



TÜRKİYE MULTİPL SKLEROZ DERNEĞİ

bülteni

Şubat '23 Sayı 1





Türkiye Multipl Skleroz Derneği Bülteni

Şubat 2023

Sayı: 1

Üç ayda bir yayımlanır.

**Türkiye Multipl Skleroz Derneği Adına
İmtiyaz Sahibi ve Genel Yayın Yönetmeni**

Doç. Dr. Melih Tütüncü

Editör

Doç. Dr. Serkan Demir

Yayın Türü

Yerel Süreli Yayın

Grafik Tasarım ve Uygulama

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Online Yayınlanma Tarihi: Şubat 2023

İçindekiler

2-3 > BAŞKAN'DAN
Doç. Dr. Melih Tütüncü

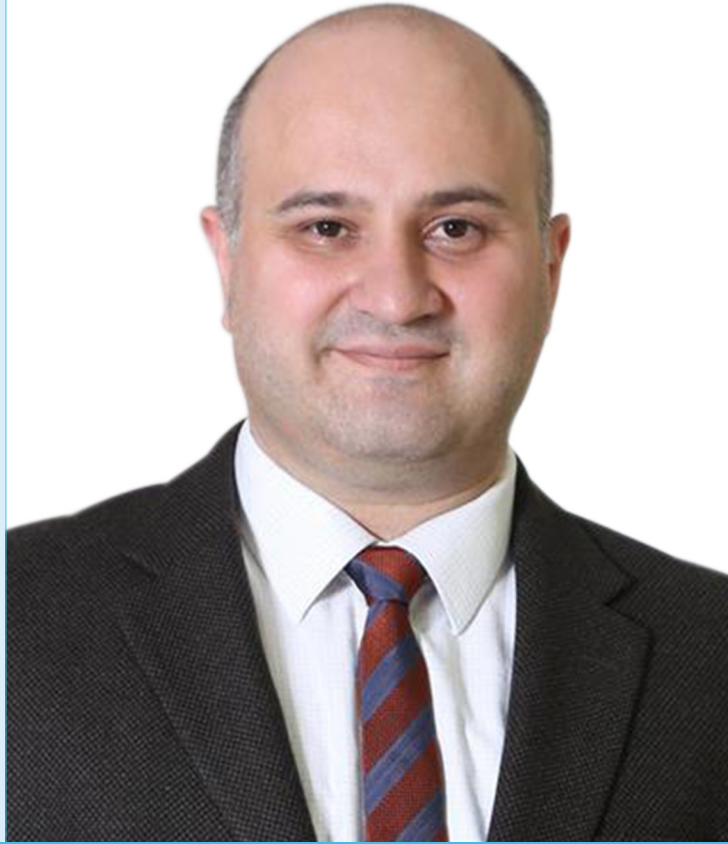
4-5 > EDITÖR'DEN
Doç. Dr. Serkan Demir

6-9 > MULTIPL SKLERÖZ
Doç. Dr. Serkan Demir

10-11 > AİLESEL MS VE ÖZELLİKLERİ
Uzm. Dr. Nazlı Gamze Bülbül

**12-17 > MULTIPL SKLERÖZDA TEDAVİ SEÇİMİ, DEĞİŞİMİ
SONLANDIRMASINA GENEL YAKLAŞIM**
Doç. Dr. Mesrure Köseoğlu

**18-21 > MULTIPL SKLERÖZ TEDAVİSİNDE GÜVENLİK VE
RİSK YÖNETİMİ**
Doç. Dr. Rabia Gökçen Gözübatık Çelik



Doç. Dr. Melih Tütüncü
Türkiye MS Derneği Yönetim Kurulu Başkanı
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi

Merhaba,

Derneğimiz tarafından 2020 yılından bu yana e-bülten olarak yayınlanan "MS BÜLTEN"i'nin 2023 Şubat sayısı ile tekrar bir aradayız.

Geçtiğimiz yıl 29 Mayıs günü dernekte Onursal Başkanımız Aksel Siva, ben ve Yönetim Kurulu üyemiz Uzm. Dr. Tuncay Gündüz'ün katılımı ile "Geleneksel MS Günü Toplantısı" ve aynı gün "Dünya MS Günü Açık Hava Konseri" etkinliği düzenledik. Ayrıca, 6 Kasım günü yapılan İstanbul Maratonu halk koşusu ve 13 Kasım günü gerçekleşen Pazar buluşması ile yeniden üyelerimizle bir arada olmaktan memnuniyet duyduk. Bu yıl da hizmet ve etkinliklerimize devam edeceğiz.

Bilindiği gibi, MS hastalığına ilişkin olarak her yıl daha fazla araştırma yapılmakta ve ilerlemeler kaydedilmektedir. Böylece, hastalığa ilişkin tedavi seçeneklerinin artmasında önemli katkılar sağlanmakta ve daha etkin sonuçlar alınmaktadır.

Bültenimizden fayda sağlamanızı umuyor, değerli hekimlerimize katkıları için teşekkür ediyorum.

Doç. Dr. Melih Tütüncü

Başkan



Doç. Dr. Serkan Demir
Türkiye MS Derneği Bilimsel Kurul Başkanı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi

Artık gelenekselleşen MS bültenlerimizin bu son sayısında MS'i ayrıntıları ile uzmanlarından son güncel bilgilerle duru bir şekilde öğrenmenize odaklandık.

Bu sayımızda; "MS ve Genetik, Çevresel, İmmünolojik etkenler", "Ailesel MS ve Özellikleri", "MS'te Tedavi Seçimi ve Sonlandırılmasına Genel Yaklaşım" ve "MS Tedavisinde Güvenlik ve Risk Yönetimi" konuları işlenmiştir.

Umarız cevapsız kalmış 1 tane sorunuza bile yanıt bulabilirsiniz..

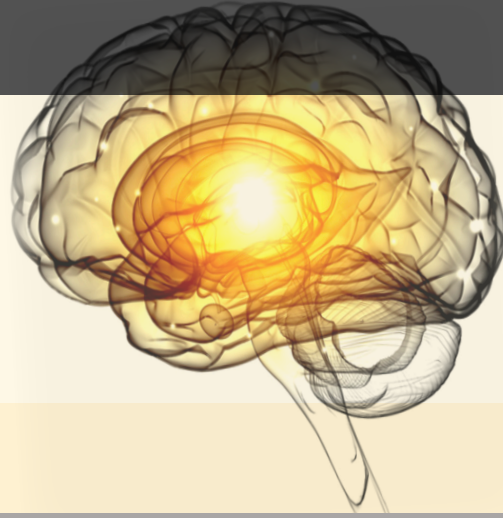
Saygılarımla,

Doç. Dr. Serkan Demir
Yönetim Kurulu Üyesi



Doç. Dr. Serkan Demir
Türkiye MS Derneği Bilimsel Kurul Başkanı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi

MULTİPL SKLEROZ



Genel Bilgiler

Multipl skleroz (MS), dünya çapında 2 milyondan fazla kişiyi etkileyen merkezi sinir sisteminin en yaygın kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır.

