutan lezyon YADA • OKB pozitifliği YADA • Sonraki klinik atağı bekle DIS için <ul style="list-style-type: none"> • Periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord ya da kortikal semptomatik ya da asemptomatik lezyon • İkinci atağı bekle

2.8 AYIRICI TANI

2.8.1 ÇOCUKLUK ÇAĞININ DİĞER DEMYELİNİZAN DURUMLARI

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tipik olarak multifokal nörolojik defisitler ve ensefalopati ile karakterize monofazik demiyelinizan bir durumdur. ADEM her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, küçük çocuklarda daha yaygındır ve ortalama başvuru yaşı 5 ila 8'dir [114]. Nadiren ADEM rekürrens gösteren multifazik formda olabilir ancak bu durumda olası diğer tanılar mutlaka gözden geçirilmelidir. 2007 yılında belirlenen tanı kriterleri 2013 yılında yeniden revize edildi [109] (Tablo 4).

Tablo 4: IPMSSG ADEM tanı kriterleri

IPMSSG 2013 revizyonuna göre ADEM tanı kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• MSS’de inflamatuvar sebepli ilk demiyelinizan multifokal klinik atak• Ensefalopati tablosu ateş ile açıklanamamalı• Atak sırasında beyin MRG’da demiyelinizan bulgular görülmeli• Takiplerde yeni klinik ve MRG’larda yeni lezyon olmamalı

Multifazik ADEM, ADEM ile uyumlu iki atak olarak tanımlanır ve iki atağın arasında 3 ay olmalıdır, ancak takibinde başka bir atak olması beklenmez. İkinci ataktan sonra olan tekrarlayan ataklar ADEM ile uyumlu kabul edilmez ve kronik, tekrarlayıcı bir hastalığın göstergesi olarak kabul edilir [109].

Tablo 5: PBMS, erişkin başlangıçlı MS ve ADEM arasındaki radyolojik farklılıklar [86] Langille ve ark, 2019 Türkçeleştirilmiştir

PBMS	Erişkin başlangıçlı MS	ADEM
<ul style="list-style-type: none">• Özellikle küçük çocuklar erişkinlere göre daha büyük ve diffüz lezyonlara sahiptir• İnfratentoryal lezyon olma ihtimali daha fazladır	<ul style="list-style-type: none">• Periventriküler lezyonlar• MRG’da T1’de hipointens lezyonlar (Black holes)• İyi sınırlı lezyonlar• Asimetrik lezyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Diffüz, bulutsu, sınırları belirgin olmayan lezyonlar• Asimetrik olabilir• Bazal ganglia ve talamus tutulumu olabilir• Periventriküler bölgeyi koruma eğiliminde olurlar

Radyolojik izole sendrom (RİS) son 10 yılda tanımlanmıştır ve klinik olarak asemptomatik olup, herhangi başka bir sebeple (baş ağrısı, kafa travması) çekilen MRG’larda MS’te görülen ovoid ve iyi sınırlı lezyonların görüldüğü hasta grubunu tanımlar [115,116]. RİS önce erişkinlerde tanımlanmıştır, daha sonra Makhani ve ark. takip görüntülemeleri ile birlikte bir RİS pediatrik kohortu bildirmişlerdir [117]. Bu hastaların takibinde %42’si ilk MRG’larını takiben 2 yıl içinde klinik atak

geçirmişler, %61 hastada ise görüntülemelerde yeni demiyelinizan lezyonlar saptanmıştır.

Bu hastalarda atak geçirme ihtimali medulla spinaliste lezyonu olan ve OKB pozitifliği olarak grupta yüksek bulunmuştur [118].

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD), MSS'yi ve özellikle de optik siniri ve medulla spinalisi ya da omuriliği etkileyen kronik, tekrarlayan, otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. 2004 yılında NMO için oldukça spesifik olan aquaporin-4 su kanalına karşı antikor tanımlanmıştır. Pediatrik başlangıç, tüm NMOSD vakalarının sadece %3 ila %5'ini oluşturur [119]. Pediatrik hastalar unilateral ya da bilateral optik nörit, uzun segment transvers myelit ya da beyin sapı (area postrema) semptomları ile başvurabilir. Nadiren çocuklarda ADEM ile karıştırılabilen multifokal defisitler ve ensefalopati de görülebilir. NMOSD'nin erken tanısı önemlidir çünkü tedavisi MS'den farklıdır ve atak sonrası sekelli iyileşme ihtimali yüksektir [120].

Anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorları, monofazik ADEM'li küçük çocuklar ve tekrarlayan optik nöritli daha büyük çocuklar, transvers myelit, edinilmiş demiyelinizan sendromlu (ADS) bazı hastalarda ve antikor negatif NMOSD hastalarının bazılarında mevcuttur. MOG, MSS sinirlerinin miyelinleşmesinde rolü olan bir glikoproteindir [121,122]. Çocukların anti-MOG pozitif olma olasılığı, aynı tanıya sahip yetişkinlere göre daha yüksektir [123–125]. Çocuklarda yüksek titreli anti-MOG pozitifliğinin rekürren optik nörit ve NMOSD ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Nadir olmakla birlikte ilk atakta MS tanı kriterlerini karşılayan çocuklarda da anti-MOG pozitifliği saptanan hastalar mevcuttur. Antikor pozitif çocuklar genellikle yüksek doz steroide iyi cevap verirler ancak ideal tedavi stratejileri halen tartışmalıdır [126].

2.8.2 TANIDA KARIŞABİLECEK DİĞER DURUMLAR

Neoplastik ve enfeksiyöz etiyolojiler her zaman yetişkinlere benzer şekilde ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Büyük, tümefaktif MS lezyonlarının neoplazmadan ayırt edilmesi zor olabilir ve bazen doğru teşhisi koymak için doku örnekleme gerekebilir.

Ek olarak, genetik ve metabolik hastalıklar, akut demiyelinizan bir olaya benzeyen klinik oluşturabilir. X'e bağlı adrenolökodistrofi ve metakromatik lökodistrofi gibi lökodistrofiler dahil olmak üzere kalıtsal beyaz cevher bozuklukları, MS'den daha yaygın ve simetrik beyaz cevher tutulumu ile ayırt edilebilir. Leber'in kalıtsal optik nöropatisi gibi mitokondriyal bozukluklar, kronik progresif eksternal oftalmoplejiye neden olabilir ve MS'de görülebilecek beyin sapı sendromları ile karışabilir.

Sistemik inflamatuvar vaskülopatiler ya da MSS izole vaskülopatiler, başağrısı ve multifokal nörolojik defisit ile kliniğe başvurabilir. Primer MSS vaskülit damar görüntülemelerinde ya da konvansiyonel anjiyografide görülemeyebilir ve tanıyı kesinleştirmek için beyin biyopsisi gerekebilir. Sarkoidoz, çocuklarda nadir olmakla birlikte, değişken belirtilere sahip olabilir ve MS ile karıştırılabilir. Kranial sinir tutulumu, özellikle fasyal sinir felci, leptomeningeal tutulum ve baziler menenjit ile kendini gösterebilir. Perihiler lenfadenopatiji değerlendirmek için akciğer görüntülemesi düşünülmelidir [127].

2.9 TEDAVİ

Pediyatrik MS tedavisi, atak tedavisi, uzun dönem tedavi ve semptomatik tedaviyi içerir. PBMS hastalarının tedavisi multidisipliner olmalı ve bu ekipte pediyatrik nörologlar, göz doktorları, psikologlar, fizyoterapistler ve gerekirse çocuk psikiyatristleri bulunmalıdır.

2.9.1 ATAK TEDAVİSİ

Merkezi sinir sisteminin akut demiyelinizasyon semptomlarının ilerlemesi tipik olarak birkaç gün ile birkaç hafta arasında tepe noktasına ulaşır. Ancak küçük çocuklarda daha ani bir başlangıç olabilir. Atak tedavisi özellikle fonksiyon kaybı ya da ciddi rahatsızlık verici semptomlar varsa uygulanır, işlevi bozmayan semptomlar için eğer radyolojik olarak da ciddi bir aktivite yoksa tedaviye gerek olmayabilir.

Akut MS ataklarının tedavisi için temel tedavi yüksek doz kortikosteroidlerdir ve akut ataklardan sonra fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırma

açısından yetişkin MS popülasyonunda kanıtları mevcuttur [127]. Bu tedavi genellikle intravenöz metilprednizolon (İVMP) olarak uygulanır (3–5 gün süreyle 20-30 mg/gün), semptomların azalarak devam ettiği durumlarda ardından ciddi ataklarda bazen de 2 ile 6 hafta içinde kademeli olarak azaltılması planlanan oral prednizolon başlanır. Kortikosteroidler ayrıca oral prednizon, metilprednizolon veya deksametazon olarak da verilebilir, ancak 30 mg / kg metilprednizolona eşdeğer dozlarda olmalıdır. Steroide yeterince cevap vermeyen ataklar için, özellikle ambulasyonu etkileyen ve/veya görme ile ilgili ciddi özürülük yaratabilecek semptomlarda plazmaferez tedavisi veya IVIG (2g/kg 2–5 güne bölünmüş olarak) uygulanabilir [127].

25-hidroksivitamin D3 (25-OH D3) seviyesi ADS ve PBMS'de değerlendirilmelidir çünkü atakları azaltmak için değiştirilebilir tek risk faktörlerinden biridir. Mowry ve ark. 12, PBMS hastası 110 kişiden oluşan kohortlarında, 25-OH D3 düzeyindeki her 10 ng / mL'lik artışın, sonraki atak oranlarında % 34'lük bir düşüşle ilişkili olduğunu bildirdiler [39].

2.9.2 UZUN DÖNEM TEDAVİ

PBMS'nin nadir olması, tanısal zorluklar, PBMS tedavisi için onaylanmış ilaçların yetersizliği ve pediatrik farmakokinetiğin çocukluk döneminde yetersiz bilinmesi nedeniyle, PBMS için tedavi yaklaşımları erişkin başlangıçlı MS tedavisinin aksine daha güvenli düşük etkili hastalık modifiye edici ajanların (Disease modifying drugs=DMD) kullanılması şeklindedir. Klinik olarak PBMS hastalarının atak sayılarının daha fazla olması ancak ataklardan sekelli iyileşme oranlarının daha düşük olması, sekonder progresyona girme sürelerinin daha uzun olması ancak erişkin başlangıçlı hastalara göre yine de daha erken progresyon göstermeleri, MRG lezyonlarının erişkinlere göre daha fazla olması gibi farklılıklar nedeniyle PBMS hastalarında hastalığın erken döneminde inflamasyonu bastırmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

MS tedavisinde iki terapötik yaklaşım vardır, biri eskalasyon ve diğeri indüksiyondur [128]. Eskalasyon yaklaşımı, daha güvenli, daha düşük etkinliğe sahip bir DMD ile başlamayı ve hastalık aktivitesi arttığında daha riskli, daha yüksek etkili

bir DMD'ye geçmeyi içerir. Bu yaklaşım, PBMS'ta daha yaygın olarak kabul edilmiştir. IPMSSG tarafından önerilen yüksek hastalık aktivitesi nüks oranının hiç azalmaması ya da artması veya tedavi öncesi dönemde tekrarlanan MRG'da yeni T2 ya da kontrast tutan lezyonların görülmesi, ya da 12 ay içinde ikiden fazla klinik ya da radyolojik nüks olarak tanımlanmıştır. İndüksiyon yaklaşımı yani erken dönemdeki oldukça etkili tedavi yaklaşımı, birinci basamak tedavi olarak daha yüksek etkinliğe sahip bir DMD'nin kullanılmasını içerir. Birçok çalışma, bu yaklaşımın hastalara daha iyi uzun vadeli sonuçlar sağlayabileceğini öne sürse de, pediatrik MS hastalarında daha etkili ilaçların endikasyonu olmaması nedeniyle kullanılan bir yaklaşım değildir. Bu durum erişkin başlangıçlı MS tedavisinde bile resmi olarak belirlenmemiştir.

2.9.2.1 İNJEKTABL TEDAVİLER

İnterferonlar(IFN) ve glatiramer asetat(GA), gözlemsel çalışmalardan ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı olarak PBMS'de yaygın olarak kullanılmaktadır [129]. IFN-beta 1a ve 1b (IFN β), anti-inflamatuar sitokin düzeylerini artırmayı, proinflamatuvar sitokinleri azaltmayı ve KBB'den lökosit göçünü değiştirmeyi içeren immünomodülatör etkilere sahiptir [130]. Randomize, plasebo kontrollü çalışmalar PBMS'de IFN β 'nin etkinliğini incelememiş olsa da, kohort çalışmaları IFN β 'nin çocuklarda iyi tolere edildiğini ve tedavi öncesi başlangıç ile karşılaştırıldığında azalmış bir nüks oranıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [129,131,132]. İki yıllık, prospektif, açık etiketli bir çalışmada, MS'li adölesanlarda IFN β -1b subkutanın güvenliğini ve etkililiği değerlendirildi ve gözlem süresi boyunca yaklaşık % 40 hastada klinik atak ve progresyon gözlenmedi. Pediatrik çalışmalarda bildirilen IFN β 'nin yan etkileri yetişkinlerde bildirilenlere benzer olarak en sık enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar (% 15-70) ve grip benzeri semptomlar (% 25-65) olmakla birlikte karaciğer enzimlerinde yükseklik (% 5-35), tiroid disfonksiyonu (% 1-10) ve kan sayımı anormallikleridir(% 1-39) [133].

Glatiramer asetat (GA), immunomodülatör ve nöroprotektif etkileri olan miyelinin sentetik bir kopolimeridir [134]. GA'nın pediatrik MS'de kullanımı kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ancak küçük gözlemsel çalışmalar GA tedavisinin erişkin popülasyona benzer olarak iyi tolere edildiğini göstermiştir, en sık görülen yan etkiler erişkin gruba benzer olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve

enjeksiyon sonrası görülen sistemik reaksiyonlardır. Bu çalışmalarda GA tedavisi sırasında atak oranı tedavi öncesi başlangıçtan daha düşük iken, çocukların en az %30-40'ının GA'dan alternatif bir ajana geçtiği rapor edilmiştir, buna en sık hastalığın alevlenmesi olarak neden olmuştur [132,135,136].

