

BÖLÜM 6

MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ece ÖZDEMİR ÖKTEM¹

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), genç erişkin yaş grubunda özürüllüğün en önemli sebeplerinden biri olan, merkezi sinir sistemini (MSS) hedef alan demiyelinizan, inflamatuvar, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Farklı yaşlarda vakalar bildirilse de ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir (2). Özellikle, beyaz ırkta, yüksek enlemlerde ikamet eden Avrupa kökenlilerde, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde prevalansı yüksek kabul edilirken Afrika, birçok Asya ülkesi ve Meksika'da görülme sıklığı daha düşüktür (3). Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir. Asya ülkelerinde 100000'de 2, yüksek enlemlerdeki ülkelerde 400'de 1 olan prevalans, Batı ülkelerinde 1000'de 1 olarak hesaplanmıştır (3,4,5). Ülkemizde resmi bir prevalans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Edirne'de yapılan bir çalışmada prevalans 31/100000 olarak bulunmuştur (6). Ülkemizde MS insidansının 2000-2500 kişide bir civarında olduğu tahmin edilmektedir (7).

MS'in kesin etyolojisi hala net olarak bilinmemekle beraber, immünolojik ve genetik yatkınlıklar ile çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden; ergenlik döneminde aktif veya pasif tütün maruziyeti, güneş ışınlarından mahrum kalmak, Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, D vitamini düzeylerinin düşük olması ve ergenlik döneminde obezitedir. Bunlara ek olarak, gece vardiyaları, aşırı alkol ve kafein kullanımının da MS gelişimi için predispozan olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler içinde HLA sınıf I ve HLA sınıf II genlerinde polimorfizmin MS gelişimi için yüksek riskli olarak vurgulanmıştır (7,8).

MS'te temel patogeneze, hem beyaz hem de gri cevherde oluşabilen, kan-beyin bariyerindeki bozulma ve diffüz inflamatuvar süreçle beraber gelişen, fokal, primer demiyelinizan plaklar sorumludur. Plaklar genellikle ventrikül çevresi, beyin sapı ve medulla spinalis gibi tipik bölgelerde, post kapiller venüllerin çevre-

¹ Alanya Alkü EAH Nöroloji AD., ece.oktem@alanya.edu.tr

sine yerleşirler (2,7). İnflamasyon T hücreleri, aktive makrofajlar ve mikroglialar tarafından oluşturulur. Aktif plaklarda inflamatuvar yanıt kan beyin bariyerinin (KBB) yıkımı ve proinflamatuvar sitokinlerin lokal ekspresyonu sonucu gelişir. Demiyelinizasyona farklı derecelerde aksonal kayıp eşlik eder (10). Diffüz inflamatuvar süreç, oligodendrosit kaybı, jeneralize mikroglial aktivasyon, reaktif gliozis, nöroaksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinizasyon santral sinir sistemi hasarından sorumludur. İmmünolojik olarak ise; inflamatuvar sürecin, merkezi sinir sistemindeki otoantijenlere karşı T-hücre ve B-hücre yanıtları aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. MS patogeneğinde, CD4+ T helper (Th) 1 ve Th17 hücreleri miyelin kılıf bileşenlerini yabancı antijen olarak algıladığı ve miyeline karşı otoresponziviteyi geliştirdiği öne sürülmüştür (9,10).

MS hastalığında, plakların lokalizasyonuna ve gelişen santral sinir sistemi (SSS) hasarına bağlı olarak çok geniş yelpazede farklı semptomlar görülebilir. Optik nörit, görme bulanıklığı, diplopi gibi görsel yakınmalar, ekstremitelerde kuvvetsizlik, farklı duysal yakınmaları içeren paresteziler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, dizartri, bellek bozukluğu ya da dikkat eksikliği gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir. MS klinik seyri açısından dört gruba ayrılır (11):

Relapsing Remitting MS (RRMS): Akut atak dönemlerini takiben tam veya tama yakın düzelleme dönemleri mevcuttur. Atakların arasında hastalıkta herhangi bir kötüleşme gözlenmez.

Sekonder progresif MS (SPMS): Yaklaşık 5-6 yıllık erken dönem sonrasında görülen sekonder ilerleyici dönemdir. Atak ve iyileşmeler ile giden dönemlerin arkasından atak sayısının azaldığı, düzellemenin azaldığı ve özürüllüğün giderek arttığı tablodur.