20-40 yaş aralığında kadınlarda 2 kat kadar daha fazla görülmesine rağmen hemen her yaş aralığında görülebilir. Ülkemizde MS kadın/erkek yaklaşık hasta oranı 3/1'dir.

MS başlangıç yaşı

Relapsing-remitting MS	25-29
Sekonder progresif MS	40-49
Primer progresif MS	39-41
MS prevalansı ortalama 41-61/100.000'dir.	
MS: Multipl skleroz	

Multifaktöryel bir hastalıktır. Enflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon klinik belirti ve bulguların altındaki ana patolojik mekanizmalardır. MS'nin patofizyolojisine yönelik bilgi birikimi bu alanda yapılan çalışmalar ışığında hızla artsa da etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol aldığı bir hastalık olduğuna dair deliller mevcuttur.

Sigara, diyet, güneş ışığı - yukarı enlem kuşaklarında yaşıyor olmak, D vitamini, ergenlik ve çocukluk döneminde obezite ve geçirilmiş enfeksiyonlar (EBV) çevresel etkenler olarak gösterilebilir.

İrksal özellik (beyaz ırkta sık) gösterir. Monozigotlarda (%20-30) dizigotlara göre daha sıktır (%2-5). 1. ve 2. derece akrabalarında MS olanlarda hastalık ortaya çıkma riski ortalama 10-20 kat artar.

Özellikle HLA-DRB1 lokusu olmak üzere, majör doku uygunluk kompleksinin (MHC) bazı sınıf I ve sınıf II alelleri ile MS gelişim riski arasında belirgin ilişki bulunmuştur.

Başlangıç Semptomları

Semptom	Yüzde %
Ekstremitelerde duysal semptom	31
Görme kaybı	16
Motor (subakut)	9
Diplopi	7
Yürüme bozukluğu	5
Denge bozukluğu	4
Yüzde duysal semptom	3
Lhermitte belirtisi	2
Vertigo	2
Mesane problemleri	1
Ekstremitate ataksisi	1
Akut transvers miyelit	1
Ağrı	<1
Diğer	3
Polisemptomatik başlangıç	14

ANLAMLI ÖZELLİKLER

- Relaps ve remisyonlar
- 15-50 yaş arası başlangıç
- Optik nörit
- Lhermitte bulgusu
- İnternükleer oftalmopleji
- Yorgunluk (Fatigue)
- Sıcak duyarlılığı (Uhthoff fenomeni)

MS için anlamlı özellikler/kırmızı bayraklar

MS kırmızı bayraklar
MS dışında ailesel nörolojik hastalık öyküsü
Kolay lokalizasyon bulgusu vermeyen non-spesifik semptom ve muayene bulguları (saf yorgunluk, vb.)
Hiperakut presentasyon (dakikalara kadar gelişen defisit)
Kısa süreli semptomlar
Leptomeningeal tutulum
Meningismus ve/veya baş ağrısı
Ensefalopati
Konvülziyon
Kortikal defisit (afazi apraksi, aleksi, ihmal)
İlerleyen ataksi veya bilişsel işlev bozukluğu
Rijidite - kalıcı distoni
Tam düzelmeyen şiddetli optik nörit
Eşzamanlı gelişen bilateral optik nörit
Tam veya dalgalı seyir gösteren oftalmopleji
Multipl kraniyal nöropatiler
MRG'de komplet transvers miyelit ve/veya longitudinal spinal kord lezyonu
Devamlı belirgin sırt ağrısı
Tekrarlayan semptomlar ve tek bir anatomik bölge ile açıklanabilen bulgular
Hızlı ilerleyen hastalık
Erken demans
Kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri gibi sistemik hastalık belirtileri
50 yaşın üstü veya 15 yaşın altı başlangıç
MS: Multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

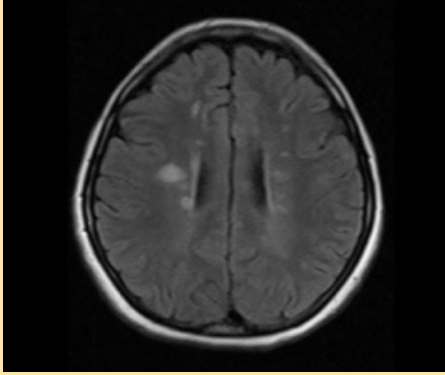
MS Çeşitleri

Radyolojik İzole Sendrom (RIS)

Öyküsünde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptomu olmayan kişilerde baş ağrısı, epilepsi vb. herhangi bir sebeple çekilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de rastlantısal olarak korpus kallozumu tutan ya da tutmayan ovoid, iyi sınırlı, homojen görümlü odak, santral sinir sisteminde (SSS) yayılım açısından Barkhoff kriterlerini karşılayan ve >3 mm T2 hiperintens lezyon ve de beyaz cevherde vasküler patolojiye uymayan lezyonların görülmesi durumu RIS olarak adlandırılır.

Bu sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

RIS olarak isimlendirilmeden önce MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmadığını gösterilmesi, korpus kallozum tutulumu göstermeyen lökoareozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin ve MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin dışlanması gereklidir.



Resim. Aksiyel FLAIR kesitte herhangi bir nörolojik bozukluk düşündürecek klinik semptomu olmayan hastanın periventriküler demiyelinizan lezyonları görülmektedir (Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)

Klinik İzole Sendrom (KİS)

SSS'nin bir veya birden fazla bölgesinde enflamasyon/demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan ve en az 24 saat süren ilk nörolojik epizoda verilen isimdir.

İlk ataktır.

2017 McDonald Kriterleri ile veyin omurilik sıvısında oligoklonal bant pozitifliğinin gösterilmesi ve zamanda/ mekanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları olan kişiler artık MS tanısı almaktadırlar.

Lublin ve ark.'larının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde hastalığın aktif olup olmamasına göre sınıflandırılmaları önerilmektedir.

KLİNİK İZOLE SENDROM - RRMS

AKTİF

AKTİF DEĞİL



Aktivite: Klinik atak ve/veya MRG'de gadolinum tutan lezyonlar ve/veya yeni/boyutu artmış T2 lezyonlar

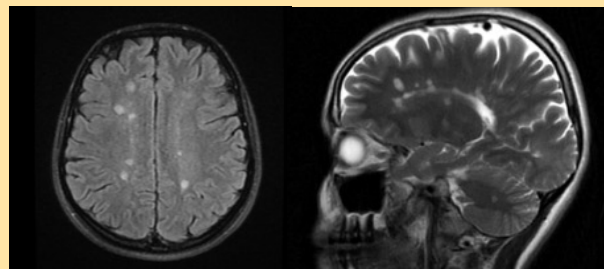
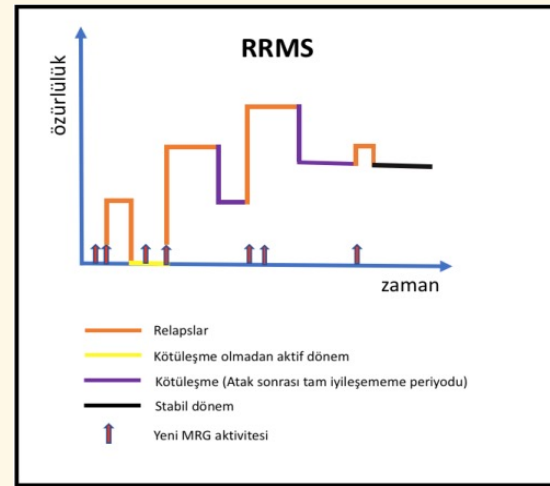
2013 KİS-RRMS için fenotip tanımlaması

KİS: Klinik izole sendrom, RRMS: Relapsing Remitting multipl skleroz

Relapsing Remitting MS (RRMS)

Ataklar arasında progresyon gözlenmeyen ve akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcut olan MS fenotipidir.