2.9.2.2 ORAL TEDAVİLER

-Fingolimod: Fingolimod, sfingozin 1-fosfat reseptörünün fonksiyonel antagonisti olarak davranır [137]. MS'teki primer etki mekanizmasının, lenf düğümlerinden lenfosit çıkışının inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülürken, aynı zamanda KBB modülasyonu, nöroprotektif etkiler ve remiyelinizasyon üzerindeki etkiler yoluyla terapötik etki gösterebilir. Fingolimod, PBMS'te bir Faz III denemesinin tamamlandığı ilk DMD dir ve 10-17 yaşları arasında RRMS'li çocukların tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (=Food and Drug Administration=FDA) tarafından onaylanan ilk DMD'dir. PARADİGMS çalışması, MS'li 215 çocuğu 2 yıla kadar (10-17 yaş arası) günde bir kez fingolimod veya interferon beta-1a (IFN β -1a, intramuskuler) randomize eden çift kör, çift sahte bir çalışmadır. Yıllık relaps oranı (ARR) fingolimod alan çocuklarda IFN β -1a ile karşılaştırıldığında %82 daha düşük olarak saptanmış ve fingolimod alan grupta 2 yılda relaps görülme oranı %85.7 idi (diğer grup %38.8) [138]. Yeni gelişen ya da büyüyen T2 lezyon, kontrast tutan lezyon sayısı ve özürülük artışı gibi ikincil sonuçların noktalarında da fingolimod alan hastalar IFN β -1a alan hasta grubuna göre üstündü. Pediatrik grupta fingolimod etkisi erişkinlerdeki etkisine benzer ya da daha üstün olarak gözlemlendi.

Özellikle, fingolimod kardiyak S1P reseptörlerini de etkileyebileceğinden, tedavi başlangıcında gelişebilecek bradikardi nedeniyle kardiyak izleme gereklidir. Genel olarak, fingolimod, PARADİGMS çalışmasında çocuklar tarafından iyi tolere edildi, yan etkiler nedeniyle fingolimod kesilme oranı sadece %4,7 idi. Bu çalışmada fingolimod grubunda önemli yan etkiler enfeksiyonlar (%3.7), karaciğer fonksiyon testlerinde artış (%3.7), lökopeni (% 14) ve birer agranülositoz vakası, üveit, ikinci derece atrioventriküler blok ve maküla ödemi olarak gözlemlendi. Yetişkin gruptan farklı olarak fingolimod ile tedavi edilen çocuklarda daha yüksek nöbet insidansı (%5.6) kaydedildi. PARADİGMS çalışmasında hiçbir fırsatçı enfeksiyon kaydedilmezken, ölümcül herpes virüsü enfeksiyonları, Kaposi sarkomu

ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları fingolimod ile tedavi edilen yetişkinlerde az da olsa bildirilmiştir [138]. Benzer şekilde, pediatrik çalışmada hiçbir malignite kaydedilmezken, yetişkin çalışmalarında artan bir bazal hücreli karsinom oranı bildirildi.

-Dimetil Fumarat: Dimetil fumarat, lenfositler üzerinde anti-proliferatif bir etkiye sahiptir, anti-inflamatuar sitokin artışına neden olur ve antioksidan etkilere sahip bir moleküldür [139]. 10-17 yaş arası çocuklarda dimetil fumaratın IFN β -1a ile karşılaştırıldığı randomize faz III çalışma halen devam etmektedir. PBMS'te dimetil fumaratın kullanımı faz II, açık etiketli olarak araştırıldı (FOCUS) [140]. Bu çalışmada, 10-17 yaşlarında ve vücut ağırlığı 30 kg'dan fazla olan 22 çocuk, 24 hafta boyunca günde iki kez dimetil fumarat aldı. Tedavi öncesi başlangıç ile karşılaştırıldığında, dimetil fumarat ile tedavi, yeni veya genişleyen T2 lezyonlarının sayısını önemli ölçüde azalttı ve katılımcıların %68'i tedavi sırasında klinik atak yaşamadı. Yan etkiler yetişkin araştırmalarına benzer şekilde, gastrointestinal rahatsızlık, kızarma, lenfopeni ve karaciğer fonksiyon enzimlerinde artış olarak gözlemlendi. PML dimetil fumarat tedavisinin nadir bir komplikasyonudur, uzamış lenfopeni ile ilişkisi bulunduğu için tedavi sırasında her üç ayda bir lenfosit sayımı önerilir ve lenfopeni tablosunun devam etmesi durumunda dimetil fumarat tedavisinin yeniden değerlendirilmesi önerilir [141].

-Teriflunomid: Teriflunomid, de novo primidin sentezine müdahale ederek aktive edilmiş lenfositlerin çoğalmasını inhibe eder [142]. Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 10-17 yaş arası 166 çocukta teriflunomid çalışması halen devam etmektedir. RRMS olan erişkin hastalarda yapılan faz III çalışmalarında, teriflunomidin plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık nüks oranını (annualized relapse rates=ARR) yaklaşık %30-35 oranında düşürdüğü bulundu [143,144]. Erişkin grupta yapılan çalışmalarda belirtilen yaygın yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, alopesi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış bildirildi. Teriflunomidin plazmadan uzun sürede elimine edilmesi nedeniyle, kolestiramin veya aktif kömür ile eliminasyon prosedürü teriflunomidi bırakan ve çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadınlar için önerilmektedir.

-Kladribin: Kladribin, dolaşımdaki lenfositlerin uzun süreli azalmasına neden olan bir pürin nükleozid analogudur ve MS'de ek olarak immünmodülatör bir etkiye sahip sahiptir [145]. PBMS'te kladribin ile ilgili herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, erişkin MS hastalarında yapılan faz III çalışmada, kladribin kolunda plaseboya göre ARR'de yaklaşık %50 azalma saptandı [146]. Bu çalışmanın sonraki uzantısı, 4 yıl kladribin alanlara kıyasla 2 yıl kladribin ve ardından 2 yıl plasebo alanlarda klinik sonuçların benzer olduğunu gösterdi [147]. Bu nedenle, kladribin, tedavinin birinci ve ikinci ayında 4-5 gün boyunca bölünmüş dozlar halinde uygulanır ve 2. yıl tekrarlanır. 2019 yılında, kladribin erişkin RRMS ve SPMS hastalarında FDA tarafından onaylanmıştır. Kladribin ile ilgili önemli yan etkiler lenfopeni ve enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir.

2.9.2.3 İNFÜZYON TEDAVİLERİ

-Natalizumab: Natalizumab, lökositlerin KBB boyunca geçişini engelleyen α 4-integrine karşı monoklonal bir antikordur [148]. PBMS'de kontrollü natalizumab çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, prospektif gözlemsel bir çalışmada, ortalama 34.5 ± 18 doz natalizumab infüzyonu ile tedavi edilen 32 MS'li çocuktan oluşan bir kohortta sonuçlar bildirildi [149]. Bu çalışmada, natalizumab iyi tolere edilmiş ve ARR natalizumab tedavisinden önceki yıl $1,66 \pm 0,5$ iken, takip sonrasında $0,06 \pm 0,25$ 'e düşmüştür ve çocukların % 84'ünde natalizumab altında herhangi bir klinik veya radyolojik hastalık aktivitesi saptanmadı. Büyük retrospektif İtalyan (N = 101) ve Alman (N = 55) çalışmalarında, natalizumab öncesi ARR sırası ile 2.4 ve 2.3 iken tedavi sonrasında 0.12 ve 0.1'e gerilemiş olarak bulundu [150,151]. Bu pediatrik çalışmalarda ilacın iyi tolere edildiği, hafif infüzyon reaksiyonları ve hafif hematolojik anormalliklere yol açtığı, İtalyan kohortunda dört çocukta herpes zoster olduğu bildirildi. İnfüzyon reaksiyonu nedeniyle sadece tek bir çocuk hasta çalışmayı bıraktı.

Natalizumaba bağlı PML riski, John Cunningham virüs (JCV) antikoru negatif olanlarda tahmini 0.1/1000 iken, pozitif olanlarda, immünsüpressan kullanımı ve natalizumab ile 24 aydan fazla tedavi edilenlerde PML riski 11.1/1000 oranındadır [152]. PBMS hastalarında literatürde PML vakası bildirilmemiştir. Tedavi takibinde natalizumab alan hastalarda anti-JC virüs antikorununun

düzenli olarak taranması önerilir ve pozitif olanlarda PML riski açısından , anti-JC virüs antikor indeksinin değerlendirilmesi önerilir [153]. PML riski yüksek olanlarda MR görüntüleme sıklığı artırılmalıdır. Ek olarak, PML riskini azaltmak için standart 4 haftalık aralık yerine 8 haftada bir natalizumabın uzatılmış aralıklı doz şemasının kullanılması önerilmektedir. Bu yaklaşımla ilgili iki retrospektif çalışma, uzatılmış aralıklı doz alanlarla standart aralıklı doz alanların MS hastalığına etkisi benzer sonuçlar göstermekle beraber [154,155] bu yaklaşımla PML riskinin azaldığını ileri sürmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

-Okrelizumab: Okrelizumab, B hücrelerinin seçici olarak tükenmesine neden olan, CD20'ye yönelik humanize bir monoklonal antikordur. Okrelizumab henüz PBMS'de çalışılmadı, RRMS'li erişkinlerde yapılan faz III çalışmaları, subkutan IFN β -1a ile karşılaştırıldığında okrelizumabın ARR'de yaklaşık %45'lik bir azalma ve 3 aylık özür lülük progresyonunda ise %40 düzeyinde azalma sağladığını gösterdi [156].

-Rituksimab: Rituksimab, B hücrelerinin tükenmesi yoluyla da etki gösteren, CD20'ye yönelik kimerik bir monoklonal antikordur [157]. PBMS'de rituksimab için kanıtlar, rituksimabın iyi tolere edildiğini bildiren küçük vaka serileriyle (toplam N = 21) sınırlıdır [158–160]. RRMS'li 17 çocuktan 16'sında rituksimab tedavisi sırasında klinik atak görülmedi. Rituksimab'ın çeşitli pediatrik MSS inflamatuvar hastalıkları ile ilişkili olarak kullanımı bildirilmiştir, en yaygın yan etkiler infüzyon reaksiyonları (%2 oranında anafilaksi bildirilmiştir), karaciğer fonksiyon testlerinde artış, hipogamaglobulinemi ve enfeksiyon (enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı nadir ölümler dahil) bildirilmiştir [160]. RRMS'li erişkinlerde yapılan bir faz II klinik çalışmada, rituksimabın plasebo ile karşılaştırıldığında 48 hafta sonra hem gadolinyum tutan lezyonları hem de klinik atakları azalttığı gösterildi [161]. Rituksimab MS tedavisi için onaylanmamış olsa da, ulusal bir İsveç MS kayıtlarında etiket dışı (off-label) kullanımının retrospektif analizleri, enjektabl DMD'lere kıyasla rituksimab ile nüks oranında %87'lik bir azalmayı gösterdi. IFN β , GA, dimetil fumarat, fingolimod ve natalizumab ile karşılaştırıldığında rituksimab'ın bırakılma oranı en düşük DMD olduğu bulundu [162,163].

-Alemtuzumab: Alemtuzumab, uzun süreli lenfosit tükenmesi ve lenfosit popülasyonlarının modülasyonunu sağlayan CD52'ye karşı humanize bir monoklonal antikordur [164]. PBMS’de alemtuzumab kullanımı henüz rapor edilmemiş olsa da, RRMS'li çocuklarda alemtuzumabın etkililiğini ve güvenliğini ve diğer DMD'lerle tedaviye rağmen devam eden hastalık aktivitesini inceleyen açık etiketli bir çalışma şu anda devam etmektedir. RRMS'li erişkinlerde yapılan Faz III çalışmaları, alemtuzumabın ARR'yi subkutan IFN β -1a ile karşılaştırıldığında yaklaşık %50 veya daha fazla azalttığını gösterdi [165]. HSV enfeksiyonu riski nedeniyle, tedavinin ilk gününden en az 1 ay sonrasına kadar oral bir anti-herpes ajan ile profilaksisi önerilmektedir. Otoimmün tiroid bozukluklarının 5 yıllık insidansı alemtuzumab kullananlarda %40 olarak bildirildi. Ayrıca immün trombositopenik purpura nedeniyle nadiren ölümler [166] bildirildiği için tedavi tamamlanmasından sonra bile en az dört yıl sıkı laboratuvar izlemi önerilmektedir.

-Siklofosfamid: Hem B hem de T hücre popülasyonlarını azaltan bir alkilleyici ajandır. Yüksek düzeyde aktif MS'li 17 çocuğun retrospektif inceleyen bir çalışma, siklofosfamid tedavisinden önceki yılda ortalama 3,8 olan relaps oranının tedavinin ilk yılında 1,1 relaps oranına düştüğünü bildirildi [167]. Bu çalışmadaki çocukların %83'ü siklofosfamid tedavisi sırasında klinik özürülükte stabilizasyon veya olumlu gelişme gösterirken, %75'i MRI'da yeni T2 lezyonu geliştirmeye devam etti. Siklofosfamid tedavisinin yan etkileri mide bulantısı, kusma, alopesi, adet düzensizlikleri ve enfeksiyonu içerir. Hemorajik sistit ve mesane kanseri riski, romatolojik bir hastalık popülasyonundaki kullanımında sırasıyla %1.67 ve %0.19 olarak bildirilmiştir ve bu durum siklofosfamidin kümülatif dozu ile ilgilidir [168]. Pediatrik kanserden kurtulandan elde edilen veriler, 8000 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif siklofosfamid dozlarına maruz kalmanın ardından erken yumurtalık yetmezliği riskinin arttığını da göstermektedir [169]. Bu riskler nedeniyle, siklofosfamid tipik olarak geleneksel birinci ve ikinci basamak tedavilerde başarısız olan agresif MS vakalarının tedavisinde alternatif olabilir ve monoklonal antikorlar gibi oldukça etkili DMD'lerin mevcudiyeti nedeniyle şu anda nadiren kullanılmaktadır.