Progresif- Relapsing MS (PRMS): Hastalar ilk tanıdan itibaren ataklar yaşasa da klinik olarak sürekli olarak kötüleşmeleri mevcuttur.

Primer progresif MS (PPMS): Hastalarda herhangi bir iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren klinik tablonun ilerlemesi ile karakterize klinik formdur.

MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİ

MS'in dünyada yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilediği ve hastalığın ilerlemesiyle zaman içinde büyük sosyoekonomik yükler getirdiği bilinmektedir (12). Bu nedenle son yıllarda MS tedavisi konusundaki çalışmalar hız kazanmıştır ve yıllardır kullanılan immünomodülatör tedavilere alternatif çeşitli ajanlar araştırılmaktadır. MS'te; Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanan ve ülkemizde de kullanımı giderek artan oral ajanlar; Dimetilfumarat, Fingolimod ve Teriflunamid'dir.

FİNGOLİMOD

Mekanizma

Fingolimod (FTY720) "Isaria sinclairii" isimli mantarın metabolitinden türeyen ve endojen sfingozine benzeyen küçük, lipofilik özellikte bir moleküldür. Sfin gozin 1 fosfat (S1P) reseptör modülatörü olarak görev yapan Fingolimod, MS tedavisinde ilk kullanım onayı alan oral ajandır. Sfin gozinler, nöronun proliferasyonu, endotel hücre işlevleri, vasküler homeostaz gibi farklı biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde önemli role sahip hücre içi sinyal molekülleridir. Fingolimod S1P reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak reseptörü geri dönüşümsüz olarak membran üzerinden kaldırır (13-15). S1P reseptöründen sinyal gelmemesi nedeniyle CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri, sekonder lenfoid dokulardan ayrılıp perifere çıkamaz. Böylece total lenfosit sayısı azalmazken dolaşımdaki lenfosit sayısı azalır. Dolaşımdaki T lenfositleri %70 oranında azalttığı düşünülmektedir (13,16). Fingolimodun yaptığı bu işlevsel immünmodülasyon sayesinde oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engellenmiş olur, MS'teki temel patogenezlere biri olan diffüz inflamatuvar süreç böylece yavaşlatılmış olur (14). S1P reseptörleri lenfoid dokuların yanısıra mikroglialar, astrositler ve endotel hücrelerinde de bulunur (17,18). Fingolimodun lenfositlerdeki modülasyonuna ek olarak mikroglialardaki TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri de azaltarak nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir (18,19).

Etkinliği

Fingolimodun RRMS'e etkisi faz 2 ve faz 3 çalışmalarında değerlendirilmiştir. Fingolimodun etkinliğini araştıran ilk çalışma olan 1272 hastayı içeren, FREEDOMS (20) ve devamında 1083 hastanın yer aldığı FREEDOMS II (21) çalışmaları çift-kör,randomize çalışmalar olup bu çalışmalarda fingolimodun 0.5 mg ve 1.25 mg günlük dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Diğer bir Faz III çalışması ise haftalık intramüsküler IFN β -1a 30 μ g/hafta (14) ile fingolimod 0.5 mg/gün ve 1.25 mg/gün dozlarının karşılaştırıldığı, 1292 hastayı içeren TRANSFORMS çalışmasıdır (23). Bu çalışmada, yıllık relaps oranında % 52-54 azalma, disabilite progresyonunda %25-30 azalma göstermiştir. Relapsız olgu sayısı plaseboya göre daha fazladır (14, 23). MR parametreleri incelendiğinde, T2 görüntüleme-deki yeni lezyon sayısının, Gadolinium (Gd) tutan lezyon sayısının ve beyin atrofisinin fingolimod kullananlarda daha az olduğu bildirilmiştir (18). Gd tutan lezyonlar ile beyin atrofisi arasındaki ilişki incelendiğinde, Fingolimodun beyin atrofisine etkisinin anti-inflamatuvar etkiden bağımsız olduğu düşünülmektedir.