Lublin ve ark.'larının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde hastalığın aktif olma durumuna göre fenotiplendirilmesi önerilmektedir (KİS bölümünde grafiği verilmiştir).



Resim. RRMS tanısı ile takip edilen hastanın aksiyel FLAIR ve sagittal T2 periventriküler demiyelinizan lezyonları görülmekte (Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)

RRMS: Relapsing Remitting multipl skleroz

PROGRESİF MS [Sekonder Progresif MS (SPMS)-Primer Progresif MS (PPMS)]

Bazı hastaların hastalık sürecine özürlülük eklenebilir.

RRMS'de bir süre sonra atak sayısı azalır ve hastalık tablosuna özürlülük eklenir. Buna "SPMS" adı verilmektedir.

Bazı hastaların ise başlangıçtan itibaren klinik tablolarında bir ilerleme ve özürlülükte artış gözlenebilir, bu fenotipe ise "PPMS" denilmektedir.

Lublin ve ark.'larının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde MS hastalığının aktif ve progresif olma durumlarına göre fenotiplendirilmesi önerilmektedir.

2013 Progresif MS İçin Fenotip Tanımlaması

Aktivite: Klinik atak ve/veya MRG'de gadolinum tutan lezyonlar ve/veya yeni/boyutu artmış T2 lezyonlar

Progresyon: En az senede bir kez klinik değerlendirme ile ölçülen progresyon

PROGRESİF HASTALIK

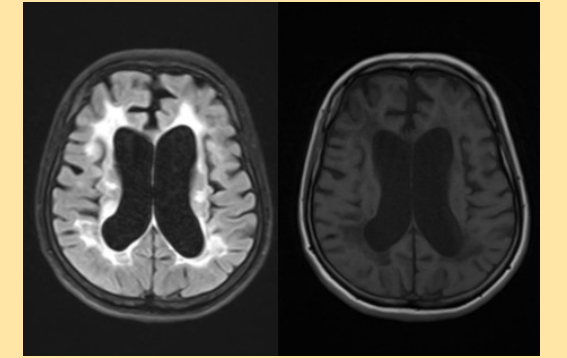
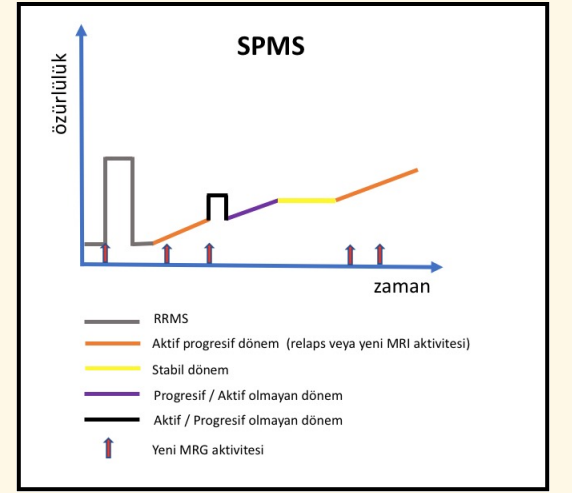
- PRİMER PROGRESİF
- SEKONDER PROGRESİF

AKTİF VE PROGRESİF

AKTİF FAKAT PROGRESİF DEĞİL

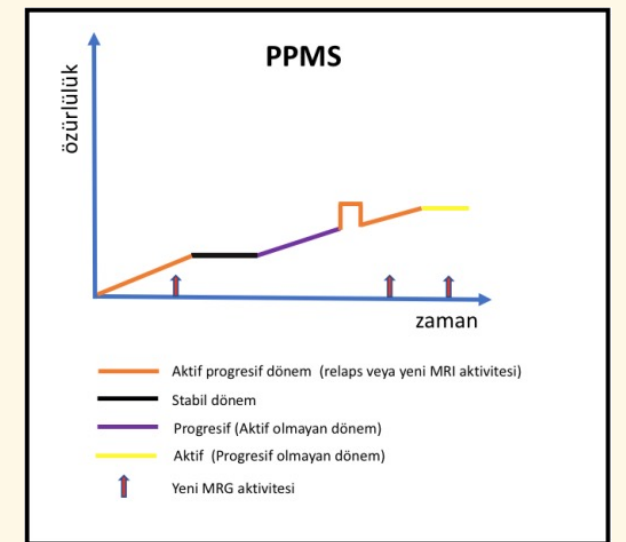
AKTİF DEĞİL PROGRESİF

AKTİF DEĞİL PROGRESİF DEĞİL



Resim. SPMS bir hastanın aksiyel FLAIR ve T1 sekans MRG örnekleri. Artmış periventriküler lezyon yükü ve atrofi dikkati çekmektedir (Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme



PPMS: Primer progresif multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme



Uzm. Dr. Nazlı Gamze Bülbül
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

AİLESEL MS VE ÖZELLİKLERİ

Multipl skleroz (MS), beyaz ve gri cevherde enflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize, kronik otoimmün bir hastalıktır. Santral sinir sisteminde etkilenen alana göre görme, yürüme, konuşma, denge ve duyu işlevlerinde bozulmalara neden olabilmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekte, bazı otoimmün ve enfeksiyöz mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (1). Etiyolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel etkenler halen araştırılmakta olan hastalık için günümüze kadar; düşük D vitamini düzeyi, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, alkol, radyasyon, stres ve mikrobiyaya, hastalıkla ilişkisi bulunan çevresel faktörlerdir (2). MS genellikle genç erişkinlerde görülmekte olup 20-40 yaş arasında başlamaktadır ve prevalansı 100.000'de 20-60 arasında değişmektedir. Prevalanstaki farklılığın, özellikle coğrafi bölgeden kaynaklanan genetik ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. MS, beyaz ırkta daha fazla görülürken, siyah ırkta hemen hiç görülmemektedir. Kuzey Amerika, Güney Kanada, Yeni Zelanda ve Avustralya'nın güney doğusunda prevalans daha yüksek saptanmıştır (3). Irklara göre genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalar, Amerika'nın kuzeyinde yaşayanlarda MS riskinin yüksek olduğunu ve bu kişilerin daha çok İskandinav ülkelerinden göç edenlerden oluştuğunu göstermiştir (4). Bazı çalışmalarda, MS'li bireylerin akrabalarında genel popülasyona göre daha yüksek oranda MS ortaya çıkma riski olduğu, ailesel MS'nin %5-26 oranında olduğu ve en yüksek riskin kardeşlerde olduğu gösterilmiştir (5-7).