2.9.2.4 HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (aHSCT), anormal bağışıklık sistemini yok etmek için yoğun kemoterapi kullanımını ve ardından kendi kendine toleranslı bir bağışıklık sistemini yeniden oluşturmak için otolog hematopoetik kök hücre grefti kullanımını içerir. Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu kayıtlarında yapılan bir çalışmada, MS'li 21 çocuk hasta 18 yaşından önce aHSCT ile tedavi edildi ve aHSCT sonrası ortalama 2.8 yıl takibe alındı [170]. Bu çalışmadaki hiçbir çocuğun EDSS puanında artış gözlenmedi, 16'sında EDSS iyileşmesi oldu ve sadece iki çocukta atak bildirildi. Kaybedilen hasta olmadı, sadece bir çocuğun yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekti. Farklı kemoterapi rejimleri kullanan refrakter MS'li yetişkinlerde yapılan Faz II klinik deneyler benzer şekilde aHSCT'nin hastalık aktivitesinde önemli ve sürekli bir azalmaya yol açtığını gösterdi; hastaların yaklaşık %70-80'i transplattan 3 sene sonra hastalık aktivitesi göstermedi ve DMD'ye ihtiyaçları olmadı [171,172].

2.9.3 SEMPTOMATİK TEDAVİLER

Yorgunluk, PBMS hastaların üçte biri tarafından bildirilmektedir [173,174]. Yorgunluk yaşam tarzı değişiklikleri ile ortadan kalkabilir, bazen amantadin ya da modafinil tedavisi gerekebilir [175,176]. Spastisite ve mesane disfonksiyonları yetişkinlere kıyasla pediatrik grupta nadirdir [177]. Bu semptomların farmakolojik ve farmakolojik olmayan yönetimi için stratejiler özetlenmiştir. Tabloda özetlenen yöntemlerin PBMS'li çocuklarda etkinliklerine dair henüz kanıt yoktur (Tablo 6). Akupunktur gibi tamamlayıcı ve alternatif tedaviler de bazen MS hastaları tarafından kullanılmaktadır ve bunların çocuklardaki etkililiğine yönelik araştırmalar devam etmektedir [178]. Rezervleri güçlendiren fiziksel aktivite ve egzersizin MS'li hastalar için faydalı olabileceğini gösteren önemli kanıtlar vardır [179].

Tablo 6: PBMS de semptomatik tedaviler [180] Gordon-Lipkin ve ark, 2017 Türkçeleştirilmiştir

Tanı	Farmakolojik yaklaşım	Non-farmakolojik yaklaşım
Depresyon	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri(SSRI), serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörleri(SNRI)	Psikoterapi, kognitif davranışsal terapi(CBT)
Yorgunluk	Modafinil, amantadin	Gereksiz aktiviteleri kısıtlama, uyku düzenlemesi
Kognitif disfonksiyon	Yok	Bilişsel davranışçı terapi
Ağrı	Pregabalin, gabapentin, kannabinoidler	CBT, biyofeedback tedavi
Spastisite	Baklofen, tizanidin, benzodiazepin, botulinum toksini, kannabinoidler	Fizyoterapi
Görme bulanıklığı	Yok	Gözlük, vizyon terapisi, araba kullanma kısıtlanması
Mesane problemleri	Oksibutin, tamsulosin, botulinum toksini	Mesane eğitimi

2.10 PROGNOZ

MS'li çocukların %90'ında ilk demiyelinizan ataktan sonraki ilk 5 yıl içinde fiziksel özürlülük gelişmezken %10 çocukta ise ortalama 3 yıl sonra ambulatuar yardıma ihtiyaç duyarlar [4]. Paradoksal olarak, çocuklarda genellikle hastalığın inflamasyonu yüksektir, bu durumun kliniğe yansımaları yetişkinlere kıyasla daha fazla sayıda atak ve ataklar arasındaki sürenin az olması şeklinde kendini gösterir [127]. Multifokal tutulumu olan çocuklarda, ilk ataktan sonra gelişen sekel, ataklar arasında özürlülüğün ilerlemesi ve/veya hastalığın ilk 2 yılında atakların sık tekrarlama prognozunu kötü seyredeceğini gösterir.

Pedriatrik MS'nin bilişsel sekelleri, daha erken görülebilir. alışmalar erken yaşta başlayan ve hastalık sũresi daha uzun olan çocuklarda çalışma belleği, yũrũtũcũ işlevler ve bilgileri işleme hızında bozulmalar gũsterdi [181]. RIS dũneminde başlayan bilişsel bozukluklar, fiziksel tutulum ile ilişkilendirilmedi. RIS dũneminde başlayan bu bilişsel bozukluk durumunu anlamak ve gelişimini önlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE HASTA SEÇİMİ

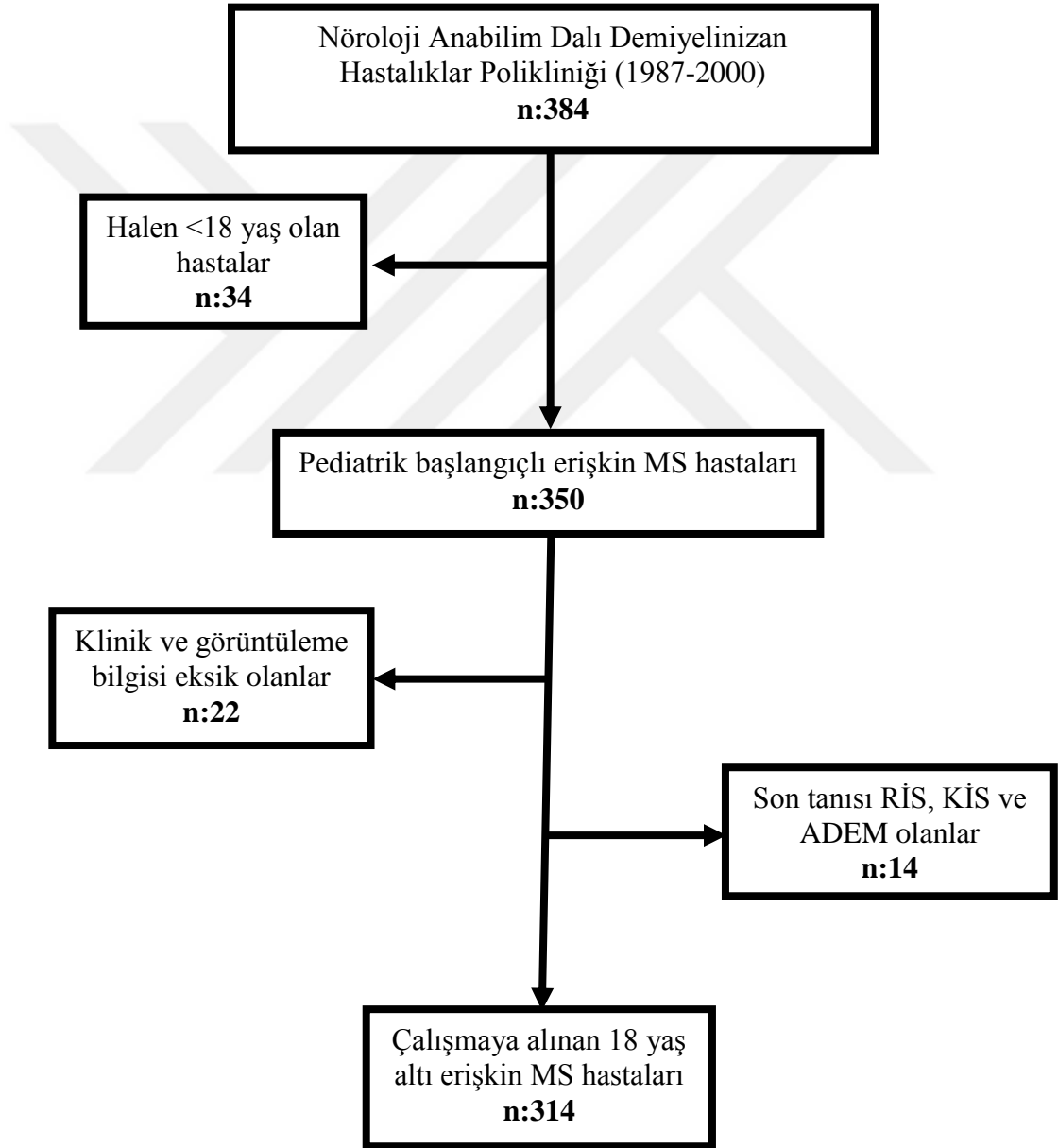
Bu tez çalışması, 1987-Haziran 2020 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nöroimmunoloji ve Demiyelinizan Hastalıkları polikliniğine başvurarak MS tanısı almış hastaların dosyalarındaki demografik ve klinik bilgilerinin retrospektif incelendiği bir çalışma olarak planlandı. Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Demiyelinizan hastalıklar polikliniğine ait olan dosyalardan hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı olan MS hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, radyolojik görüntülemeleri, tedavileri, tedavi değişikliği olup olmadığı değerlendirilerek, tedavi değişikliği olan grup ve olmayan grup karşılaştırıldı. Toplam 384 hasta dosyasından 34 tanesi halen 18 yaşından küçük oldukları için çalışmaya alınmadı. 350 hastanın 22'si ise dosya verileri eksik olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. VERİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Demografik özellikler, MS hastalığı tanı yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, hastanın ilk atağındaki belirti ve bulgular, toplam atak/yıl oranı, ikinci atağın ay olarak görülme süresi, progresyon indeksi (EDSS/yıl), MRG bulguları (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord, optik sinir, basal ganglia, kontrast tutulumu), uyandırılmış potansiyellerinin varlığı/yokluğu, son EDSS düzeyleri, tedavi durumları, tedavi değişikliği olup olmadığı varsa nedeni, tedavi değişikliği var ise tedavi öncesi ve sonrasındaki atak sayısı çalışmaya dahil edilen verilerdir. Ayrıca hastaların takiplerinde baş ağrısı ve epilepsi nöbeti varlığı retrospektif olarak değerlendirildi.

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösterenler parametrik testler, göstermeyenler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Gruplara göre ortalama karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, post hoc testlerden Tukey, medyan

karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis test kullanılmıştır. İki farklı zamanda ölçülen değişkenlerin medyanlarının karşılaştırmasında Wilcoxon test, ikiden fazla zamanda ölçülen değişkenlerin medyanlarının karşılaştırılmasında ise Friedman test uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde verilerin yapısına uygun olarak Ki-Kare test ya da Fisher Exact test kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS 21 programında yapılmıştır. İstatistik anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 1987-Temmuz 2020 arasında Klinik Nöroimmünoloji ve Demiyelinizan Hastalıklar Bölümü polikliniğinde takip edilen MS hastalığı 18 yaş altında başlamış ve Temmuz 2020 itibariyle 18 yaş üzerinde olan 328 hasta dahil edilmiştir. Tedavi değişikliği açısından değişkenler 5 RİS, 2 ADEM ve 7 KİS tanısı ile takipli hastalar çıkarılarak 314 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. 314 hasta tedavisiz izlem, tedavi değişikliği yok ve tedavi değişikliği var şeklinde üç gruba ayrılmış, istatistiksel olarak anlamlılıkları kendi aralarında değerlendirilmiştir.

328 hastanın 222'si (%67,7) kadın, 106'sı (%32,3) erkekti. Gruplara göre cinsiyet dağılımları homojendir ($p=0,999$). Eğitim düzeyleri açısından değerlendirilen hastaların 11'i ilköğretim, 143'ü lise ve 176'si üniversite mezunudur. Gruplara göre eğitim oranları bakımından fark vardır ($p=0,019$). Buna göre bu fark; ilkokul için tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavi değişikliği olan grup ($p=0,011$) ve tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlem grubu arasında ($p=0,038$), lise mezunu grup için ise tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavi değişikliği olan grup arasında ($p=0,032$) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlem ($p=0,036$) grupları arasındadır (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların cinsiyet ve eğitim durumları p:Ki-Kare test

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	75	67,6	111	67,7	36	67,9	222	67,7	0,999
	Erkek	36	32,4	53	32,3	17	32,1	106	32,3	
Eğitim	İlkokul	0	0,0	9	5,7	2	3,8	11	3,4	0,019
	Lise	56	50,5	59	37,3	28	53,8	143	44,5	
	Üniversite	55	49,5	90	57,0	22	42,3	167	52,0	

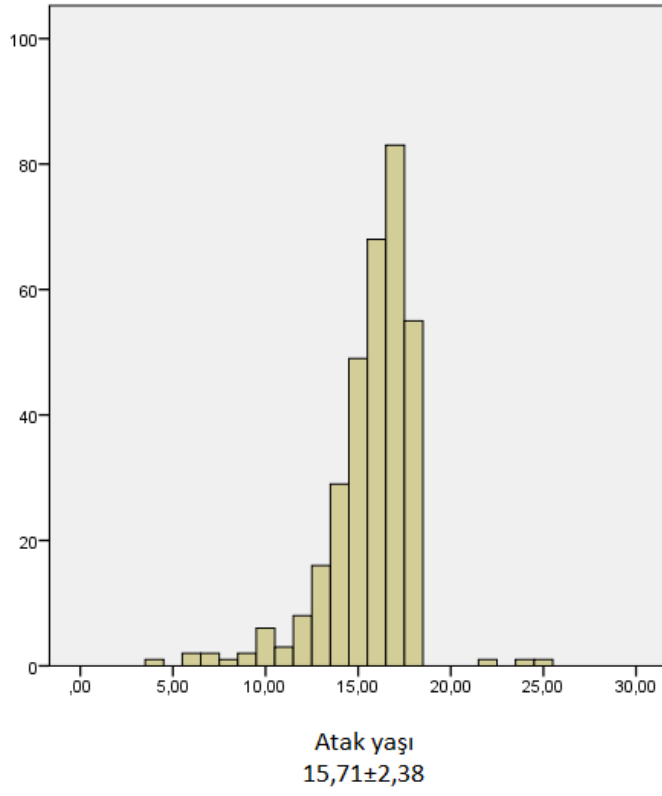
Hastaların şu anki yaş ortalaması $26,86\pm 6,89$ olup, gruplara göre yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,127$). İlk atak yaş ortalaması ise $15,71\pm 2,38$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 2). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği var olan ile olmayan grup ($p=0,003$) ve tedavi değişikliği olan ile tedavisiz izlem ($p=0,005$) grupları arasındadır (Şekil 8).

