

Bölüm 6

MULTİPLE SKLEROZ

Sibel ÇIPLAK¹

GİRİŞ

Metin İlk kez 1868 yılında Jean Charcot tarafından tanımlanan multiple skleroz (MS), genellikle 20-40 yaş arasındaki genç erişkin hastalarda ortaya çıkan ve çeşitli nörolojik belirtilere eşlik eden mevcut fonksiyon ve becerileri kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Patofizyolojik açıdan bakıldığında ise inflamasyon, demiyelinizasyon ve sonrasında ortaya çıkan aksonal hasardan kaynaklanan, motor ve duyuşal bulgularla seyreden kronik bir otoimmün santral sinir sistemi (SSS) patolojisi olarak tanımlanabilir (2, 3).

Gelişmiş veya gelişmekte olan bütün ülkelerde MS insidans ve prevalansı giderek artmaktadır (4). Kuzey Amerika ve Avrupa 'da daha sık görülürken Asya ve Afrika ülkelerinde görülme oranı daha düşüktür. Ekvatora yaklaştıkça görülme sıklığı azalır (5). Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 2 milyondan fazla MS hastası bulunmaktadır. Hastalığın prevalansının dünyanın farklı bölgelerinde 15/100.000-250/100.000 arasında olduğu belirtilmiştir (6).

Genç erişkinlerde travmadan sonra özüllülüğün en önemli nedenidir (3). MS çoğu gelişmiş ülkede kadınlarda, erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir (7). Ayrıca yapılan çalışmalar ailede MS öyküsü bulunmasının MS riskini yaklaşık olarak 8 kat arttırdığını ortaya koymaktadır (8).

PATOGENEZ

Multiple skleroz patogenezinde immün mekanizmaların ve inflamasyonun çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Miyelin kılıfın ve oligodentrositlerin dışında nadiren akson ve sinir hücreleri de hasarlanır (9). Patofizyolojik sürecin başlangıcında inflamasyonun ilk olay mı olduğu yoksa bir enfeksiyöz ajan ve/veya bilinmeyen bir nedene bağlı olarak mı SSS dejenerasyonu geliştiği halen netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte araştırmacıların çoğu ilk olarak immün tole-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, dr.sibel_ciplak@hotmail.com

ransın bozulmasına bağlı otoreaktif hücrelerin SSS'e geçerek miyelin kılıf hasarını başlattığını düşünmektedir. Ancak bu hücrelerin nasıl aktive olup SSS'e ulaştığı ile ilgili veriler yetersizdir (10). SSS'e ulaşan otoreaktif lenfositler demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon neden olur. Bunun sonucunda doku kaybı ve astrogliozis meydana gelir. Kan beyin bariyeri yıkımı nedeniyle inflamatuvar agregatlar çeşitli alanlarda birikerek magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gadolinyum tutulumunu arttıran lezyonlar olarak görülür (10).

Charcot'un patolojik tanımlamasına göre "skleroz plakları" olarak nitelendirilen MS plakları immünopatolojik olaylar sonucu ortaya çıkan oligodentrositlerin ve miyelinin kaybına ve astrosit hasarına bağlı oluşur. İnflamatuvar demiyelinizasyon göstergesi olan bu demiyelinizan plaklar özellikle periventriküler bölge, lateral ventrikül çevresi, dördüncü ventrikül tabanı olmak üzere optik sinir, derin ak madde, beyin sapı ve spinal kordda yerleşmektedir (3, 11). Ayrıca bu plaklar sadece beyaz cevherde olmayıp hastalığın erken evrelerinden itibaren kortikal bölgede ve derin gri cevherde de tespit edilmiştir (10).

Hastalığın patolojik göstergelerinden biri demiyelinizasyon olsa da aksonal hasar da erken dönemden itibaren ortaya konulmuştur. Özellikle aksonal hasar klinik semptomların ve sakatlığın önemli bir nedeni olarak düşünülmektedir (10). Deneysel demiyelinizasyon modellerinde CD8+ T hücrelerinin perforin ve granzim salınımı sonucu aksonlara zarar verdiği tespit edilmiştir (12). Ayrıca sitokin salınımı, hipoksi ve reaktif oksijen metabolitlerinin birikimi ile ortaya çıkan glutamaterjik sitotoksosite, nöronal hasarı daha da arttırmaktadır. Nöronlarda mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres sonucu enerji eksikliği oluşarak kalsiyum konsantrasyonu artar. Sonuçta parçalayıcı enzimlerin aktivasyonu ile hücre hasarı, hücre şişmesine bağlı olarak nekrotik nöronal hasar gelişir (10).