Ailesel bir geçiş söz konusu olsa da, MS'teki genetik aktarım modeli tam olarak Mendelien kalıtıma uymamakta ve "multifaktöriyel kalıtım" olarak tanımlanmaktadır (3). Multifaktöriyel kalıtımda, genetik ve çevresel etmenlerin biraraya gelmesi söz konusudur. Bu kalıtım modelinde, hastalık birden fazla gen ile ilişkili olduğundan "poligenik kalıtım" adını da almaktadır. Farklı genlerdeki değişimler, aynı hastalığın oluşumuna sebep olabilir. Genlerin etkisi kümülatif olup; her gen, kliniğin fenotipe yansımaya katkıda bulunur. Hastalığın rekürrens riski en yakın akrabalarda yüksek iken, uzak akrabalarda düşmektedir (8). Ebers'in (2) yaptığı çalışmada MS prevalansı; MS'li ebeveynlerin çocuklarında 200/1000, tek yumurta ikizlerinde 270/1000, birinci derece kuzenlerde 7/1000, kardeşlerde 35/1000 ve genel nüfusta 1/1000 olarak saptanmıştır (9). MS'le ilgili toplum temelli çalışmalarda, "Carter etkisi"nden bahsedilmektedir. Bir hastalık bir cinsiyette daha sık görülüyorsa, diğer cinsiyette hastalık görülmesinin, bir sonraki nesile aktarımında daha riskli olduğu anlamına gelen "Carter etkisi" MS'ye uyarlandığında, MS kadınlarda daha sık görüldüğünden,



erkeklerde görülmesinin hastalık genetik yükü açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir (10). MS patogeneğinde en iyi tanımlanmış epigenetik mekanizmaların başında metilasyon gelmektedir. Vitamin D reseptör ve IL-2A bölgelerinde metilasyon değişiklikleri, IL-17 ve IL-32 geni promoter bölgelerinde hipometilasyon ve MHC bölgesinde özellikle *HLA-DRB1* geninde hipermetilasyon değişiklikleri olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (9,11). HLA antijenleri de MS patogeneğinde araştırılmıştır ve en kuvvetli ilişki HLA-DR2'de bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ilişkisi saptanmıştır (4).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar MS'ye yatkınlıkta genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Fenotip-genotip ilişkisinin aydınlatılması ve genetik üzerine yapılan çalışmaların artması, MS'de yeni hedef moleküllerin keşfedilmesi ve bireyselleştirilmiş tedavilerin yolunun açılması bakımından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-955.
2. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:268-277.
3. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011;29:207-217.
4. Mirza M. Multiple sklerozun etiyolojisi ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002;24:40-47.
5. Sadovnick AD. Differential effects of genetic susceptibility factors in males and females with multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2013;149:170-175.
6. Wellek A, Korsukewitz C, Bach JP, Schöck S, Eienbröcker C, Seitz F, et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:1060-1066.
7. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12877-12882.
8. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Bush WS, Sawcer SJ, de Jager PL, Oksenberg JR, McCauley JL, et al. Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis--the shape of things to come. *Am J Hum Genet* 2010;86:621-625.
9. Pariltay E, Solmaz AE, Arıcan D, Çoğulu Ö. Multiple skleroz ve epigenetik ve sağlıklı yaşam-ana tema:"MS oluşumunda ve seyrinde değiştirilebilir risk faktörleri." *Türkiye Klinikleri* 2020;5-10.
11. Herrera BM, Ramagopalan SV, Orton S, Chao MJ, Yee IM, Sadovnick AD, et al. Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. *Neurology* 2007;69:1208-1212.
12. Graves MC, Benton M, Lea RA, Boyle M, Tajouri L, Macartney-Coxson D, et al. Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4+ T-cells are associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:1033-1041.



Doç. Dr. Mesrure Köseoğlu
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

MULTİPL SKLEROZDA TEDAVİ SEÇİMİ, DEĞİŞİMİ VE SONLANDIRILMASINA GENEL YAKLAŞIM

Multipl skleroz (MS) için yüksek etkili immünoterapilerin sayısının son yıllarda hızla artmasıyla hastalık daha iyi kontrol edilebilir hale gelirken, beraberinde izlenen yan etki potansiyelleri ile tedavi kararları her geçen yıl daha da karmaşık hale gelmektedir. Bunun üzerine hastalığın seyrinin ve hastaların kişisel farklılıkları da eklenince, klinisyenlerin karar alması iyice zorlaşmakta ve hekimler arasında tedavi yönetimine farklı yaklaşımlar izlenmektedir. Bazı durumlarda, kanıta dayalı veriler yanında tecrübeye dayalı kararlar da ön plana çıkmaktadır. Bu durum özellikle MS konusunda yeterli tecrübesi olmayan nörologları karar verme sürecinde zorlamakta ve MS'nin tanı ve tedavisinde, klinisyen deneyiminin önemini ortaya koymaktadır.

Bu bölümde, MS'de uygun immün temelli hastalık düzenleyici tedavi diğer bir deyişle hastalık modifiye edici tedavi (HMT) seçimi, tedavi değiştirme kararına nasıl yaklaşılacağı ve tedavinin ne zaman durdurulabileceği konusundaki yaklaşımlar ele alınmıştır.

Kimler Tedavi Edilmelidir?

Klinik olarak kesin relapsing-remitting MS (RRMS) teşhisi konan herkes, HMT başlamalıdır. Erken dönemde tedaviye başlama ile (özellikle yüksek etkili monoklonal antikor HMT'lerin erken kullanımıyla) uzun dönemde MS progresyonu açısından daha



düşük risk izlendiğine dair önemli kanıtlar mevcuttur. HMT'nin birincil tedavi hedefleri, MS ataklarını önlemek, zamanla gelişebilecek özür lülüğü ve beyin atrofisini azaltmaktır.

HMT'lerin ayrıca klinik olarak izole sendrom, sekonder progresif MS ve primer progresif MS hastalar içinde faydalı olduğu gösterilmiştir.

Hastalık Modifiye Edici Tedavi Seçenekleri

Uygulama yöntemine göre infüzyon, oral ve enjekte edilebilir ilaçlar olarak gruplandırılabilir:

Monoklonal antikorlar

MS için monoklonal antikorlar arasında natalizumab, okrelizumab, rituksimab, ofatumumab ve alemtuzumab bulunur. Bu HMT'ler, aktif hastalığı olan ve yan etkilerine rağmen etkinliğin ön planda tutulduğu hastalarda tercih edilebilir. Bununla birlikte, enfeksiyonlar dahil olmak üzere ciddi güvenlik sorunları, bu ilaçların birçoğunun olası olumsuz etkileridir.