Hastaların şu anki hastalık sürelerinin ortalaması $11,31\pm 7,23$ olup gruplara göre hastalık süresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,006$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olan grup ile olmayan ($p=0,013$) grupları arasındadır (Tablo 8, Şekil 3).

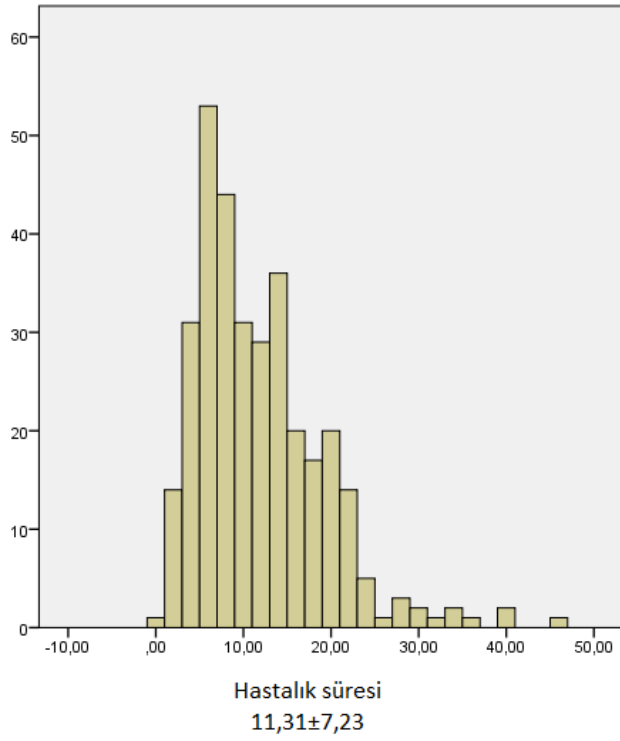
Tablo 8: Hastaların yaşları, ilk atak yaşları ve hastalık süreleri p:Ki-Kare test

		Ort±SS	Min-Maks	p
Yaş	Yok	26,06±6,30	16,92-46,66	0,127
	Var	27,63±6,72	18,03-61,31	
	Tedavisiz izlem	26,15±8,31	17,79-56,33	
	Toplam	26,86±6,89	16,92-61,31	
Atak yaşı	Yok	16,01±1,68	10-18	<0,001
	Var	15,19±2,63	4-18	
	Tedavisiz izlem	16,19±1,77	11-18	
	Toplam	15,71±2,38	4-25	
Hastalık süresi	Yok	10,08±6,60	1-32	0,006
	Var	12,59±7,00	2-45	
	Tedavisiz izlem	9,94±8,54	0-40	
	Toplam	11,31±7,23	0-45	

p:Ki-Kare test



Şekil 2: Ortalama atak yaşı grafiği dağılım



Şekil 3: Ortalama hastalık süresi dağılımı

37 hastanın (%11,7) ailesinde demiyelinizan hastalıklı aile üyesi bulunmaktadır. Anne, baba veya hem anne hem de babasında MS tanısı olan hasta sayısı 10 (%27) iken, anne ve/veya babası MS olmayan 7 (%18,9) hastanın bir kardeşinde MS tanısı mevcuttur. 20 (%54,1) hastanın ise uzak akrabalarında MS tanısı bulunmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9: Ailesinde MS olan hastaların özellikleri

		Tedavi değişikliği						Total	
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%
		n	%	n	%	n	%		
Ailede MS	Anne	2	11,8	3	17,6	1	33,3	6	16,2
	Anne, baba	0	0,0	1	5,9	0	0,0	1	2,7
	Baba	0	0,0	3	17,6	0	0,0	3	8,1
	Kardeş	6	35,3	1	5,9	0	0,0	7	18,9
	Uzak akraba	9	52,9	9	52,9	2	66,7	20	54,1

p:Ki-Kare test

328 hastanın ilk atak semptomları monosemptomatik ve polisemptomatik olarak değerlendirildiğinde 219 hastanın monosemptomatik 109 hastanın polisemptomatik şikayetleri olduğu görülmüştür (Tablo 10). Gruplara göre ilk atak tipleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,648$).

Tablo 10: Hastaların ilk atak semptomları açısından özellikleri

		Tedavi değişikliği						Total		
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
İlk atak	Monosemptomatik	78	70,3	107	65,2	34	64,2	219	66,8	0,622
	Polisemptomatik	33	29,7	57	34,8	19	35,8	109	33,2	

p:Ki-Kare test

Çalışmaya alınan 328 hastanın 14'ünün nihai tanıları MS olmadığı için (5 hasta RİS, 2 hasta ADEM 7 hasta KİS) tedavi değişikliğine etki eden faktörler açısından değerlendirme dışı bırakılmıştır. 314 hastanın ilk atak nörolojik bulguları motor bulgular, optik nörit, beyin sapı bulguları, serebellar bulgular, sensoryel bulgular, ensefalopati, sfinkter bulguları, başağrısı ve diğer bulgular olarak gruplara ayrılmıştır.

Buna göre hastalarda sırası ile en sık görülen bulgular beyin sapı bulguları (%39,5), sensoryel bulgular (%34,4), motor bulgular (%29,6), optik nörit (%27,1), serebellar bulgular (%4,1), sfinkter disfonksiyon bulguları (%2,5), başağrısı (%1,3), ensefalopati (%1) ve diğer nörolojik bulgulardır (%0,6). İlk atak nöroloji bulgularından ensefalopati ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,021). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında (p=0,022) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup arasındadır (p=0,045). Diğer ilk atak nöroloji bulguları ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 11).

Bu bulgular kadın ve erkekler hastalarda gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde cinsiyete göre serebellar bulgular oranları farklılık göstermektedir (p=0,019). Erkek hasta grubunda serebellar bulgular daha sık olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 11: Hastaların ilk atak nörolojik bulguları açısından dağılımı

		Tedavi değişikliği				Toplam				p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Motor	Yok	84	77,8	110	67,1	27	64,3	221	70,4	0,108
	Var	24	22,2	54	32,9	15	35,7	93	29,6	
ON	Yok	79	73,1	122	74,4	28	66,7	229	72,9	0,602
	Var	29	26,9	42	25,6	14	33,3	85	27,1	
Beyin Sapı	Yok	64	59,3	99	60,4	27	64,3	190	60,5	0,851
	Var	44	40,7	65	39,6	15	35,7	124	39,5	
Serebellar	Yok	105	97,2	156	95,1	40	95,2	301	95,9	0,680
	Var	3	2,8	8	4,9	2	4,8	13	4,1	
Sensoryel	Yok	71	65,7	107	65,2	28	66,7	206	65,6	0,984
	Var	37	34,3	57	34,8	14	33,3	108	34,4	
Ensefalopati	Yok	108	100,0	163	99,4	40	95,2	311	99,0	0,021
	Var	0	0,0	1	0,6	2	4,8	3	1,0	
Sfinkter	Yok	105	97,2	160	97,6	41	97,6	306	97,5	0,982
	Var	3	2,8	4	2,4	1	2,4	8	2,5	
Baş ağrısı	Yok	105	97,2	163	99,4	42	100,0	310	98,7	0,217
	Var	3	2,8	1	0,6	0	0,0	4	1,3	
Diğer	Yok	108	100,0	162	98,8	42	100,0	312	99,4	0,398
	Var	0	0,0	2	1,2	0	0,0	2	0,6	

p: Ki-Kare test

Tablo 12: Hastaların ilk atak nörolojik bulgular ve cinsiyet özellikleri açısından dağılımı**Cinsiyet**

		Kadın		Erkek		p
		n	%	n	%	
Motor	Yok	153	71,5	68	68,0	0,527
	Var	61	28,5	32	32,0	
ON	Yok	152	71,0	77	77,0	0,267
	Var	62	29,0	23	23,0	
Beyin Sapı	Yok	130	60,7	60	60,0	0,900
	Var	84	39,3	40	40,0	
Serebellar	Yok	209	97,7	92	92,0	0,019
	Var	5	2,3	8	8,0	
Sensoryel	Yok	141	65,9	65	65,0	0,877
	Var	73	34,1	35	35,0	
Ensefalopati	Yok	213	99,5	98	98,0	0,239*
	Var	1	0,5	2	2,0	
Sfinkter	Yok	207	96,7	99	99,0	0,443*
	Var	7	3,3	1	1,0	
Baş ağrısı	Yok	211	98,6	99	99,0	1,00*
	Var	3	1,4	1	1,0	
Diğer	Yok	214	100,0	98	98,0	0,101*
	Var	0	0,0	2	2,0	

p:Ki-Kare test *Fisher Exact test

Toplam atak/yıl oranı açısından gruplar karşılaştırıldığında tedavisiz izlenen grupta bu oran $1,34 \pm 2,11$, tedavi değişikliği yapılmayan grupta $0,72 \pm 0,59$ ve tedavi değişikliği yapılan grupta ise $0,62 \pm 0,57$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre toplam atak/ yıl oranı ortalamaları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında ($p = 0,001$) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup arasındadır ($p < 0,001$) (Tablo 13).

İkinci atak görülme süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında tedavisiz izlem grubunda $31,85 \pm 54,23$ ay iken, tedavi değişikliği olmayan grupta bu süre $25,02 \pm 39,95$ ay, tedavi değişikliği olan grupta ise $27,63 \pm 34,58$ ay olarak bulunmuştur. Gruplara göre ikinci atak görülme aralığı (ay) ortalamaları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,633$) (Tablo 13).

Hastalar progresyon indeksi (EDSS/yıl) açısından değerlendirildiğinde tedavisiz izlenen grupta bu oran $0,5\pm 0,94$ iken tedavi değişikliği olmayan grupta bu oran $0,37\pm 0,72$ ve tedavi değişikliği olan grupta ise $0,22\pm 0,26$ olarak bulunmuştur. Gruplara göre toplam EDSS/yıl oranı ortalamaları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,008$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup ($p=0,013$) arasındadır (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların atak/yıl oranı, ikinci atak görülme aralığı ve progresyon indeksi açısından dağılımı

	Grup	Ort±SS	Min-Maks	p
Toplam atak/ yıl oranı	Yok	0,72±0,59	0-4	<0,001
	Var	0,62±0,57	0-4	
	Tedavisiz izlem	1,34±2,11	0,05-13	
İkinci atak görülme aralığı (ay)	Yok	25,02±39,95	0-240	0,633
	Var	27,63±34,58	0-214	
	Tedavisiz izlem	31,85±54,23	0-204	
Progresyon indeksi (EDSS/yıl)	Yok	0,37±0,72	0-5	0,008
	Var	0,22±0,26	0-2	
	Tedavisiz izlem	0,5±0,94	0-4	

p: Tek Yönlü Varyans Analizi

Değerlendirmeye alınan 314 hastanın MRG'larındaki etkilenme periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord, bazal ganglia-talamus, optik sinir etkilenişi ve kontrast tutulumu açısından değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların 313'ünde (%99,7) periventriküler, 310'unda (%98,7) jukstakortikal, 227'sinde (%72,3) posterior fossa, 240'ında (%76,4) spinal kord, 5'inde (%1,6) bazal ganglia-talamus, 21'inde (%6,7) optik sinir etkilenmesi görülmüş, 173'ünde (%55,1) kontrast tutulumu saptanmıştır (Tablo 14).

Spinal kord tutulumu ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,006$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavi değişikliği olan grup arasında ($p=0,010$) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup ($p=0,006$) arasındadır (Tablo 14).

Optik sinir tutulumu ile de tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,003$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında ($p=0,005$) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup ($p=0,002$) arasındadır (Tablo 14).

Tablo 14: Kranial ve spinal görüntülemelerde etkilenen bölgelere göre dağılım

		Tedavi değişikliği				Total				p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Periventriküler	Yok	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,3	0,632
	Var	108	100,0	163	99,4	42	100,0	313	99,7	
Jukstakortikal	Yok	1	0,9	3	1,8	0	0,0	4	1,3	0,592
	Var	107	99,1	161	98,2	42	100,0	310	98,7	
Posterior fossa	Yok	34	31,5	36	22,0	17	40,5	87	27,7	0,032
	Var	74	68,5	128	78,0	25	59,5	227	72,3	
Spinal kord	Yok	32	29,6	27	16,5	15	35,7	74	23,6	0,006
	Var	76	70,4	137	83,5	27	64,3	240	76,4	
Kontrast tutulumu	Yok	53	49,1	70	42,7	18	42,9	141	44,9	0,561
	Var	55	50,9	94	57,3	24	57,1	173	55,1	
Bazal ganglion ve talamus	Yok	107	99,1	162	98,8	40	95,2	309	98,4	0,208
	Var	1	0,9	2	1,2	2	4,8	5	1,6	
Optik sinir	Yok	103	95,4	156	95,1	34	81,0	293	93,3	0,003
	Var	5	4,6	8	4,9	8	19,0	21	6,7	

p:Ki-Kare test

SEP ve VEP sonuçları retrospektif olarak değerlendirilen hastalardan, 46 hastanın SEP sonucu 97 hastanın ise VEP sonucu patolojik olarak bulunmuştur. SEP ve VEP ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların VEP ve SEP incelemelerinin dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
SEP	Normal	30	27,8	30	18,3	7	16,7	67	21,3	0,375
	Patolojik	16	14,8	25	15,2	7	16,7	48	15,3	
	Yapılmadı	62	57,4	109	66,5	28	66,7	199	63,4	
VEP	Normal	28	25,9	27	16,5	10	23,8	65	20,7	0,071
	Patolojik	39	36,1	46	28,0	12	28,6	97	30,9	
	Yapılmadı	41	38,0	91	55,5	20	47,6	151	48,1	