Multiple skleroz başlıca T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olarak bilinse de yapılan deneysel çalışmalarda, B lenfositlerin rolü gösterilmiştir. Güncel tedavilerde plazma hücreleri tarafından üretilen antikor aracılığıyla ilerleyici nöronal hasar ve sakatlık oluşumunun azaltıldığı gösterilmiştir (10).

ETYOLOJİ

Multiple skleroz etyolojisine bakıldığında pek çok faktörün rol oynadığı ancak kesin nedenin halen tam olarak bilinemediği görülmektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan karmaşık nörolojik bir hastalık olarak değerlendirilebilir (8). Etiyolojik nedenler arasında başlıca vitamin D eksikliği,

güneş ışığına maruziyetin düşük olması, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu öyküsü, organik çözücüler, sigara, obesite ve HLA-DRB1:15 01 gen mutasyonu gibi genetik polimorfizmler sayılabilir (13). HLADRB1:1501 genine sahip olmak MS riskini 3 kat artırırken, HLA-02 genine sahip olmak ise MS gelişme riskini azaltmaktadır(10). Ek olarak son yıllarda yapılan bazı genetik çalışmalarda majör histokompatilite kompleksi bölgesinde 32 adet bağımsız genetik varyant ile birlikte yaklaşık 200 adet otozomal duyarlı varyant ve x kromozomu varyantı tespit edilmiştir (14).

KLİNİK

Multiple skleroz'da SSS'nin etkilenen bölgesine bağlı çeşitli belirtiler görülebilir. En sık görülen semptomlar; bir ve/veya daha fazla ekstremitede parezi/pleji ve hipoestezi, optik nörit, diplopi, baş dönmesi, ataksi, yorgunluk, nörojenik mesane, dizatri ve bilişsel problemlerdir. Hareket bozuklukları, demans, epileptik nöbet ve baş ağrısı daha seyrek görülür (9).

Multiple skleroz'un başlıca klinik tipleri; klinik izole sendrom (KİS), inflamasyon ile karakterize relapsing-remitting MS ve nörodejenerasyon-progresyonla karakterize primer-sekonder progressif MS olarak sınıflandırılmaktadır (8). Radyolojik izole sendrom'da MS klinik bulguları görülmediğinden fenotipler içinde sınıflandırılmamaktadır (9).

Klinik izole sendrom (KİS): MS hastalığının ilk klinik görünümü olabileceği görüşü yaygındır. Ancak KİS'de, MS'in kesin tanı kriterleri arasında bulunan zamansal yayılım kriteri karşılanmamıştır (15). İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu veya beyin sapı sendromu görülebilir. Ayrıca MRG'da, SSS'nin enflamatuar karakterde etkilendiğini gösteren MS ile uyumlu olabilecek semptomatik veya asemptomatik (sessiz) plaklar gözlenir (9).

Radyolojik izole sendrom (RİS): Klinik bulguların olmadığı tesadüfen yapılan radyolojik incelemede inflamasyon ve demiyelinizasyon bulgularının tespit edildiği daha karmaşık bir tablodur. RİS, halen MS olarak kabul edilmese de 1/3 oranında MS'e dönüşme olasılığı nedeniyle bu grup hastaların klinik ve radyolojik açıdan takip edilmesi önemlidir (9). RİS'de; 37 yaş üzerinde olma, asemptomatik spinal kord bulguları, infratentoriyal lezyonlar, kontrast tutan lezyonlar veya beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde oligoklonal band (OKB) pozitifliği bulunması MS olma ihtimalini artırır (15).

Relapsing remitting MS(RRMS): Ateş ve enfeksiyon yokluğunda, akut-subakut yeni başlayan veya giderek artan, 24 saatten uzun süren nörolojik dis-

fonksiyon atakları mevcuttur. Sonrasında tam veya kısmi iyileşme görülür. Ataklar arasında ilerleme görülmez. Aktif atak esnasında, MRG'da T1 hiperintens kontrast tutan lezyon ve/veya T2 hiperintens yeni veya belirginleşen lezyon mevcuttur. Başlangıç yaşı ortalama 30 yaşdır (genellikle 20-40) ve kadınlarda daha sık görülür (17).