Oral tedaviler

MS için oral tedaviler arasında fumaratlar (dimetil fumarat, diroksimel fumarat, monometil fumarat), sfingosin 1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod), teriflunomid ve kladribin bulunur. Bu oral DMT'ler, enjeksiyon ve infüzyon gerektiren ilaçlar yerine oral alımın uygun görüldüğü hastalarda tercih edilebilir.

Platform enjeksiyon tedavileri

MS için daha eski tedavi seçenekleri olan enjekte edilebilir (intramusküler ve subkutan) HMT formları arasında interferon beta (İFNβ)-1a/1b ve glatiramer asetat bulunur. MS için onaylanan ilk HMT'ler oldukları için "platform" terapileri olarak da adlandırılırlar. Bu eski HMT'ler, güvenliğin ön planda tutulduğu ve yüksek etkinlik ile kullanım kolaylığının ikincil öneme sahip olduğu hastalar için seçenek olabilirler. Mevcut kanıtlara göre, monoklonal antikorlar (natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab ve alemtuzumab) ve muhtemelen kladribin



en yüksek etkinliğe, S1P reseptör modülatörleri (örneğin; fingolimod) ve fumaratlar (örneğin; dimetil fumarat) ara etkinliğe ve teriflunomid ile eski platform DMT'ler (İFNβ ve glatiramer asetat) en düşük etkinliğe sahiptir.

Kötü Prognoz Riskinin Değerlendirilmesi

RRMS'li hastalarda hastalık aktivasyon riskinin öngörüsü HMT seçimini yönlendirmeye yardımcı olabilir. Sık atak geçirme ve özürllülük gelişimi yani kötü prognosis riski açısından hastalar başlangıçta ve takipte periyodik olarak değerlendirmelidir.

Kötü prognozu öngören en önemli faktörler; yüksek hastalık aktivitesinin izlenmesi [örneğin; sık ataklar ve yeni gelişen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları], MS lezyonlarının yaygın radyolojik tutulumu (örneğin; multifokal lezyonlar, yüksek lezyon sayısı ve yüksek T2 hastalık yükü), spinal kord tutulum ve atakların sekeli iyileşmesidir. Bu özelliklere sahip hastaların tedavilerinde, yüksek etkinlikli HMT'ler düşünülmelidir.

Hastaya özgü bireysel özellikler ve tercihler de göz önünde bulundurulmalıdır (ilacın etkinliği, güvenliği, tolerasyonu, uygunluğu, HMT'ye başlamaya hazır olma ve hasta uyumu). Ayrıca ödeme koşulları da tedavi tercihlerini sınırlandırabilmektedir.

Gebelik olasılığı da tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Teriflunomid, kladribin, fingolimod, siponimod, ozanimod gibi ilaçların teratojenite riskinin

yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca yakın zamanda hamile kalmayı planlayan hastalarda natalizumab, fingolimod ve muhtemelen siponimod ve ozanimodun tedavinin kesilmesiyle ortaya çıkabilecek rebound riski göz ardı edilmemelidir.

RRMS hastalar için ilk HMT seçimi için iki genel yaklaşım benimsenmiştir; yüksek etkili tedavi ile başlamak (indüksiyon) veya düşük riskli tedavi ile başlamak (eskalasyon). Ayrıca bazı uzmanlar ve hastalar, etkinlik ve risk açısından orta düzeyde olan oral tedaviler ile başlamayı da tercih etmektedirler.

Yüksek etkili tedavi ile başlamak

İndüksiyon tedavisine natalizumab, ocrelizumab ve ofatumumab gibi yüksek etkili HMT'lerden biri ile başlanabilir. Atakların ve MRG değişikliklerinin en sık MS'nin başlangıç döneminde izlendiği göz önüne alındığında, özürllülüğün henüz gelişmediği ve hastaların genç yaşlarda olduğu dönemde daha iyi tolere edilebilir ve daha efektif olduğu düşünülmektedir.

Bu yaklaşımın dezavantajı ise, bu tedavilerde gözlenebilecek ciddi yan etkilerdir. Uygun hasta seçimi ve düzenli kontroller ile bu riskler azaltılabilmektedir.

Düşük riskli tedavi ile başlamak

Özellikle hastalık yükü az olan veya riskten kaçınan RRMS'li hastalar için daha eski enjekte edilebilir HMT'leri (İFNβ ve glatiramer asetat) kullanarak tedaviye başlamak ve sonrasında sadece yeni MS atakları izlenen, beyin MRG'sinde yeni lezyon gelişen ve enjeksiyonun tolere edilemediği hastalarda orta etkili oral HMT veya yüksek etkili infüzyon HMT'lere geçiş bazı uzmanlar tarafından tercih edilen diğer bir yaklaşımdır.

Bu yaklaşımın avantajı, platform HMT'lerin uzun vadeli güvenlik kanıtlarına sahip olması ve ciddi advers olayların nadir görülmesidir. Ana dezavantajları ise nispeten düşük etkinlikleri ve enjeksiyon uygulamanın zorluğu ve tedavi uyumsuzluğudur. Bazı yazarlar, enjekte edilebilir



HMT'lerle başlayan çoğu hastanın sonunda daha etkili HMT'lere geçeceğini belirtmekte ve daha az etkili HMT'ler ile tedaviye başlamanın, zamanla daha fazla özürllülük riski oluşturabileceğine dikkati çekmektedirler.

HMT Seçimi İçin Algoritma

- ▶ Etkinliğin ön planda olduğu, yan etki risklerini göze alabilecek yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda natalizumab veya ocrelizumab ile etkili tedaviye başlanabilir.
- ▶ Özellikle JCV pozitifliği gösteren hastalarda natalizumab ile tedavi süresinin uzaması ile birlikte PML riskinin arttığını göz önünde bulundurarak yakın takip gereklidir.
- ▶ Alemtuzumab da oldukça etkilidir ancak güvenlik profili nedeniyle genellikle diğer ilaçlara tolerans göstermeyen veya yetersiz yanıt veren hastalara uygulanmaktadır.

- ▶ Daha az aktif hastalığı olan kullanım kolaylığından dolayı oral tedaviyi tercih eden hastalar için etkinlik düzeyine göre kladribin, fingolimod, dimetil fumarat, teriflunamid ile tedaviye başlanabilir.
- ▶ Ciddi güvenlik sorunları bu ilaçların olası olumsuz etkileridir. Özellikle ciddi lenfopeni ve diğer yan etkiler yakından takip edilmelidir.
- ▶ Teriflunomid, fingolimod ve kladribinin potansiyel teratojenitesi, çocuk doğurma potansiyeline sahip hastalar için kullanımlarını sınırlamaktadır. Ancak teriflunamidin hızlı eliminasyonu ile ilaç maruziyeti azaltılabilmektedir. Kladribin uygulamasının 18. ayından sonra etkin koruma ile güvenli hamilelik ön görülmektedir. Ancak her durumda riskler hasta ile paylaşılarak yakın takip gereklidir.
- ▶ Güvenliğe ön planda tutan ve daha düşük etkinliği kabul eden hastalarda, İFN'ler veya glatiramer asetat ile tedaviye başlanabilir.