p:Ki-Kare test

Değerlendirmeye alınan 314 hastadan 175 tanesinde OKB bilgisine ulaşılabilmektedir. Buna göre 22 (%7) hastanın OKB'si tip 1, 132 (%42) hastanın tip 2, 20 (%6,4) hastanın tip 3 ve 1 (%0,3) hastanın ise tip 4 olarak sonuçlanmıştır. OKB tipi ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların OKB incelemelerinin dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
OKB Tipi	1	6	5,6	11	6,7	5	11,9	22	7,0	0,482
	2	54	50,0	61	37,2	17	40,5	132	42,0	
	3	5	4,6	12	7,3	3	7,1	20	6,4	
	4	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,3	

p:Ki-Kare test

Değerlendirmeye alınan hastalardan 142'sinde BOS hücre sayısının 50'den az olduğu görülmüş, 132'sinde BOS proteini artmış olarak bulunmuştur (>45 mg/dl). IgG indeksi ise 117 hastada yüksektir ($>0,6$). BOS hücre sayısı, BOS protein ve IgG indeksi ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların BOS bulgularının dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
BOS hücre sayısı	<50	53	94,6	71	95,9	18	90,0	142	94,7	0,576
	>50	3	5,4	3	4,1	2	10,0	8	5,3	
Total		56	100,0	74	100,0	20	100,0	150	100,0	
BOS protein (mg/dl)	>45	50	94,3	65	91,5	17	94,4	132	93,0	0,806
	<45	3	5,7	6	8,5	1	5,6	10	7,0	
Total		53	100,0	71	100,0	18	100,0	142	100,0	
IgG indeksi	<0,6	9	20,0	16	29,6	5	27,8	30	25,6	0,537
	>0,6	36	80,0	38	70,4	13	72,2	87	74,4	
Total		45	100,0	54	100,0	18	100,0	117	100,0	

p:Ki-Kare test

Hastalar ilk başvuru tanısı açısından değerlendirildiğinde 288'i (%91,7) RRMS, 18'i (%5,7) SPMS, 2'si (%0,6) PPMS, 4'ü (%1,3) KİS, 1'i (%0,3) ADEM ve 1'i (%0,3) tümefaktif başlangıçlı olarak bulunmuştur. Başvuru tanısı ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,003$). Buna göre bu fark; KİS için tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında ($p=0,005$) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup arasındadır ($p=0,006$). ADEM için ise tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup ($p=0,048$) arasındadır (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların başvuru tanıları açısından dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Başvuru tanısı	KİS	0	0,0	1	0,6	3	7,1	4	1,3	0,003
	RRMS	103	95,4	148	90,2	37	88,1	288	91,7	
	ADEM	0	0,0	0	0,0	1	2,4	1	0,3	
	Tümefaktif lezyon	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,3	
	SPMS	3	2,8	14	8,5	1	2,4	18	5,7	
	PPMS	1	0,9	1	0,6	0	0,0	2	0,6	

p:Ki-Kare test

314 hasta içinde özgeçmişinde MS dışında otoimmün hastalık öyküsü bulunan 21 (%6,7), ailesinde otoimmün hastalık öyküsü bulunan hasta sayısı ise 14 (%4,5) tür. Eşlik eden otoimmün hastalık ve ailede otoimmün hastalık ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların kendilerinin ve ailelerinin otoimmün hastalık açısından dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Eşlik eden otoimmün hastalık	Yok	99	91,7	153	93,3	41	97,6	293	93,3	0,424
	Var	9	8,3	11	6,7	1	2,4	21	6,7	
Ailede otoimmün hastalık	Yok	103	95,4	156	95,1	41	97,6	300	95,5	0,779
	Var	5	4,6	8	4,9	1	2,4	14	4,5	

p:Ki-Kare test

Klinik takiplerinde 39 (%12,4) hastada baş ağrısı, 13 (%4,1) hastada epilepsi nöbeti olmuştur. Baş ağrısı ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,050$). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavi değişikliği olan grup arasındadır ($p=0,015$).Epilepsi ile tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Hastaların epilepsi ve baş ağrısı açısından dağılımı

		Tedavi değişikliği						Total		p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem		n	%	
		n	%	n	%	n	%			
Epilepsi	Yok	103	95,4	156	95,1	42	100,0	301	95,9	0,349
	Var	5	4,6	8	4,9	0	0,0	13	4,1	
Baş ağrısı	Yok	88	81,5	150	91,5	37	88,1	275	87,6	0,050
	Var	20	18,5	14	8,5	5	11,9	39	12,4	

p:Ki-Kare test

D vitamini eksikliği açısından yapılan değerlendirmede 121 (%38,5) hastada eksiklik saptanmış ve tedavi değişikliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,050). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında (p=0,026) ve tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup (p=0,017) arasındadır.

Tablo 21: Hastaların D vitamini eksikliği açısından dağılımı

		Tedavi değişikliği				Total				p
		Yok		Var		Tedavisiz izlem				
		n	%	n	%	n	%	n	%	
D vitamini eksikliği	Yok	64	59,3	96	58,5	33	78,6	193	61,5	0,050
	Var	44	40,7	68	41,5	9	21,4	121	38,5	

p:Ki-Kare test

Hastaların ilk atak EDSS, atak sonrası EDSS ve son muayenelerindeki EDSS puanları değerlendirildiğinde ilk atak ve atak sonrası EDSS medyanlarının gruplara göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0,05). Son atak EDSS medyanları tedavi değişikliği gruplarına göre farklılık göstermektedir (p=0,007). Buna göre bu fark; tedavi değişikliği olmayan grup ile tedavi değişikliği olan grup arasında (p=0,025), ve tedavisiz izlenen grup ile tedavi değişikliği olan (p=0,046) gruplar arasındadır. Tedavi değişikliği olan olmayan ve tedavisiz izlem olan gruplarda ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında ilk atak, atak sonrası ve son EDSS medyanları değişim göstermektedir (p<0,05) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların ilk atak, atak sonrası ve son kontrollerindeki EDSS düzeyleri açısından dağılımı

	EDSS						p2
	İlk atak		Atak sonrası		Son		
Tedavi değişikliği	Medyan	%25- %75	Medyan	%25- %75	Medyan	%25- %75	
Yok	2	1-2	0	0-0	1	0-1,5	<0,001
Var	2	1-2	0	0-0	1	0-2,5	<0,001
Tedavisiz izlem	2	1-2	0	0-0	1	0-1	<0,001
p1	0,707		0,385		0,007		

p1:Kruskal Wallis test, p2:Friedman test

Tedavi değişikliği yapılan grupta nedenleri açısından yapılan incelemede 114'ünde (%36,7) klinik aktivite, 126'sında (%40,5) radyolojik aktivite ve 71'inde (%22,8) yan etki ve diğer sebepler grlmştr (Tablo 23).

Tablo 23: Hastaların tedavi değişiklik sebepleri açısından dağılımı

Tedavi değişikliği sebepleri	n	%
Klinik aktivite	114	36,7
Radyolojik aktivite	126	40,5
Yan etki nedeniyle	71	22,8

Hastalarda seçilen tedaviler ve kullanan hasta sayıları tabloda gösterilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24: Hastalarda seçilen tedaviler

Tedavi türü	n	% (515 içinde)	% (tedavi alan 272 kişi içinde)
İnterferon-b 1a 30 mcg	118	22,9	43,4
İnterferon-b 1b	50	9,7	18,4
İnterferon-b 1a 44 mcg	78	15,1	28,7
Glatiramer asetat	68	13,2	25,0
Natalizumab	22	4,3	8,1
Fingolimod	84	16,3	30,9
Teriflunamid	24	4,7	8,8
Dimetil fumarat	22	4,3	8,1
Rituksimab	6	1,2	2,2
Okrelizumab	16	3,1	5,9
Alemtuzumab	1	0,2	0,4
Azatiopürin	14	2,7	5,1
Siklofosfamid	4	0,8	1,5
Mikofenolat mofetil	2	0,4	0,7
Kladribin	2	0,4	0,7
İV immünglobulin	1	0,2	0,4
Mitoksantron	3	0,6	1,1
Toplam	515	100,0	164,0

Tablo 25: Hastalarda seçilen tedavilerin dağılımı

Tedavi türü	İlk tedavi		2.tedavi		3.tedavi		4.tedavi		5.tedavi		6.tedavi		7.tedavi	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İnterferon b1a 30 mcg	118	40,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
İnterferon b1b	42	14,5	6	4,2	2	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
İnterferon b1a 44 mcg	63	21,8	13	9,2	2	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Glatiramer asetat	34	11,8	31	21,8	3	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Natalizumab	2	0,7	10	7,0	9	15,8	1	5,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fingolimod	5	1,7	54	38,0	21	36,8	3	16,7	1	16,7	0	0,0	0	0,0
Teriflunamid	9	3,1	10	7,0	3	5,3	1	5,6	0	0,0	1	50,0	0	0,0
Dimetil fumarat	5	1,7	9	6,3	4	7,0	3	16,7	1	16,7	0	0,0	0	0,0
Ritüksimab	0	0,0	2	1,4	0	0,0	2	11,1	2	33,3	0	0,0	0	0,0
Okrelizumab	2	0,7	0	0,0	9	15,8	3	16,7	1	16,7	1	50,0	0	0,0
Alemtuzumab	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Azatiopurin	6	2,1	3	2,1	3	5,3	2	11,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Siklofosamid	2	0,7	1	0,7	0	0,0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mikofenolat mofetil	0	0,0	1	0,7	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0
Kladribin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	1	100,0
İV İmmünglobulin	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mitoksantron	1	0,3	2	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Toplam	289	100,0	142	100,0	57	100,0	18	100,0	6	100,0	2	100,0	1	100,0

Tedavi değişikliği yapılan hastalarda yapılan değerlendirmede atak sayıları açısından tedavi öncesi ve sonrası atak sayısı medyanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$).

Tablo 26: Tedavi değişikliği yapılan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası atak sayıları dağılımı

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Medyan [%25-%75]	Min-Maks	Medyan [%25-%75]	Min-Maks	
Atak sayısı	3 [2-5]	1-14	0 [0-1]	0-7	<0,001

p: Wilcoxon test

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz genellikle genç erişkinleri etkileyen MSS'nin kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalığıdır. PBMS belirgin klinik özellikler ve farklı klinik tabloları nedeniyle erişkin başlangıçlı MS'ten daha farklı olarak değerlendirilmelidir. PBMS'te atak sayısının sık olması, klinik ve nörolojik bulgular ortaya çıkmadan önce kognitif bozuklukların gelişebilmesi, erken yaşlarda sekonder progresyon gelişmesi nedeniyle tedaviye erken başlanması önem kazanmaktadır. Zamanında tedavi başlamak ve tedavi değişikliğine karar vermek progresyona ve dejeneratif sürece giden yolu engellemek açısından önem kazanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda PBMS hastalarında tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan grupları retrospektif inceleyerek, erken tedavi değişikliğine gitmek açısından yol gösterici olacak parametreleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda yer alan 328 PBMS hastasının 222'si (%67,7) kadın, 106'sı (%32,3) erkekti. Gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Kadın/erkek oranı ise yaklaşık olarak 2,09 olarak saptandı. PBMS da bu oran on yaş altında yaklaşık olarak eşit iken puberte ile birlikte kadın lehine değişmektedir. Bu oran literatürdeki verilerle uyumluydu [180]. Erişkin başlangıçlı MS hastalarında erkek cinsiyet kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olsa da [182,183] çalışmamızdaki hastalarda tedavi değişikliği ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Literatüre bakıldığında da PBMS hastalarında erkek cinsiyet tedavi değişikliği ya da kötü prognoz ile ilişkilendirilmemiştir [184]. Bir çalışmada ise ilk demiyelinizan atak sonrasında MS geliştirme riskinin kadın cinsiyet ve 11 yaşından büyük hasta grubunda daha yüksek bulunduğu ileri sürülmüş acnak kötü prognoz ile ilişkilendirilmemiştir [185].

Eğitim düzeyleri açısından yapılan incelemede ilköğretim mezunlarında tedavi değişikliği yapılan grupta, lise mezunları arasında ise tedavi değişikliği olmayan grupta diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlılık saptanmıştır. 2016 yılında yapılan bir araştırmada erişkin başlangıçlı grupta eğitim düzeyinin MS olma riski üzerinde etkisi olmadığını gösterilmiş [186]. Aynı yıl Norveç, Kanada ve İtalya'da yapılan başka bir araştırmada düşük sosyoekonomik düzeyin MS riskini azaltıp azaltmadığına bakılmış, ailenin düşük sosyoekonomik düzeyinin sadece Kanada'da

riski azalttığı bulunmuş, diğer iki ülkede özellik saptanmamış, hastanın kendi sosyoekonomik durumu ile MS riski arasında fark görülmemiş [187]. Literatürde pediatrik hasta grubunda tedavi devamlılığı açısından ailenin desteğinin olması gerektiği belirtilse de bu konu ile ilgili yapılan çalışma yoktur. Düşük eğitim seviyesine sahip olmanın tedavi değişikliği ile fark yaratması, sağlık desteğini alamamak, hastalığın sonuçlarını tam kavrayamamak ile ilgili olduğu düşünülebilir. İlköğretim mezunlarının tedavinin önemi konusunda sıkıntı yaşamaları ve buna sekonder düzenli ilaç kullanmamasından dolayı tedavi değişikliğine gidilmiş olabilir. Lise grubunda ise tedavi gerekliliğinin daha iyi anlaşılması, tedavi uyumunu artırmış ve değişikliğe gitmeyi azaltmış olabilir. Hastaların hepsinin pediatrik başlangıçlı olması ve ebeveynlerinin eğitim durumlarının bilinmiyor olması bu açıdan limitasyon olarak düşünülebilir.