Türkiye’de ruhsat aldığı tedavi endikasyonları (11):

1. Tedavi almamış veya yeni tanı almış hastalarda:
 - 1 yıl içinde ≥ 2 ciddi atak veya 2 yılda ≥ 3 ciddi atak
 - Beyin MR görüntülemesinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MR’larında T2 lezyon sayısında artış gözlenmesi
2. En az 1 yıl birinci basamak tedavi (interferon beta, glatiramer asetat, dimetil fumarat yada teriflunamid) aldığı halde yanıtızsız hastalarda,
 - 1 yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmaması veya ataklarında artış olması veya
 - Önceki yıl ile karşılaştırıldığında daha ciddi atakların varlığı veya
 - 1 yıl içinde ≥ 2 ciddi atak ve beyin MR görüntülemesinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MR görüntülemesinde T2 lezyonlarında artış olması
3. Enjeksiyon tedavisi alıp yan etkileri nedeni ile tedaviye ciddi uyum sorunu yaşayan hastalar

GÜVENLİK PROFİLİ / YAN ETKİLER

Kardiyovasküler Sistem

Fingolimod ilk dozdan sonraki 6 saat içinde geçici bradikardi yapabilir. Bu etki ilk 1 saat içinde başlar, 4,5. saatte maksimuma ulaşır. Birçok hastada asemptomatik kalp atım hızında yavaşlama ile birlikte nadiren AV blok görülebilir. Bu durumun sebebinin, fingolimodun yarattığı SP1 blokajının selektif olmaması nedeniyle atrial miyozitlerde, AV düğüm hücrelerinde ve sinüs düğümündeki hücreleri de etkilemesidir. Bu nedenle ilacı başlarken en az 6 saat kardiyak monitorizasyon ve kardiyovasküler açıdan takip önerilmektedir. Bradikardiye ek olarak damar endotelindeki SP1 reseptörlerinin etkilenmesine bağlı kan basıncı değişiklikleri de görülebilir. Hipertansiyon gelişimi plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (24,25).

Karaciğer

Tedavinin genellikle ilk ayları içinde karaciğer fonksiyon testlerinde 3 kata varan yükselmeler gözlenebilir. İlaç kullanımıyla beraber normalin beş katı kadar yükselme olduğu doğrulanırsa ilaca ara verilmelidir. İlacın kesilmesi ile birlikte değerlerin normale dönmesi beklenir (11).

Retina

Fingolimod kullanımı sırasında 3 hastada maküla ödemi gelişmiştir. Bu nedenle tedavinin üçüncü ayında maküla ve fundusu içerecek şekilde ayrıntılı oftalmo-

lojik muayene önerilir. Diyabeti ve üveit öyküsü olan hastalarda maküla ödemi riskinin daha fazla olduğu bildirilmiş olup bu hastalarda tedavi öncesi fundus muayenesi ve periyodik oftalmolojik takip önerilir (20,21).

Lenfosit Sayısı ve Enfeksiyona Yatkınlık

Faz III çalışmalarında günde 0.5 mg tablet fingolimod kullananlarda 1. ayın sonunda ortalama lenfosit sayısında %73 düşüş saptanmıştır. Tedavi süresince lenfosit düzeylerinin 200 hücre/ μ L'nin altına indiği durumlarda tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Lenfositler üzerindeki etkisinin geri dönüşümlü olması nedeniyle yaklaşık 2 ay sonra lenfosit seviyesinin normal değerlere ulaşması beklenir. İlaç kesildikten sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısı artmaya başlar, birkaç hafta içinde normal düzeylere ulaşılır

FREEDOMS ve FREEDOMS II çalışmalarında herpes enfeksiyonları plasebo grubuna göre fingolimod kullananlarda daha fazla saptanmıştır, 2 hastada ölümle sonuçlanan ciddi herpes enfeksiyonu gözlenmiştir. Bu nedenle kullanım öncesinde VZV IgG bakılması önerilmektedir. VZV'ye karşı bağışıklığı bulunmayan, VZV IgG negatif hastalar için VZV aşılması önerilmektedir (20,21).

Fingolimod kullanımı ile ilişkili 15 adet progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakası bildirilmiştir. PML gelişim riskinin, fingolimod tedavisi öncesinde bağışıklık sistemini baskılanmış olanlarda ve natalizumab tedavisinden fingolimoda geçen hastalarda daha fazla olduğu düşünülmektedir (14,34).

Malignite Riski

Faz 3 çalışmalarında fingolimod kolunda bazal hücreli karsinom görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi sırasında cilt lezyonları açısından dikkatli olunması ve senelik dermatoloji muayenesi önerilmektedir

Diğer

Fingolimod kullanımı sırasında baş ağrısı, yorgunluk, öksürük, lipid pprofilinde bozulma, öksürük görülebilir. Gebelik kategorisi C'dir. Emzirme önerilmez.