Ne Zaman Tedavi Değişikliği Yapılmalı?

Bu konuda var olan belirsizliğin bir sebebi standart bir tedavi "başarısızlığı" tanımının olmaması ve HMT'yi değiştirmek için uygun zaman konusunda kabul edilmiş evrensel bir standart olmamasıdır. Uygulanan tedavinin etkinliği günümüzde tedavi hedefi olarak kabul edilen "hiçbir hastalık aktivitesi kanıtının olmaması" (NEDA) oranları kavramı ile değerlendirilmektedir. Rio skoru ve modifiye versiyonu da klinik ve radyografik belirteçleri kullanarak tedaviye yanıtı öngörmede kullanılmaktadır.

Değiştirme nedenleri; ilaç (maliyet, uygunluk, güvenlik, tolere edilebilirlik, etkinlik, ödeme koşulları, klinik araştırmanın sonlanması), hasta (uyum, gebelik planı, tıbbi komorbiditeler, hastalığın klinik seyri) veya kurum (ilacın temini, infüzyon uygulama imkânı) kaynaklı olabilir.

Geçiş kararı verildikten sonra, yeni HMT'ye başlamadan önce ne kadar bekleneceği sorusu gündeme gelmektedir. Arınma döneminin amacı, aşırı immünosupresyondan kaçınmaktır.

Öte yandan uzun süreli arınma dönemi fingolimod, siponimod, natalizumab gibi tedavilerin kesilmesi ile ilişkili olabilen rebound aktivitesine yol açabilmektedir. Çalışmalar MRG aktivitesinin natalizumab kesildikten 12 hafta sonra geri dönmeye başladığını göstermiştir. Gözlemler natalizumabdan fingolimoda geçiş için bekleme süresinin güvenlikten ödün vermeden bir aydan kısa süreye indirilebileceğini göstermektedir.

Arınma döneminin gerekliliği veya süresi hem mevcut hem de geçilecek HMT'ye ayrıca geçiş nedenine bağlıdır. Söz gelimi dimetil fumarattan okrelizumab'a geçiş yapılırken, geçiş nedeni hastalık aktivitesinden ziyade lenfopeni ise, arınma dönemi düşünülebilir. Teriflunomid ile karaciğer toksisitesi gelişmiş ise hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürü gereklidir, ancak beyin MRG'sinde yeni lezyonlar nedeniyle teriflunomidden natalizumaba geçiriliyor ise mutlaka gerekli değildir.

Genel olarak enjekte edilebilir veya oral bir ajandan natalizumab, ocrelizumab veya alemtuzumaba geçilirken arınma dönemi önerilmemektedir.

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılmalı?

En yaygın bildirilen HMT'nin kesilme nedenleri; intolerans, yanıtızsızlık ve özürülük progresyonudur. Özellikle kadınlar, gençler, daha önce tedavi görmemiş ve eğitim düzeyi daha yüksek olan hastalarda olmak üzere tanı ile HMT'ye başlama arasında uzun süre olması, düşük (veya yüksek) EDSS skoru ve tedaviye başlamadan önce yüksek atak oranı gibi pek çok bireysel faktör bulunmaktadır. Tedavinin kesilmesi hastanın motivasyonu eksikliği, düşük yaşam kalitesi, partnersiz yaşama ve çok sayıda ek ilaç kullanma ile de ilişkilendirilmiştir.

Bununla birlikte, bazı hastalar, uzun süre yeni bir atak geçirmediklerinde veya hastalığın progresif aşamasına girdiklerinde tedaviyi sonlandırma eğilimde olurlar.



HMT'yi sonlandırmanın, daha az yan etki izlenmesi, uzun dönem risklerin önlenmesi, maliyetlerin azaltılması ve hastanın MS olduğu düşüncesinden uzaklaşması gibi potansiyel faydaları olabilir. İmmünosupresif ilaçlara uzun süre maruziyet ile artan PML riskinin azaltılması da mümkün olabilir. Ayrıca yaşla birlikte, bazı HMT'lerin komorbid diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların görülme riskini artırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, genel olarak, HMT'yi bırakmanın en büyük riski, nüksetme ve hastalık aktivitesinin kötüleşmesidir.

Zaman içinde yeni atak veya MRG değişiklikleri izlenmediyse, ileri yaşta HMT'leri kullanmaya devam etmek gerekli mi? Başka bir açıdan bakıldığında ise insanlar yaşlandıkça HMT'leri bırakmak güvenli mi? Bu soruların yanıtları için pek çok çalışma yapılmış ve yapılmakta. Tedavinin sonlandırılması sonrası, 50 yaşın altındaki hastalarda aktivitesinin yeniden alevlendiği gösterilmiştir. Bir dizi veri tabanında uzun yıllardır toplanan veriler ışığında, belirli bir süre klinik ve radyolojik olarak aktivite göstermeyen ileri yaş hastalarda tedavinin sonlandırılabilceği yönünde eğilim bulunmaktadır. Ancak süre, yaş ve sonrası izlenebilecek aktivite konusunda görüş birliği yoktur. Mevcut veriler MS tedavilerinin durdurulmasıyla ilgili karar vermeyi yönlendirmek için yetersizdir.

Şu anda sayısı bir düzineden fazla olan HMT'lerin başlatılması, değiştirilmesi ve kesilmesi ile ilgili evrensel olarak kesin bir tedavi algoritması bulunmasa da, uzun

vadede eskalasyon stratejisine göre yüksek etkili tedavi ile erken dönemde (özürülük gelişimi izlenmeden) başlamanın daha faydalı olduğuna dair ikna edici kanıtlar mevcuttur. Hastalığın ilerleme bulgularının kaçırılmaması ve potansiyel yan etkilere erken dönemde müdahale olanağı açısından klinik ve radyolojik yakın takip çok önemlidir. HMT'ler değiştirilirken, örtüşen ajanlar ile immünosupresyonun uzun vadeli sonuçları daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır. HMT kesilmesine ilişkin öneriler, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle sınırlıdır, ancak mevcut veriler, yakın zamanda hastalık aktivitesi olmayan yaşlı hastaların bunları güvenli bir şekilde bırakabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu süreçlerde hasta ile birlikte ortak karar vermenin tedaviye uyumu arttıran en önemli, etkenlerden biri olduğu da unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>
2. Olek MJ, Mowry E. Indications for switching or stopping disease-modifying therapy for multiple sclerosis. <https://www.uptodate.com/contents/indications-for-switching-or-stopping-disease-modifying-therapy-for-multiple-sclerosis>
3. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Continuum (Minneapolis) 2019;25:715-735. Erratum in: Continuum (Minneapolis) 2019;25:1175.
4. Kürtüncü M, Tuncer A, Uygunoğlu U, Çallışkan Z, Kökenli Paksoy A, efendi H, et al. Genel Nörologlar ve Multipl Skleroz Konusunda Deneyimli Uzmanların Multipl Sklerozlu Hastalara Yaklaşım Farklılıkları: Bir Ulusal Anket Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2019;56:269-272.
5. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Can J Neurol Sci 2020;47:437-455.
6. Strijbis EMM, Kerbrat A, Corboy JR. Discontinuation of Disease-Modifying Therapy in Multiple Sclerosis: Should We Stay or Should We Go? JAMA Neurol 2021;78:787-788.