İlk atak yaşı açısından yapılan incelemede, tedavi değişikliği yapılan grupta ilk atak yaşı daha küçük olarak saptandı. PBMS hastalarında erişkinlere göre MRG yükünün daha fazla olduğu [188,189], atak sayılarının erişkin grup ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu, beyin hacminde azalmanın erişkinlerle kıyaslandığında çok daha erken yaşlarda gelişebildiği [85,190,191] literatürde bildirilmiştir. Bütün bu bulgular pediatrik grupta inflamasyonun erişkin gruba kıyasla daha fazla olduğunun göstergesidir. Ayrıca PBMS hastaları arasında görece daha erken yaşlarda atak geçiren, hasta grubunda da yapılan patoloji incelemelerinde aksonal etkilenmenin belirgin olması, hastaların görüntülemelerinde lezyon yükünün artmış olması ve aktif kontrastlanmanın daha fazla olması pediatrik grup içinde de erken hastalık aktivesi gösteren grubun inflamasyon yükünün daha fazla olduğunu göstermektedir [117] [192,193]. Bunun kanıtı olarak da PARADIGMS çalışmasının subgrup analizinde, prepubertal grubun tedaviden daha fazla yarar görmesi gösterilebilir. Ayrıca daha önce tedavi başlanmamış PBMS hastalarında yapılan natalizumab çalışmasında da erken inflamasyonun bastırılması, bu grup hastalarda kognitif etkilenmeyi durdurabildiği gösterilmiştir [194–196].

Hastalık süreleri açısından gruplar değerlendirildiğinde tedavi değişikliği yapılan grubun yapılmayan gruba göre hastalık süresinin daha uzun olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Hastalık süresinin arttıkça tedavi değişikliğine gidilmesinin beklenen bir sonuç olmasına rağmen çocuk

hasta grubunda bununla ilgili literatür verisi bulunmamaktadır. Erişkin gruba baktığımızda ise hastalık süresinin artması tedavi değişikliği ihtimalini artırsa da tedavi değişikliği olan ve olmayan grupların kıyaslandığı çalışma olmadığı için kendi kohortumuzla kıyaslayamadık.

Kohortumuzda soygeçmişinde MS tanısı olanların oranı yaklaşık %11 olarak hesaplanmış ancak tedavi değişikliği açısından bu gruplar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde de PBMS hastalarının genetik yükünün erişkinlerle kıyaslandığında daha fazla olduğuna dair veri bulunmamakla birlikte, hastanın sahip olduğu genetik altyapının çevresel ve fiziksel özelliklerle birleştiğinde MS riskini belirlediği düşünülmektedir. Kendi kohortumuzda da aile öyküsü olan grup son EDSS düzeyleri açısından değerlendirildiğinde sadece 2 hastanın EDSS düzeyinin 6,5 olduğu diğer tüm hastaların ise <4 olduğu görülmüştür.

Kohortta incelenen 328 hastadan 109'unun ilk şikayetleri polisemptomatik olarak değerlendirilmiş ve tedavi değişikliği olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde 12 yaş altı MS hastalarında polisemptomatik başlangıç daha sık olarak görülmüştür [14,84]. Hastalarımızın büyük bir kısmının ilk yakınmaları adölesan dönemde olduğu için hastalık başlangıç yakınmalarının polisemptomatik olmasından ziyade monosemptomatik olması daha beklenir bir durumdur. Yapılan bir araştırmada da polisemptomatik ya da monosemptomatik başlangıcın sekonder progresyon ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [197].

PBMS tanısı ile izlenen 314 hastanın ilk ataklarında görülen bulgular değerlendirildiğinde, toplamda 3 hastada ensefalopati görüldüğü, ikisinin tedavisiz izlenen grupta, birinin ise tedavi değişikliği olan grupta olduğu görülmüştür. Ensefalopati kohortumuzda ilk atak bulgusu olarak çok nadir olarak ortaya çıkmıştır. Literatürde ise bilinç etkilenmesi daha çok ADEM tablosunda görülür iken, PBMS seyrinde ensefalopati, davranış değişiklikleri ve nöbet görüldüğünde olası başka tanıları düşünmek önemlidir. Kendi klinik tecrübemizde benzer bir klinik tablo geliştiren hastada NMDA ensefaliti tanısı konuldu [198].

Türkiye’de 193 PBMS hastasında yapılan bir çalışmada ilk başlangıç semptomları değerlendirildiğinde en sık olarak beyin sapı semptomları, bunu takiben duyuşsal bulgular, motor bulgular ve ON bulunmuştur [199]. Literatürdeki diğer çalışmalarda ON’nin PBMS hastalarında %10-22 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Erişkinlerde ise ilk bulgu olarak %20 civarında görülmekle birlikte, MS hastalarının hayatları boyunca yaklaşık yarısı ON geçirmektedir [200]. 2012 yılında PBMS hastalarında atak iyileşmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda erişkinlerde görülenin tam tersi olarak ON varlığının iyi prognoz göstergesi olmadığı hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [201]. Çocuklarda ilk görülen bulgu açısından bakıldığında erişkinlere kıyasla beyin sapı/serebellar bulgular daha fazla sıklıkta ve sensoryel bulgular daha az sıklıkta görülmektedir. Sekonder progresyonun öngörülmesi açısından yapılan bir çalışmada beyinsapı/serebellar başlangıçlı PBMS hastalarında sekonder progresyon riski yaklaşık 5.7 kat daha fazla olarak saptanmış [197]. Erişkinlerden farklı olarak sensoryel bulguların daha az görülməsi küçük yaştaki çocukların kendini ifade etme güçlüğünden de kaynaklanıyor olabilir.

Erişkin başlangıçlı MS hastalarında kötü prognostik faktör olarak erkek, cinsiyet, serebellar bulguları ile hastalık başlangıcı olsa da PBMS hastalarında bu durum kanıtlanamamıştır. [202]. Aksine kadın hastalarda atak sayısı erkek hastalara göre daha fazladır [4]. Prepubertal döneme bakılacak olursa kadın ve erkeklerde bu dönemde hastalık ilk semptomları arasında fark görülmemiş sadece erkeklerde beyin sapı semptomları kadınlarda ise sfinkter disfonksiyon sıklığı daha sık olarak bulunmuştur [203]. Kohortumuzun prepubertal değil adölesan yaş grubuna daha çok uyması, kötü prognoz özellikleri açısından erişkin gruba benziyor olabileceğini, bu nedenle tedavi değişikliğine daha sık başvurulduğu çıkarımı yapılabilir.

Kohortumuzda birinci ile ikinci atak görölme süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamakla birlikte tedavi değişikliği olan grupta ikinci atağın görölme süresi daha uzun olarak bulunmuştur. Literatürde iki atak arasındaki sürenin bir yıldan kısa olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [4]. Kohortumuzda ikinci atak görölme süresi yaklaşık iki yıl olsa da tedavi başlanan grupta ilk atak ile ikinci atak arasındaki sürenin belki de tedavi değişikliğine sekonder uzamış olabileceğini düşündürmektedir.

Gruplar arasında tedavisiz izlenen grup ile sırasıyla tedavi değişikliği olan grup ve tedavi değişikliği olmayan grup arasında toplam atak/yıl açısından istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Progresyonun yavaşlaması (EDSS/yıl) açısından incelendiğinde ise bu anlamlılık sadece tedavi değişikliği olan grup ile tedavisiz izlenen grup arasında saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PBMS hastasına tedavi başlanmadan önceki ve sonraki durum karşılaştırıldığında hem atak sayısı hem de progresyon indeksi açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [129,149–151,194,196,204,205]. Kohortumuzdaki gruplardan birinin tedavisiz izlenen grup olması ancak MS açısından başvuru merkezi olmamız sebebiyle başka merkezlerde tedavi önerilen ancak merkezimize görüş almak için başvuran hasta popülasyonu olması sebebiyle aslında bu gruptaki hastaların bir kısmına başka merkezlerde tedavi başlanmış olabilir. Bu durum çalışmamızın limitasyonlarından bir başkasını oluşturmaktadır.

Kranial MRG tutulumları ilk iki sırada periventriküler ve jukstakortikal tutulumların ardından literatürün aksine spinal kord tutulumu üçüncü sırada gelmektedir. İstatistiksel olarak incelendiğinde ise posterior fossa tutulumu ile tedavi değişikliği açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, spinal kord tutulumu açısından tedavi değişikliği yapılan grupta yapılmayan gruba göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Optik sinir tutulumu açısından incelendiğinde ise tedavi değişikliği yapılan grupta tedavisiz izlenen gruba göre anlamlı farklılık elde edilmiştir. RIS olan çocuklarda da yapılan incelemede spinal kord tutulumu saptanan çocuklarda MS riskinin daha fazla olması, bu grupta inflamasyonun daha fazla olduğu ve erken dönem inflamasyonu bastıran etkili bir tedaviye geçmek gerekebileceğini düşündürmektedir [192]. Erişkin grupta ON'nin iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmekle birlikte [206] literatürde pediatrik grupta yapılan incelemede hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur [207].

Spinal kord tutulumu olan hasta grubunda tedavisiz takip edilen grup ile tedavi değişikliği olan ve olmayan grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Spinal kord tutulumu olduğunda hastalığın prognozunun kötü gitme ihtimali belirdiği için güçlü bir tedavi ajanının seçilmesi ilaç değişim gerekliliğini de ortadan kaldırabilir.

Oligoklonal bant pozitifliği tedavi değişikliği açısından rol oynamamaktadır ancak RİS olan pediatrik grupta ilk kliniğin atak riskini spinal kord tutulumu ile birlikte artırmaktadır [117]. Bununla birlikte OKB pozitifliği 2017 tanı kriterlerine göre zamansal dağılım açısından bir kriter olarak kabul edildiğinden ve ilk klinik atakta MS tanısına götürdüğü için dolaylı olarak tedavinin erken başlanmasını sağlar ve bu durum prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

D vitamini düzeyi ile tedavi değişikliği arasındaki ilişki incelendiğinde tedavisiz izlenen grup ile tedavi değişikliği olan ve olmayan grupta veriler ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Literatürde de D vitamininin atak sayısını azalttığına yönelik veriler mevcuttur [39]. Bundan dolayı PBMS hastalarında özellikle D vitamini düzeyi takip edilmeli ve eksikliğinde mutlaka replasman yapılmalıdır. Vitamin D eksikliğine bağlı atak sayısında artış, mevcut tedavinin yetersiz kalmasına ve değişmesine neden olabilir. Ancak erişkin grupta yapılan interferon beta-1a tedavisi alan ve D vitamini düzeyi düşük olan hasta grubunda yüksek doz oral D vitamini verilip plasebo ile karşılaştırılan SOLAR çalışmasında hastaların NEDA-3 düzeyine gelmelerinde D vitamini alan grup ile almayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış. D vitamini takviyesinin sadece MRG' de aktif lezyon sayısında azalmaya yol açtığı tespit edilmiş [208]. EVIDIMS çalışmasında ise hastalara kolekalsiferol takviyesi yapılmış, klinik ve radyolojik olarak progresyonları incelenmiştir. Sonuç olarak yüksek doz vitamin takviyesinin terapötik olarak ne yararı ne de zararı gösterilmiştir [209].

Ataklar arasındaki EDSS ve son muayenelerindeki EDSS puanları karşılaştırıldığında ilk atak ve atak sonu EDSS arasında tedavi değişikliği açısından farklılık gözlenmemiştir. Pediatrik MS olgularında ataklar sonrası sekelsiz iyileşme büyük oranda görüldüğünden bu durum literatür bilgisi ile ilişkilendirilebilir [210]. Son muayene EDSS puanları tedavi değişikliği açısından değerlendirildiğinde ise tedavi değişikliği olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmiştir. Buna göre tedavi değişikliği olan grubun son muayenedeki EDSS puanı daha yüksek olarak saptanmıştır. EDSS puanlarındaki sapma matematiksel olarak büyük rakamlara ulaşmasa da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak EDSS puanları düşük kalmıştır bu nedenle ufak değişiklikler dikkatle yorumlanmalıdır. Literatürde tedavisiz izlenen hasta popülasyonlarında

EDSS 4 özürölük düzeyine erişmek tedavi alan gruba göre çok daha kısa zaman almıştır [194,205]. Bizim kohortumuzda ise EDSS değeri daha fazla olan grubun tedavi değışikliğine gitmesi beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir Ayrıca tedavi değışikliği olan grubun atak/yıl oranının ve EDSS/yıl oranında da azalma olması tedavi değışikliğinin etkinliğini gösterebilir.

Tedaviler açısından incelendiğinde en çok kullanılan tedavilerin sırası ile interferon beta 1a 30 mcg, fingolimod ve glatiramer asetat olduğu görölmektedir. Literatürde de IFN ve GA tedavilerinin gözlemsel çalışmalar sonucunda güvenilir olduğuna dair çalışmalar olması sebebiyle PBMS hastasına başlanacak tedavi seçenekleri arasında ilk sırayı almaktadır [211]. Fingolimod ise FDA onayı olan bir molekül olması sebebiyle PBMS hastalarında tercih edilmektedir [138]. İkinci sırada ilaç seçiminde sırası ile fingolimod, natalizumab ve okrelizumab gelmektedir. Hasta grubumuzda tedavi değışikliğinin nedenlerini sırası ile radyolojik aktivite, klinik aktivite ve yan etkiler olarak gözlemledik. Literatürde de ilaç değışikliğinin nedeni ilk sırada hastalık aktivitesi ikinci sırada ilaç yan etkileri diye belirtilmiştir. Pediatrik grupta güvenlik açısından daha düşük etkinlikli olan ancak daha güvenli olan IFN ve GA ile başlamak sonrasında inflamasyon yükü fazla olan bu hasta grubunda tedavi değışikliğini genelde gerekli kılmaktadır. Natalizumab ile yapılan çalışmalarda hasta gruplarında hem atak sayıları hem de EDSS düzeyleri arasında özellikle injektabl tedavilerle karşılaştırıldığında belirgin iyileşme gözlemlenmiştir [149–151]. Natalizumabın naif hastalarda verildiği bir çalışmada ise hastalarda kognitif etkilenmenin de yavaşladığı görölmüştür [196]. Okrelizumabın ise erişkin MS hastalarında interferon beta ile yapılan karşılaştırma çalışmasında PPMS'de etkili olduğu gösterilmiştir [156] ancak PBMS grubunda ise klinik çalışması halen devam ettiği için henüz sonuçlar bildirilmemiştir. Kendi kliniğimizde sınırlı sayıdaki pediatrik hastada gözlemimiz okrelizumabın etkili olduğu yönündedir. Hastalarda tedavi değışikliğinde genellikle ikinci daha etkili tedavilerin seçilmesi nedeniyle tedavi öncesi ve sonrası atak sayıları arasında istatistiksel olarak azalma lehine anlamlılık saptanmıştır.