TERİFLUNAMİD

Teriflunamid, 2012 yılında, RRMS'te günlük 14 mg oral tablet olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Esas olarak, romatoid artrit tedavisinde 1998'den beri kullanılmakta olan, immünsupresif bir ajan olan leflunamidin aktif metabolitidir. MS'teki etkinliği ilk olarak deneysel otoimmün ensefalomyelit hayvan modelinde araştırılmıştır. Bu modelde hastalık başlangıç zamanına, relaps sıklığına ve nörolojik bulgulara olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (16,26-28). Teriflunamidin temel etki mekanizması, de novo pirimidin sentezinde yer alan mitokondriyal bir

enzim olan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini geri-dönüşümlü olarak inhibe ederek aktive lenfosit sayısını düşürür. Böylelikle otoreaktif T ve B hücrelerinin proliferasyonu azalmış olur. Ayrıca bu etkiden bağımsız olarak IL-6, IL-8 gibi pro-inflamtuar sitokinleri de azaltarak humoral immüniteyi baskılayıcı etkisi de vardı. Ek olarak, teriflunamid antijen sunucu hücrelerle T lenfositler arasındaki antijen sunumunu da bozmaktadır (29).

Teriflunamidin etkinliğini araştıran, plasebo-kontrollü, Faz III çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki olan TEMSO (30) ve TOWER çalışmasında (31) ilacın 7 mg ve 14 mg'lık dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da 14 mg kullanılan hastalarda plaseboya göre yıllık relaps hızında ve özürülük gelişen hasta yüzdesinde azalma görülmüştür. Klinik izole sendromları değerlendiren TOPIC çalışmasında da hem 7mg hem de 14 mg doz Teriflunamidin relaps riskini ve yeni lezyonları azalttığı gösterilmiştir (32). TENERE (TERifluNomidE and RE-bif) çalışmasında ise; subkutan interferon (IFN)- β -1a 44 μ g ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, 14mg teriflunamid ile interferon (IFN)- β -1a relaps ve etkinlik açısından benzer bulunmuştur, ancak 7 mg teriflunamid kullananlarda relaps sıklığı interferon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (33).

Türkiye'de Ruhsatlandırma ve Kullanım Endikasyonu

Teriflunamid 2014 yılında Türkiye'de Relapsing Remitting MS'te birinci basamak tedavide kullanılmak üzere ruhsatını almıştır. 2018 yılında yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre sadece üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında nöroloji uzmanları tarafından çıkarılan ilaç raporu ile geri ödeme kapsamına alınmıştır. Buna göre hastaların Genişletilmiş Özürülük Durumu Ölçeği (EDSS) 0-5,5 arasında, sadece RRMS formda olması gerekmektedir. Türkiye'de henüz ilacın klinik izole sendromlarda kullanımına onay verilmemiştir. Ülkemizde ilacın her kutuda 28 tablet içeren, 14 mg'lık formu mevcuttur. Günde bir kez aç veya tok olarak aynı saatte alınmaktadır (11).

Yan Etkiler

Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatik disfonksiyon, nötropeni, rabdomyoliz, trigeminal nevralsi bildirilen ciddi yan etkiler arasındadır. Sıklıkla karşılaşılan yan etkiler alopesi, artralji, sırt ağrısı, diare, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler, nazofarenjit, nötropeni ve parestezilerdir. Teratojenik etkisi olduğundan hastalara kontrasepsiyon önerilir (34).

Teriflunomidin yarılanma süresi 19 gündür ve kararlı plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 ay içinde ulaşır. Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle; ilacın kesilmesini gerektiren gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni gibi durumunda ilacın plazmadan tamamen uzaklaştırılabilmesi için kolestramin ve aktif kömür ile

hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir. İhtiyaç duyulması halinde ilacın plazma düzeyinin ölçümü de mümkündür (11).