Doç. Dr. Rabia Gökçen Gözübatık Çelik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof Dr. Mazhar Osman Ruh
Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastahanesi, 2. Nöroloji Bölümü

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE GÜVENLİK VE RİSK YÖNETİMİ

Multipl skleroz (MS) gençlerde özürüllüğe sebep olan santral sinir sisteminin kronik enflamatuar demiyelinizan hastalığıdır. MS'de atak tedavisi ve profilaktik tedavi olmak üzere iki ana tedavi vardır. Atak tedavisinde yüksek doz kortikosteroid tedaviler kliniğe göre 7-10 gün boyunca uygulanırken, profilaktik tedavilerde immünomodülatuar/immünosupresif tedaviler uzun süreli kullanılır. Her ilaçta olduğu gibi MS tedavisinde de kullanılan ilaçların yönetimi ve takibi önemlidir.

1. Atak Tedavisinde Güvenlik ve Risk Yönetimi

Yüksek doz kortizon (1000 mg/gün metilprednizolon) kullanılan bu tedavi öncesinde anamnezde akut enfeksiyon, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, gastrit/ülser gibi ek hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Tedavi öncesi hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, enfeksiyon markerları (CRP), idrar tahlili (ve/veya kültürü), elektrolitler bakılmalıdır. Olası bir patolojik sonuçta kortizon tedavisi ertelenmeli öncelikle mevcut hastalığın tedavisi yapılmalı, sonrasında ilgili uzman hekime danışılmalıdır. Bilinen hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal sistemde (GİS) ülser tanılarında hastaya göre tedavi süresi kısaltılır veya dozları azaltılır, gerektiğinde daha iyi monitörizasyon amacıyla yatarak tedavi alması sağlanır. Yan etkilerden korunmak adına tedavi sürecinde hastaya ek semptomatik-medikal tedaviler ile tuzsuz ve şekerli diyet önerilir. Diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, miyalji, iştah artışı, akne, osteoporoz (sık ve daha uzun süre kullanımlarda), nadiren femur başı aseptik nekrozu, miyopati gözlemlenebilir.

2. Profilaktik Tedavilerde Güvenlik ve Risk Yönetimi

Ülkemizdeki MS hastalarında kullanılabilen bu tedaviler birinci basamak (interferonlar, glatiramer asetat, teriflunamid, dimetilfumarat), ikinci basamak (fingolimod, okrelizumab, kladribin) ve üçüncü basamak (natalizumab, alemtuzumab) tedaviler olarak gruplanır. Basamak değeri yükseldikçe tedavilerin etki güçleri ve olası yan etkileri artmaktadır. Ayrıca, her ilacın kendine özgü yan etki ve buna göre planlanan risk yönetimi mevcuttur. Ancak, genel yaklaşım olarak, tüm tedavilerden önce atak tedavisi bölümünde bahsedilen kan tahlilleri yapılmalıdır. Bu tedavilerden yaklaşık bir ay sonra yine hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve idrar tahlilleri, anamnez, klinik ve muayene bulgularına göre beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleri (MRG) yapılmalı ve ilacın hastaya klinik ve radyolojik etkisi/yan etkileri monitörize edilmelidir. Daha sonra ortalama 4-6 ay aralıklarla kan tetkikleri ile MRG tekrarlanmalıdır (Tablo 1).

İlaça spesifik önlemlerden bahsedecek olursak, fingolimod tedavisi öncesi kardiyoloji (artimi, AV bloklar açısından) ve göz hekimlerinden (maküler ödem); okrelizumab ve kladribin tedavileri öncesi göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları/dahiliye hekimlerinden ek onaylar alınır. Yine dimetilfumaratın flashing ve GİS yan etkileri için başlama sürecinde asetilsalisilik asit ve proton pompa inhibitörleri tedaviye eklenir. Bu süreçte özellikle immünosupresyon etkileri nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz, zona ve herpes zoster, vb.), nadiren gözlemlenebilen olası maligniteler açısından tedavi öncesi ve süresince anamnez, muayene, serum ve radyolojik tetkiklerle (gerektiğinde) hasta her vizitte sorgulanmalıdır. Özellikle natalizumab tedavisi ile ortaya çıkan ancak nadiren diğer bazı immünomodülatör ajanlarla da olgu bazında bildirilen, JCV virüsünün neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati tablosu



önemli bir yan etkidir. Güvenlik ve risk yönetimi açısından tedavi öncesinde hasta serumunda JCV virusu bakılmalı ve pozitif çıkarsa natalizumab tedavisi uygulanmamalıdır. Yine, natalizumab tedavisi başlanan hastalara da takiplerde JCV serolojisi ve beyin MRG takipleriyle belirli aralıklarla kontrol edilir, bu korkulan yan etki erken tanı ile günümüzde kontrol altına alınabilmektedir. Ülkemizde kullanılan MS tedavileri, olası yan etkileri ve risk yönetimini Tablo 1'de detaylandırılmıştır.

3. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılar

Daha önce bahsedildiği gibi MS tedavisindeki bazı ilaçlar immünosupresyon etki yaparlar. Bu nedenle aşı vurulmadan önce takip edildiği doktora mutlaka danışılmalıdır. MS atağı yeni geçirmiş ve kortizon tedavisi almış kişilerin ataktan 4-6 hafta sonra aşılarını yaptırmaları daha uygundur. İnaktif (ölü) aşılar, hastaya özel bir durum (allerjik hastalık vb. ek hastalık) yoksa MS hastalarında güvenlidir, uygulanabilir. Canlı aşılar ise mecburi durumlar dışında önerilmemektedir. Aktif ilaç kullanan bir MS hastası aşı öncesi mutlaka tetkik edilmeli ve ciddi immünosupresyon ya da aktif enfeksiyon tespit edilirse aşı uygulanmamalı ya da ertelenmelidir.