PBMS hasta grubu erişkin grupla kıyaslandığında hastalık başlangıcında atak sayısının fazla olması, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin kısa olması, sekonder progresyon göstermelerinin uzun zaman almasına rağmen erişkin gruba göre erken yaşta progresyon göstermeleri, RIS döneminde dahi kognitif yıkım gelişmesi nedeniyle erken dönemde etkin inflamatuvar tedavi başlanması gerekmektedir. Bu nedenle bu grupta tedavilerin yan etkileri de değerlendirilerek gerektiğinde erken dönemde hemen tedavi değişikliğine gidilmesi ya da erken dönemde inflamasyonun kontrol altına alınması açısından önemli görölmektedir.



6. SONUÇ

Pediatric başlangıçlı yetişkin MS hastalarında tedavi değişimindeki belirleyici faktörlerin analizinin incelendiği bu araştırmada diğer gruplarla karşılaştırıldığında tedavi değişikliği olan grupta ilkokul mezunlarında daha fazla tedavi değişikliğine gidildiği lise mezunlarında tam tersi olarak tedavi değişikliğine gidilmediği saptanmıştır.

Tedavi değişikliği yapılan grupta ilk atak yaşı daha küçük, hastalık süresi daha uzun olarak tespit edilmiştir. Klinik aktivite açısından incelendiğinde ise tedavi değişikliği yapılan grupta erkek cinsiyette serebellar tutulum daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Tedavi takibinde önemli parametrelerden biri olan atak/yıl açısından gruplar değerlendirildiğinde tedavi değişikliği yapılan grupta bu oran daha düşük olarak görülmüştür. Progresyon indeksi (EDSS/yıl) değerlendirildiğinde ise tedavi değişikliği olan grupta bu indeks daha düşük olarak incelenmiştir. Bu iki parametre beraber değerlendirildiğinde yapılan tedavi değişikliğinin progresyon üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülebilir.

Gruplar görüntülemeleri açısından incelendiğinde spinal kord tutulumu tedavi değişikliği yapılan grupta, optik sinir tutulumu ise tedavisiz izlenen grupta daha sık bulunmuştur. D vitamini açısından ise tedavi değişikliği yapılan grupta eksiklik daha fazla saptanmıştır.

Tedavi değişikliğine yol açan nedenler incelendiğinde en sık neden radyolojik aktivite ikinci sırada klinik aktivite ve tedaviye bağlı yan etkiler olarak görüldü. Tedavi değişikliği ile hastaların son EDSS düzeyleri değerlendirildiğinde ise tedavi değişikliği yapılan grupta EDSS düzeyinin daha yüksek olmasına rağmen EDSS/yıl oranının azalmasına bağlı durakladığı dikkati çekmiş ve atak sayısında azalma saptanmıştır.

Sonuç olarak PBMS grubunda inflamasyonun erişkin gruba göre fazla olması sebebiyle bu durum ile ilişkili özür lülüğün engellenmesi açısından tedavi değişikliğinin yanı sıra inflamasyonu daha etkili şekilde bastıran tedavilere erken dönemde geçilmesi gerektiği mutlaka akılda tutulmalıdır. RİS döneminde kognitif tutulumunun başlaması nedeniyle bu dönemde dahi tedaviye başlanması gerektiğini öneren yayınlar bulunmakta ve erişkin RİS hastalarında halihazırda iki tedavi çalışması yürütölmektedir. Bu çalışmada istatistiki olarak anlamlı bulunan parametrelerin klinik rutinde erken tedavi değişikliğine gitmek açısından göz önünde bulundurulmasını önermekteyiz.



KAYNAKÇA

- [1] Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 127, American Society for Clinical Investigation; 2017, p. 3577–87. <https://doi.org/10.1172/JCI90609>.
- [2] Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: Incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *European Journal of Neurology* 2014;21:654–9. <https://doi.org/10.1111/ene.12371>.
- [3] Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurology* 2007;6:887–902. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70242-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70242-9).
- [4] Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006;118:1133–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0655>.
- [5] Verhey LH, Shroff M, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. Pathobiological, Clinical, and Magnetic Resonance Imaging Features. *Neuroimaging Clinics of North America* 2013;23:227–43. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.12.004>.
- [6] Chitnis T. Pediatric central nervous system demyelinating diseases. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 2019;25:793–814. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000730>.
- [7] Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979;Sep; 60:189–92.
- [8] Murray J. T. *Multiple Sclerosis: The History of a Disease*. 2004.
- [9] Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: A short history of a long story. *Neurology* 2007;68. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259419.96311.54>.
- [10] CARTER HR. Multiple Sclerosis in Childhood. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1946;71:138. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1946.02020250028003>.
- [11] Gall JC, Hayles AB, Siekert RG, Keith HM. Multiple Sclerosis in Children. *Pediatrics* 1958;21.
- [12] Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *Journal of Experimental Medicine* 1933;58:39–52. <https://doi.org/10.1084/jem.58.1.39>.
- [13] Kabat EA, Glusman M, Knaub V. Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *The American Journal of Medicine* 1948;4:653–62. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(48\)90389-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(48)90389-1).
- [14] Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis Clinical features and outcome. *Neurology* 2016;87:S74–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003028>.

- [15] Krajnc N, Oražem J, Rener-Primec Z, Kržan MJ. Multiple sclerosis in pediatric patients in Slovenia. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018;20:194–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.026>.
- [16] Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology* 2016;87:2006–15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003318>.
- [17] Gudbjornsson BT, Haraldsson Á, Einarsdóttir H, Thorarensen Ó. Nationwide Incidence of Acquired Central Nervous System Demyelination in Icelandic Children. *Pediatric Neurology* 2015;53:503–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.08.020>.
- [18] Dell'Avvento S, Sotgiu MA, Manca S, Sotgiu G, Sotgiu S. Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. *European Journal of Pediatrics* 2016;175:19–29. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2588-3>.
- [19] Achiron A, Garty B, Menasc S, Magalashvili D, Dolev M, Ben-Zeev B, et al. Multiple sclerosis in Israeli children: incidence, an clinical, cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings. *Isr Med Assoc J* 2012 Apr;14(4):234–9 PMID: 22675841 2012;Apr;234–9.
- [20] Simpson S, Blizzard L, Otahal P, van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011;82:1132–41. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432>.
- [21] Tao C, Simpson S, van der Mei I, Blizzard L, Havrdova E, Horakova D, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2016;87:1343–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314013>.
- [22] Ahn JJ, O'Mahony J, Moshkova M, Hanwell HE, Singh H, Zhang MA, et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice. *Multiple Sclerosis* 2015;21:735–48. <https://doi.org/10.1177/1352458514551453>.
- [23] Waubant E. Effect of puberty on multiple sclerosis risk and course. *Multiple Sclerosis* 2018;24:32–5. <https://doi.org/10.1177/1352458517737393>.
- [24] Lulu S, Graves J, Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2016;22:193–200. <https://doi.org/10.1177/1352458515581873>.
- [25] Ramagopalan S v., Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymont DA, Orton SM, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: A population based study. *European Journal of Neurology* 2009;16:342–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02431.x>.
- [26] Kennedy J, O'Connor P, Sadovnick AD, Perara M, Yee I, Banwell B. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology* 2006;26:162–7. <https://doi.org/10.1159/000091658>.
- [27] Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aen G, Benson L, et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics* 2016;138. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0120>.

- [28] Cruz PMR, Matthews L, Boggild M, Cavey A, Constantinescu CS, Evangelou N, et al. Time-and region-specific season of birth effects in multiple sclerosis in the United Kingdom. *JAMA Neurology* 2016;73:954–60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1463>.
- [29] Waubant E, Ponsonby AL, Pugliatti M, Hanwell H, Mowry EM, Hintzen RQ. Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. *Neurology* 2016;87:S20–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003029>.
- [30] Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19:891–5. <https://doi.org/10.1177/1352458512469693>.
- [31] Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology* 2011;76:1989–95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>.
- [32] Yeh EA, Graves J. Vaccination: Not a trigger for MS. *Neurology* 2019;93:377–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008000>.
- [33] Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2019;93:e908–16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008012>.
- [34] Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:2589–95. <https://doi.org/10.1093/brain/awm198>.
- [35] Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European Journal of Epidemiology* 2013;28:867–74. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9853-4>.
- [36] Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2016;22:1021–6. <https://doi.org/10.1177/1352458515609794>.
- [37] Sundström P, Nyström L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2008;15:579–83. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02122.x>.
- [38] Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: A prospective national cohort study. *The Lancet Neurology* 2011;10:436–45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X).
- [39] Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;67:618–24. <https://doi.org/10.1002/ana.21972>.
- [40] Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:2140–5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182752ea8>.
- [41] Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18:1334–6. <https://doi.org/10.1177/1352458512436596>.

- [42] Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009;73:1543–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0>.
- [43] Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013;80:548–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828154f3>.
- [44] Chitnis T, Graves J, Weinstock-Guttman B, Belman A, Olsen C, Misra M, et al. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016;3:897–907. <https://doi.org/10.1002/acn3.365>.
- [45] Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: A paediatric perspective. *Obesity Reviews* 2010;11:118–26. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00674.x>.
- [46] McDonald J, Graves J, Waldman A, Lotze T, Schreiner T, Belman A, et al. A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;6:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.011>.
- [47] Pakpoor J, Seminatore B, Graves JS, Schreiner T, Waldman AT, Lotze TE, et al. Dietary factors and pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24:1067–76. <https://doi.org/10.1177/1352458517713343>.
- [48] Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *European Journal of Neurology* 2016;23:1308–21. <https://doi.org/10.1111/ene.13026>.
- [49] Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, Hart J, Roalstad S, Graves J, et al. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *Journal of the Neurological Sciences* 2016;363:153–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.042>.
- [50] Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Rubin J, Zelikovitch AS, Nourbakhsh B, et al. Maternal and perinatal exposures are associated with risk for pediatric-onset multiple sclerosis. *Pediatrics* 2017;139. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2838>.
- [51] Mar S, Liang S, Waltz M, Casper TC, Goyal M, Greenberg B, et al. Several household chemical exposures are associated with pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018;5:1513–21. <https://doi.org/10.1002/acn3.663>.
- [52] Bourne T, Waltz M, Casper TC, Kavak K, Aaen G, Belman A, et al. Evaluating the association of allergies with multiple sclerosis susceptibility risk and disease activity in a pediatric population. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;375:371–5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.041>.
- [53] Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2004;3:104–10. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00663-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00663-X).
- [54] Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, Bulman D, Hashimoto L, Party DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Annals of Neurology* 1993;33:281–5. <https://doi.org/10.1002/ana.410330309>.

- [55] Sadovnick AD, Hintzen RQ. Genetics of pediatric multiple sclerosis. In: Chabas D, Waubant EL, editors. *Demyelinating Disorders of the Central Nervous System in Childhood*, Cambridge: Cambridge University Press; 2011, p. 169–82. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511974373.017>.
- [56] Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology* 2011;76:781–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820ee1cd>.
- [57] Isobe N, Madireddy L, Khankhanian P, Matsushita T, Caillier SJ, Moré JM, et al. An ImmunoChip study of multiple sclerosis risk in African Americans. *Brain* 2015;138:1518–30. <https://doi.org/10.1093/brain/awv078>.
- [58] Krupp L, Patel Y, Bhise V. Pediatric multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2009;12:238. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.58281>.
- [59] Boster AL, Endress CF, Hreha SA, Caon C, Perumal JS, Khan OA. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis in African-American Black and European-Origin White Patients. *Pediatric Neurology* 2009;40:31–3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.004>.
- [60] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology* 2000;47:707–17. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q).
- [61] Vargas-Lowy D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *Journal of Child Neurology* 2012;27:1394–407. <https://doi.org/10.1177/0883073812456084>.
- [62] Markovic-Plese S, Cortese I, Wandinger K-P, McFarland HF, Martin R. CD4+CD28– costimulation-independent T cells in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 2001;108:1185–94. <https://doi.org/10.1172/jci12516>.
- [63] Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Journal of Experimental Medicine* 1994;179:973–84. <https://doi.org/10.1084/jem.179.3.973>.
- [64] MİRZA M. Multipl Skleroz İmmünpatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji - Özel Konular* 2017;10:300–9.
- [65] Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4+ T cell populations. *Annual Review of Immunology* 2010;28:445–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>.
- [66] Balashov KE, Smith DR, Khoury SJ, Hafler DA, Weiner HL. Increased interleukin 12 production in progressive multiple sclerosis: Induction by activated CD4+ T cells via CD40 ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:599–603. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.599>.
- [67] Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, Smith D, Weiner HL, Khoury SJ. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis

- correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *Journal of Clinical Investigation* 1998;102:671–8. <https://doi.org/10.1172/JCI3125>.
- [68] Beck J, Rondot P, Catinot L, Falcoff E, Kirchner H, Wietzerbin J. Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: Do cytokines trigger off exacerbations? *Acta Neurologica Scandinavica* 1988;78:318–23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03663.x>.
- [69] Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T H1 and TH17 cells. *Nature Medicine* 2008;14:337–42. <https://doi.org/10.1038/nm1715>.
- [70] Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, Kostulas N, Özenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999;5:101–4. <https://doi.org/10.1177/135245859900500206>.
- [71] Graber JJ, Allie SR, Mullen KM, Jones M v., Wang T, Krishnan C, et al. Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2008;196:124–32. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.02.008>.
- [72] Brucklacher-Waldert V, Stuermer K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:3329–41. <https://doi.org/10.1093/brain/awp289>.
- [73] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature Medicine* 2007;13:1173–5. <https://doi.org/10.1038/nm1651>.
- [74] Wu GF, Alvarez E. The Immunopathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* 2011;29:257–78. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.009>.
- [75] Jones AP, Kermode AG, Lucas RM, Carroll WM, Nolan D, Hart PH. Circulating immune cells in multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology* 2017;187:193–203. <https://doi.org/10.1111/cei.12878>.
- [76] Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior* 2015;5. <https://doi.org/10.1002/brb3.362>.
- [77] Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso M, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis Journal* 1997;3:43–6. <https://doi.org/10.1177/135245859700300105>.
- [78] Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Multiple Sclerosis* 2002;8:115–8. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms786oa>.
- [79] Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *Journal of Pediatrics* 2004;144:246–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.10.056>.