DİMETİL FUMARAT

Dimetil fumarat (DMF) 1950'lerden beri bilinen, esas olarak ciddi psöriazisin ikinci basamak tedavisinde kullanılan, "Fumaderm, BG-12" isimleri ile de anılan fumarik asit ester bileşiğidir. MS hastalarında DMF'nin antiinflamatuvar, nöroprotektif, antioksidan etkileri ile ilgili çeşitli farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Anti-inflamatuvar etkisini dolaşımdaki lenfosit sayılarını azaltarak ortaya koymaktadır. Th1 immünitesinden Th2 hücrelerine kayma gerçekleşir, Th2 benzeri sitokinler interlökin IL-4, IL-5 ve IL-10'un plazma seviyelerini arttırır, bu da aktive T hücrelerinin apoptozunu indükler (16,35-37). Nöroprotektif ve antioksidan etkisini ise; transkripsiyonda rol oynayan nükleer eritroid ilişkili faktör 2 (Nrf2) ekspresyonunu artırarak sağladığı düşünülmektedir (18,40). Otoimmünite ve nörodejenerasyona da etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39).

MS'te Kullanımı ve Etkinliği

DMF'nin MS'teki etkinliğini araştıran ilk Faz III çalışma, 2 yıl süren DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate IN RELapsing-Remitting MS) çalışmasıdır. Bu çalışmada 240 mg DMF günde 2 kez, günde 3 kez ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. DMF kullanılan gruplarda %41-%43 oranlarında relaps sayısında plaseboya göre azalma gözlenmiştir (40). Benzer şekilde özürülük gelişimi DMF grubunda plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur. (%38, %34). CONFIRM (COMparator aNd an Oral Fumarate In RELapsing-Remitting Multiple Sclerosis) çalışmasında ise; tedavi kolunda DMF 2x240 mg, DMF 3x240 mg gruplarına ek olarak glatiramer asetat 20mg/gün kullanan hastalar da plasebo ile karşılaştırılmıştır (41). Bu çalışmada da DMF gruplarında yıllık atak sayısında özürülük oranında yeni T1 ve T2 lezyon sayısında plaseboya göre anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bu Faz 3 çalışmalarında, DMF'nin RRMS hastalarında ilk başlangıç oral tedavide diğer tedavilere alternatif olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (40,41).

Kullanım Şekli ve Tedavi Sürecinde İzlem

Başlangıç dozu günde 2 kez 120 mg olup bir hafta kullanım sonrasında, günde 2 kez 240mg tablet dozuna çıkılması önerilmektedir. İlacın yiyeceklerle etkileşimi yoktur, aç ya da tok alınabilir. Tercihen her gün aynı saatlerde alınması önerilir.

Tedavi öncesinde; hemogram, karaciğer fonksiyon testlerine bakılması, kullanım öncesi ve süresince gebelikten kaçınılması önerilir.

Tedavi sonrası ilk 3 ayda, ayda bir kez olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram bakılması, üç aydan sonra ise 6-12 ayda bir aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Olası lenfopeni riski açısından dikkatli olunmalıdır. Altı ay boyunca lenfosit sayısı 500/mm³ altında seyrederse ise tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilmektedir (11).

Yan Etkiler

Faz 3 çalışmalarda DMF'nin yan etki profili açısından güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu vurgulanmıştır (34). En sık karşılaşılan yan etkiler diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler, ateş basması, lenfopeni, artralji, kaşıntı ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir. Ateş basması genellikle ilaç alımını takiben 1 saat içinde gelişir, ilacın yemeklerle beraber alınması ve beraberinde aspirin kullanımı ile azalır. En korkulan yan etkilerden biri olan PML, fingolimoda göre daha az oranda olmakla beraber şu ana kadar sadece 8 vakada bildirilmiştir (42). Tedavinin ilk yılında ortalama lenfosit sayısında %30'a yakın azalma gözlenmektedir. Teratojenik olduğundan gebelikte kullanımı kontrendikedir.

SONUÇ

MS küratif tedavinin mümkün olmadığı, hayat boyu takip ve tedaviyi gerektiren kronik bir hastalıktır. MS tedavisinde uzun yıllardır interferonlar ve glatiramer asetat birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktaydı. Ancak; son 10 yıldaki hızlı gelişmeler ve birçok çalışma sayesinde artık yıllardır kullanılan bu enjeksiyon tedavilerin yanı sıra oral ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Farklı etki mekanizmaları ve yan etki profillerine sahip olan dimetil fumarat, fingolimod ve teriflunamid ülkemizde de giderek artan sıklıkla MS tedavisinde kullanılan; hasta uyumu gibi sorunları ve yan etkileri büyük ölçüde minimize etmeyi hedefleyen oral tedavi seçenekleridir.

KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):938-952.
2. Lublin FD, Miller AE. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practice*. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008: 1583-1605.
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multipl sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*. 2010; 9:520-532
4. Rosati, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Science*. 2001; 22:117-139
5. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Demir GA. (Çev. Ed.) 8. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.

6. Çelik Y, Birgili Ö, Yılmaz H. ve ark. Prevalance of multiple sclerosis in the metropolitan area Edirne City, Turkey. *Balkan Medical Journal* 2011;28:193-196.
7. Eraksoy M. Multiple Skleroz. In: E Öge, B Baykan, B Bilgiç (Eds). *Nöroloji*. İstanbul. Nobel Kitabevi. 2021. p.1112-1136
8. Olsson, T, Barcellos LF, Alfredsson, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13:25–36.
9. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology*. 2007;17:210-218
10. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual Review of Immunology*. 2005;23:683-747
11. Efendi H, Kuşçu DY. *Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu*. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018. <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Up>
12. Díaz, C, Zarco, LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis Related Disorders*. 2019;30:215-224.
13. Mehling M, Brinkmann V, Antel J et al. FTY720 therapy esertse differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1261-1267.
14. Altunrende B, Birday E, Kasap M et al. Relapsing Remitting Multipl Skleroz Tedavisinde Fingolimod Kullanımı. *Turkish Journal of Neurology*. 2017; 23(4): 176-185
15. Kappos L, Antel J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):1124-1140.
16. Kim W, Zandoná ME, Kim SH et al. Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Neurology*. 2015;11(1):9-19.
17. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The direct effects of fingolimod in the central nervous system: Implications for relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2016;30:135–147.
18. Faissner S, Gold R. Oral Therapies for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2019;9(1):a032011. doi: 10.1101/cshperspect.a032011.
19. Noda H, Takeuchi H, Mizuno T et al. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. *Journal of Neuroimmunology*. 2013;256: 13–18.
20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:387-401.
21. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2014;13: 545–556.
22. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:402-415.
23. Öztürk S, Aytaç G, Kızılay F ve ark. Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*. 2017;3: 137-147.
24. Mazurais D, Robert P, Gout B et al. Cell type-specific localization of human cardiac S1P receptors. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2002;50:661-670.
25. Limmroth V, Haverkamp W, Dechend R et al. Interim analysis of the START study-extensive electrocardiographic monitoring confirms the good cardiac safety profile of Fingolimod. *ECTRIMS*; Barcelona, Spain, 2015:7-10.
26. Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochemistry Journal*. 1998;336(2):299-303.
27. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology*. 2000;47:273-289.
28. Merrill JE, Hanak S, Pu SF et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neurology*. 2009;256:89-103.
29. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, et al. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impa-

- ired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheumatology*.2005;52: 2730-2739.
30. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*.2016;86:920-930.
 31. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*.2014;13:247-256.
 32. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2014;13: 977-986.
 33. Vermersch P, Czlunkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous *interferon beta-1a* in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis*.2014;20:705-716.
 34. Gold R.Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs*.2011;25(1):37-52. doi:10.2165/11539820-000000000-00000.
 35. BG 12: BG 00012, BG 12/Oral Fumarate, FAG-201, second-generation fumarate derivative--Fumapharm/Biogen Idec. *Drugs in research & development*. 2005;6(4):229-230.
 36. Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol* 2006;145: 101-107.
 37. Treumer F, Zhu K, Gläser R et al. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *Journal of Investigative Dermatology*.2003;121: 1383-1388.
 38. Kappos L, Gold R, Miller DH et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*.2008;372:1463-1472.
 39. Pitarokoili K, Ambrosius B, Meyer D, Schrewe L, Gold R. Dimethyl Fumarate Ameliorates Lewis Rat Experimental Autoimmune Neuritis and Mediates Axonal Protection. *PLoS One*.2015;30:10(11):e0143416. doi: 10.1371/journal.pone.0143416.
 40. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*.2012 Sep 20;367(12):1098-107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
 41. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*.2012;367: 1087–1097.
 42. Jalkh G, Abi Nahed R, Macaron G et al.Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines (Basel)*.2020 Dec 26;9(1):12. doi: 10.3390/vaccines9010012.