Tablo 1. Ülkemizde kullanılan multipl skleroz tedavilerinde risk yönetimi

Hastalık modifiye edici tedaviler	Etki gücü	Doz	Yan etki	Risk yönetimi
İnterferonlar ve glatiramer asetat	Orta	Formulasyona göre değişir subkutan veya intramuskuler uygulanım	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, flu-like semptomlar, karaciğer test anormallikleri, lenfopeni, lökopeni	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre, elektrolitler, CRP, seroloji), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri Takip: 1., 3., 6. aylarda bu testlerin tekrarı, tiroid fonksiyon testleri için yıllık takip
Dimetilfumarat	Orta/yüksek	Günde 2 kez 240 mg/gün oral	Flushing, gastrointestinal semptomlar (dispepsi, kramp, diyare) lenfopeni, karaciğer enzim anormallikleri, proteinüri, progresif multifokal lökoensefalopati (olgu bazında, nadir)	Bazal: Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri Takip: İlk yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir tüm kan testleri kontrolü
Teriflunamid	Orta	14 mg/gün oral	Saç incilmesi, gastrointestinal semptomlar, anormal karaciğer testleri, lökopeni	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre elektrolitler, CRP, seroloji), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri Takip: 1., 3., 6. aylarda bu testlerin tekrarı, yıllık tiroid fonksiyon testi
Fingolimod	Yüksek	0,5 mg/gün oral	Bradikardi (ilk doz), hipertansiyon, bronkospazm, lenfopeni, anormal karaciğer fonksiyon testleri, enfeksiyon, maküler ödem fırsatçı enfeksiyonlar (kriptokokus, tüberküloz, vb.), progresif multifokal lökoensefalopati (olgu bazında, nadir)	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre elektrolitler, CRP), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri, detali seroloji (VZV, HIV1 ve HIV 2 hepatitler, sifiliz), PA AC grafisi, EKO, ritim Holter ile kardiyooloji konsültasyonu, göz konsültasyonu Takip: 3-4 ayda bir tüm kan tetkikleri, optikokoharens tomografi ile maküler ödem takibi, yıllık göz ve kardiyooloji konsültasyonu
Ocrelizumab	Yüksek	İlk hafta 300 mg/gün intravenöz, ikinci hafta 300 mg/gün intravenöz, sonra hep 6 ayda bir 600 mg/gün doz intravenöz	İnfüzyon reaksiyonu, enfeksiyon, uzun süreli kullanımda hipogamaglobulinemi	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre elektrolitler, CRP), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri, detali seroloji (VZV, HIV1 ve HIV 2 hepatitler, sifiliz, tüberküloz), PA AC grafisi Takip: 3-4 ayda bir tüm kan tetkikleri, yıllık immünoglobulin takibi
Kladribin	Yüksek	Toplam doz 3,5 mg/kg 2 yıl içinde, 10 mg'lık tabletler uygun dozajlama ile uygulanır	Lenfopeni, enfeksiyon (herpes zoster)	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre elektrolitler, CRP, seroloji), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri Takip: 2., 6. aylarda bu testlerin tekrarı, sonra yıllık kan tetkik kontrolü
Natalizumab	Çok yüksek	4 haftada bir 300 mg/gün intravenöz	İnfüzyon reaksiyonu, progresif multifokal ensefalopati	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre, elektrolitler, CRP), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri, detali seroloji (VZV, HIV1 ve HIV 2 hepatitler, sifiliz), PA AC grafisi Takip: 3-4 ayda bir tüm kan tetkikler, yılda bir nötralizan antikor bakılması (öneri) 6 ayda bir JCV serolojisi
Alemtuzumab	Çok yüksek	İlk yıl 12 mg intravenöz infüzyon 5 gün boyunca, 2. yıl 12 mg intravenöz infüzyon 3 gün boyunca	İnfüzyon reaksiyonu, fırsatçı enfeksiyonları, sekonder otoimmün hastalıklar (tirpid, immün trombositopenik purpura, renal hastalıklar)	Bazal: Tüm kan testleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, üre, elektrolitler, CRP), tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkikleri, detaylı seroloji (VZV, HIV1 ve HIV 2 hepatitler, sifiliz), PA AC grafisi Takip: Aylık tansiyon takibi, 3-4 ayda bir tüm kan testleri kontrolü, 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri, otoimmün hastalıklar açısından klinik sorgulama



Pandemi nedeniyle insanlığın yeni tanıştığı mRNA aşısının uzun dönem etkileri sağlıklı kişilerde olduğu gibi MS'li (tedavi alan/almayan) hastalarda da net değildir. Klinik tecrübelerimiz ışığında Türk Nöroloji Derneği'nin güncel önerileri şu şekilde özetlenebilir:

İnterferon-beta ve glatiramer asetat, teriflunamid, dimetil fumarat etken maddeli oral tedavileri kullananlar normal popülasyonla aynı güvenilirlik ve risk altındadır; uygulanabilir.

Natalizumab ile fingolimod etken maddeli tedavileri kullanan hastalar aşı olmada ek bir kontrendike bir durum yoksa m-RNA aşısını olabilirler.

Ocrelizumab, rituksimab, kladribin ve alemtuzumab etken maddeli tedavileri kullanan MS'li kişilerin mRNA aşısı

için takip edildikleri nöroloji hekimlerine danışılması uygundur.

Aşı olan MS'li kişilerde herkeste olduğu gibi birkaç gün sürebilecek ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji gözlenebilir, hatta bu dönemde mevcut veya daha önce yaşanmış MS belirtilerinde bir kaç gün geçici bir artış olabilir. Uzun sürmesi durumunda hasta takip edildiği hekime yönlendirilmelidir. Bu aşılardan MS atağını tetiklemesi pek beklenmemektedir.

Sonuç olarak, günümüzde MS hastalığı; bu konuda uzmanlaşan nöroloji hekimlerinin doğru güvenlik ve risk yönetimi ile eski dönemlere göre özürüllüğün azaltılabildiği bir hastalık seviyesine gelebilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol 2019;26:27-40.
2. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. Neurol Clin 2021;39:21-33.



TÜRKİYE MULTİPL SKLEROZ DERNEĞİ

Genel Merkez

19 Mayıs Mahallesi Celal Atik Sokak No: 2 34360 Şişli/İSTANBUL

Tel.: +90 212 275 22 96 Faks: +90 212 275 22 97

E-posta: bilgi@turkiyemsdernegi.org / tmsdernegi@gmail.com

Ankara Şubesi

Meşrutiyet Caddesi Ataç 2 Sokak No: 72 Daire: 1-2 Kızılay/ANKARA

Tel.: +90 312 435 82 20

E-posta: turkiyemsankara@gmail.com

www.turkiyemsankara.org

Gaziantep Şubesi

İncilipınar Mh. M. Aksoy Bulvarı Prestij İş Merkezi Kat: 1 No: 5 Şehitkamil/GAZİANTEP

Tel.: +90 534 895 07 56

E-posta: info@gaziantepmsdernegi.com

www.gaziantepmsdernegi.com

Sakarya Şubesi

Kemalpaşa Mah. 111. Sok. Platin Sitesi No:14 Serdivan/SAKARYA

Tel.: +90 541 723 25 01

E-posta: sakarya@turkiyemsdernegi.org

Çanakkale Şubesi

Güzelyalı Köyü, Güzelyalı Mevkii 56. Sok. No: 20 Merkez/ÇANAKKALE

E-posta: canakkale@turkiyemsdernegi.org

Bolu Şubesi

Sağlık Mah. Yiğit Sok. No:1 Merkez/BOLU

Tel.: +90 533 247 16 88

E-posta: bolu@turkiyemsdernegi.org



@turkiyemsdernegi



@TürkiyeMSDerneği



@TR_MS_Derneği