- [80] Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;86:280–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05086.x>.
- [81] Shiraishi K, Higuchi Y, Ozawa K, Hao Q, Saida T. Clinical course and prognosis of 27 patients with childhood onset multiple sclerosis in Japan. *Brain and Development*, vol. 27, Elsevier; 2005, p. 224–7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.06.005>.
- [82] Pakpoor J, Goldacre R, Schmierer K, Giovannoni G, Waubant E, Goldacre MJ. Psychiatric disorders in children with demyelinating diseases of the central nervous system. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24:1243–50. <https://doi.org/10.1177/1352458517719150>.
- [83] Benson LA, Healy BC, Gorman MP, Baruch NF, Gholipour T, Musallam A, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014;3:186–93. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.06.004>.
- [84] Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine* 2007;356:2603–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067597>.
- [85] Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2009;66:54–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>.
- [86] Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Advances in Pediatrics* 2019;66:209–29. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.03.003>.
- [87] Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, Penner I, Till C. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology* 2016;87:S82–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002883>.
- [88] Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, Roscio M, Amato MP. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2010;31. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0437-8>.
- [89] Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis: An Iconographic Review. *Clinical Neuroradiology* 2020;1–11. <https://doi.org/10.1007/s00062-020-00929-8>.
- [90] Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* 2017;389:1336–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X).
- [91] Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJA, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: A prospective national cohort study. *The Lancet Neurology* 2011;10:1065–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70250-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70250-2).
- [92] Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 122, Elsevier B.V.; 2014, p. 291–316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00012-1>.
- [93] Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, de Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 2016;15:292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2).

- [94] Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Kolson DL, Mannon LJ, et al. Isolated U-fiber involvement in MS. Preliminary observations. *Neurology* 1998;50:1301–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1301>.
- [95] Gawne-Cain ML, O’Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: A comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology* 1997;49:364–70. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.2.364>.
- [96] Rovira Á, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology* 2015;11:471–82. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.106>.
- [97] Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, de Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 2016;15:292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2).
- [98] Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, et al. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. n.d.
- [99] Hua LH, Donlon SL, Sobhanian MJ, Portner SM, Okuda DT. Thoracic spinal cord lesions are influenced by the degree of cervical spine involvement in multiple sclerosis. *Spinal Cord* 2015;53:520–5. <https://doi.org/10.1038/sc.2014.238>.
- [100] Riva D, Chiapparini L, Pollo B, Balestrini MR, Massimino M, Milani N. A case of pediatric tumefactive demyelinating lesion misdiagnosed and treated as glioblastoma. *Journal of Child Neurology* 2008;23:944–7. <https://doi.org/10.1177/0883073808315419>.
- [101] Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: Highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000;54:1427–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.7.1427>.
- [102] Patriarca L, Torlone S, Ferrari F, di Carmine C, Totaro R, di Cesare E, et al. Is size an essential criterion to define tumefactive plaque? MR features and clinical correlation in multiple sclerosis. *Neuroradiology Journal* 2016;29:384–9. <https://doi.org/10.1177/1971400916665385>.
- [103] van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JHTM, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1282>.
- [104] Filippi M, Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. *Progress in Brain Research* 2009;175:465–82. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17531-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17531-3).
- [105] Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1966–7. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000144352.67102.BC>.
- [106] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated

- encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123:2407–22. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2407>.
- [107] Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Rauer S, Eckenweiler M, Huzly D, et al. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids and Barriers of the CNS* 2015;12:1–5. <https://doi.org/10.1186/s12987-015-0024-8>.
- [108] Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* 2018;36:69–117. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.014>.
- [109] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8>.
- [110] Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2012;72:211–23. <https://doi.org/10.1002/ana.23575>.
- [111] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [112] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
- [113] Fadda G, Brown RA, Longoni G, Castro DA, O’Mahony J, Verhey LH, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2018;2:191–204. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30026-9).
- [114] Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: Results of a nationwide survey. *European Journal of Pediatrics* 2007;166:405–12. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0249-2>.
- [115] Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>.
- [116] Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, de Seze J, Wiertlievski S, Brochet B, et al. Unexpected multiple sclerosis: Follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2008;79:195–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108274>.
- [117] Makhani N, Lebrun C, Siva A, Brassat D, Carra Dallièrè C, de Seze J, et al. Radiologically isolated syndrome in children. *Neurology*:

- Neuroimmunology and NeuroInflammation 2017;4:395.
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000395>.
- [118] Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Multiple Sclerosis* 2009;15:918–27. <https://doi.org/10.1177/1352458509106214>.
- [119] Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016;87:S59–66.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002824>.
- [120] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- [121] Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, Roussel G, Pontarotti P, Roeckel N, et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993;90:7990–4.
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.7990>.
- [122] Pham-Dinh D, Allinquant B, Ruberg M, della Gaspera B, Nussbaum JL, Dautigny A. Characterization and expression of the cDNA coding for the human myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of Neurochemistry* 1994;63:2353–6. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062353.x>.
- [123] Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *Journal of Neuroinflammation* 2011;8:184. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-184>.
- [124] Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo Calvo A, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Multiple Sclerosis* 2015;21:866–74.
<https://doi.org/10.1177/1352458514555785>.
- [125] Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Karenfort M, Kornek B, Seidl R, et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Multiple Sclerosis* 2016;22:1821–9. <https://doi.org/10.1177/1352458516631038>.
- [126] Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, Blaschek A, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900–8.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004312>.
- [127] Wang CX, Greenberg BM. Pediatric Multiple Sclerosis: From Recognition to Practical Clinical Management. *Neurologic Clinics* 2018;36:135–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.005>.
- [128] Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;277.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(09\)70012-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(09)70012-7).

- [129] Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: A retrospective study. *Journal of Child Neurology* 2013;28:849–56. <https://doi.org/10.1177/0883073813488828>.
- [130] Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25:491–502. <https://doi.org/10.2165/11591110-000000000-00000>.
- [131] Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64:888–90. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A>.
- [132] Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, Ia Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurological Sciences* 2009;30:193–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0083-1>.
- [133] Gärtner J, Brück W, Weddige A, Hummel H, Norenberg C, Bugge J-P. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2017;3:205521731774762. <https://doi.org/10.1177/2055217317747623>.
- [134] Scott LJ. Glatiramer acetate: A review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2013;27:971–88. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0117-3>.
- [135] Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34:120–6. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41274>.
- [136] Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2011;68:437–44. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.325>.
- [137] Pitteri M, Magliozzi R, Bajrami A, Camera V, Calabrese M. Potential neuroprotective effect of Fingolimod in multiple sclerosis and its association with clinical variables. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19:387–95. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1434143>.
- [138] Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2018;379:1017–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>.
- [139] Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, Hemmer B, Warnke C, Menge T, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2015;15:339–46. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1025755>.
- [140] Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric

- Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatric Neurology* 2018;83:19–24.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007>.
- [141] Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera | European Medicines Agency n.d.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tecfidera> (accessed September 19, 2020).
- [142] Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74:659–74. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0212-x>.
- [143] Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:247–56.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9).
- [144] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>.
- [145] Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: Mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2018.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317411>.
- [146] Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2010;362:416–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>.
- [147] Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24:1594–604.
<https://doi.org/10.1177/1352458517727603>.
- [148] Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4\beta 1$ integrin. *Nature* 1992;356:63–6.
<https://doi.org/10.1038/356063a0>.
- [149] Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Pediatric Neurology* 2017;70:56–60.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.017>.
- [150] Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LME, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: Results of the Italian registry. *BMC Neurology* 2015;15.
<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0433-y>.
- [151] Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019;25:72–80.
<https://doi.org/10.1177/1352458517732843>.

- [152] Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1870–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>.
- [153] McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: Recommendations from an expert group. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2016;87:117–25. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>.
- [154] Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2016;87:885–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312940>.
- [155] Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi N el, Tamim H, Nicolas J, Khoury SJ, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018;24:113–6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.015>.
- [156] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376:221–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
- [157] Reff M, Carner K, Chambers K, Chinn P, Leonard J, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435–45. <https://doi.org/10.1182/blood.v83.2.435.bloodjournal832435>.
- [158] Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatric Neurology* 2014;51:114–8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.007>.
- [159] Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *Journal of Neurology* 2016;263:322–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7979-x>.
- [160] Dale RC, Brilot F, Duffy L v., Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014;83:142–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>.
- [161] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2008;358:676–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706383>.
- [162] Granqvist M, Boreholm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurology* 2018;75:320–7. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4011>.
- [163] Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Multiple Sclerosis Journal* 2018;24:1087–95. <https://doi.org/10.1177/1352458517713668>.

- [164] Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, Jones JL, May K, Somerfield J, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012;83:298–304. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300826>.
- [165] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2012;380:1819–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3).
- [166] Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017;89:1117–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>.
- [167] Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:2076–82. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a8164c>.
- [168] Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A, et al. Incidence of cyclophosphamide-induced urotoxicity and protective effect of mesna in rheumatic diseases. *Journal of Rheumatology* 2015;42:1661–6. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150065>.
- [169] Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: A report from the St. Jude lifetime cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017;102:2242–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3723>.
- [170] Burman J, Kirgizov K, Carlson K, Badoglio M, Mancardi GL, de Luca G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: A registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 2017;52:1133–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.40>.
- [171] Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *The Lancet* 2016;388:576–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30169-6).
- [172] Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report. *JAMA Neurology* 2015;72:159–69. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3780>.
- [173] Nourbakhsh B, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *European Journal of Neurology* 2016;23:1482–6. <https://doi.org/10.1111/ene.13102>.

- [174] Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adult and Pediatric Populations. *ISRN Neurology* 2012;2012:1–6. <https://doi.org/10.5402/2012/427102>.
- [175] Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1989;46:676–80. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420096030>.
- [176] Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A two centre phase 2 study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002;72:179–83. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.2.179>.
- [177] Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology* 2015;17:1–12. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0336-z>.
- [178] Yadav V, Bever C, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1083–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000250>.
- [179] Yeh EA, Kinnett-Hopkins D, Grover SA, Motl RW. Physical activity and pediatric multiple sclerosis: Developing a research agenda. *Multiple Sclerosis* 2015;21:1618–25. <https://doi.org/10.1177/1352458515606526>.
- [180] Gordon-Lipkin E, Banwell B. An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017;13:975–89. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1360135>.
- [181] Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64:891–4. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152896.35341.51>.
- [182] Harbo HF, Gold R, Tintora M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2013;6:237–48. <https://doi.org/10.1177/1756285613488434>.
- [183] Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS. *PLoS ONE* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122686>.
- [184] Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S37–45. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259447.77476.a9>.
- [185] Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell PB, et al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research n.d. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70093-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70093-6).
- [186] Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after

- adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis* 2016;22:104–11. <https://doi.org/10.1177/1352458515579444>.
- [187] Goulden R, Riise T, Myhr KM, Pugliatti M, Wolfson C. Does low socioeconomic status in early life protect against multiple sclerosis? A multinational, case-control study. *European Journal of Neurology* 2016;23:168–74. <https://doi.org/10.1111/ene.12830>.
- [188] Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Archives of Neurology* 2009;66:967–71. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.135>.
- [189] Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:3392–400. <https://doi.org/10.1093/brain/awp278>.
- [190] Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology* 2014;83:2140–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001045>.
- [191] Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922–8. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000036907.37650.8E>.
- [192] Wilbur C, Yeh EA. Radiologically isolated syndrome in children: Current knowledge and future directions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018;24:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.010>.
- [193] Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, Röver C, Huppke P, Gärtner J, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* 2015;77:655–67. <https://doi.org/10.1002/ana.24364>.
- [194] Deiva K, Huppke P, Banwell B, Chitnis T, Gärtner J, Krupp L, et al. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN β -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: Further insights from PARADIG MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2020;91:58–66. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321124>.
- [195] McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017;14:985–98. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0568-1>.
- [196] Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Journal of Neurology* 2020;267:100–5. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09554-z>.
- [197] Akhtar S, Alroughani R, Ahmed SF, Al-Hashel JY. Prognostic indicators of secondary progression in a paediatric-onset multiple sclerosis cohort in Kuwait. *Multiple Sclerosis* 2016;22:1086–93. <https://doi.org/10.1177/1352458515608960>.

- [198] Gulec B, Kurucu H, Bozbay S, Dikmen Y, Sayman H, Tuzun E, et al. Co-existence of multiple sclerosis and anti-NMDA receptor encephalitis: A case report and review of literature. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020;42. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102075>.
- [199] Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K, Yaramış A, Cansu A, Ünalp A, et al. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *European Journal of Paediatric Neurology* 2017;21:864–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.06.004>.
- [200] Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye and Brain* 2016;8:195–202. <https://doi.org/10.2147/EB.S54131>.
- [201] Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18:1008–12. <https://doi.org/10.1177/1352458511431725>.
- [202] Bergamaschi R. Prognostic Factors in Multiple Sclerosis. *International Review of Neurobiology* 2007;79:423–47. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)79019-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)79019-0).
- [203] Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *European Journal of Neurology* 2014;21:441–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12327>.
- [204] Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, Lorefice L, Fenu G, Iaffaldano P, et al. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Multiple Sclerosis Journal* 2019;25:399–407. <https://doi.org/10.1177/1352458518754364>.
- [205] Amato MP, Fonderico M, Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Prestipino E, et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology* 2020;143:3013–24. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa251>.
- [206] Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology* 2005;4:281–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5).
- [207] Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18:1008–12. <https://doi.org/10.1177/1352458511431725>.
- [208] Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a 2019. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008445>.
- [209] Dörr J, Bäcker-Koduah P, Wernecke K-D, Becker E, Hoffmann F, Faiss J, et al. High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis – results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2020;6:205521732090347. <https://doi.org/10.1177/2055217320903474>.
- [210] Chitnis T, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, Goyal MS, et al. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple

sclerosis. *Brain* 2020;143:2733–41.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa199>.

- [211] Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87:S97–102.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002823>.



İNTİHAL TARAMA RAPORU

PEDİATRİK BAŞLANGIÇLI YETİŞKİN MS HASTALARINDA TEDAVİ DEĞİŞİMİNDEKİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLERİN ANALİZİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 4	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.tbmm.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
2	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.noroimmunoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	tampub.uta.fi İnternet Kaynağı	<% 1