Primer progressif MS(PPMS): MS'in inflamatuvar olmayan, nörodejeneratif seyreden ve sekel oranı daha yüksek progresif formudur (15). PPMS görülme oranı %10'dur. Genellikle 40'lı yaşlarda başlar, kadın ve erkeklerde benzer oranlardadır (16).

Sekonder progressif MS(SPMS): MS'in ortalama ilk 5-6 yıl süren erken döneminde tekrarlayan atak ve iyileşmelerle giden, sonrasında kötüleşme görülen bir tablodur. Erken evreden sonra akut alevlenmeler görülmez. Ancak düzelme daha azdır, zamanla özürllülük artar (15).

TANI

Multiple skleroz tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar (BOS incelemesi) olarak konulur. SSS'deki lezyonlara dayalı klinik bulguların zamansal ve mekansal yayılımının gösterilmesi yanında çeşitli yardımcı tanı yöntemleri ile benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların dışlanması gereklidir. Magnetik rezonans görüntülemenin yaygın olarak yapılamadığı dönemlerde lezyonların mekân içinde (DIS) ve zaman içinde dağılımı (DIT) net olarak değerlendirilemediğinden ayırıcı tanı son derece önemlidir (9). Günümüzde ise atipik klinik ve/veya MRG bulgusu ile tanıda güçlükler yaşanan KİS gibi bazı durumlarda klinik ve radyolojik takip önemlidir.

MS tanısında patognomik klinik ve laboratuvar veriler olmadığından yıllar içinde çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir. Bu amaçla ilk kullanılan Schumacker (1965) ve Poser (1983) tanı kriterleridir. Schumacker'e göre klinik özellikler dikkate alınarak SSS 'in mekan içinde dağılım kriterlerini karşılayan 2 farklı alanda zaman içinde dağılım kriterlerini karşılayan 2 farklı atak geçirmesi ile MS tanısı konulmaktaydı. Poser kriterlerinde ise Schumacker kriterlerine uyarılmış potansiyel ve BOS incelenmesinin (OKB+) eklenmesi tanıda yerini almıştır (17). Daha sonra MRG'in rutin kullanıma girmesiyle 2001, 2005, 2010, 2017 yılında McDonald kriterlerinde revizyonlar ile MS'da erken tanı ve tedavi mümkün olmuştur (5). BOS incelemesinde sadece OKB pozitifliği değil aynı zamanda IgG indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici bulgu olarak kabul edilmiştir (9). Tablo.1 de revize McDonald 2017 kriterleri görülmektedir.

Tablo.1. Revize Mc Donald 2017 tanı kriterleri (16)

Atak sayısı	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS için ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a.)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak (b.)	Yok(a.)
≥2 atak	1	SSS'deki farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG (c.) ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG (d.) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB (e.) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'deki farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak MRG (c.) ile mekânda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG (d.) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS spesifik OKB (e.) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon(retrospektif veya prospektif,ataktan bağımsız)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a. Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek teste gerek yoktur. Tüm hastalara MRG istenmeli, tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MRG bulguları olup KİS (Klinik izole sendrom) olmayan atipik özellikli hastalara spinal kord MRG ve BOS incelemesi yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa veya negatif ise MS tanısı konulmadan önce dikkatli olunmalı ve alternatif tanılar gözden geçirilmelidir.

b. Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulan klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanente edilmiş objektif nörolojik bulgu yoksa öykü enflamatuar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. En az 1 atak objektif klinik bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c. MRG'da alanda yayılım (MS tipik periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması

d. MRG'da zamansal yayılım herhangi bir zamanda çekilen MRG'da kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MR'da ilk çekilen MR referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyon olması

e. BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ancak tanıda onun yerine geçer.

Bunun yanında yine Revize McDonald 2017 kriterleri ile PPMS tanı kriterleri de belirlenmiştir. Tablo.2' de revize McDonald 2017 PPMS tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo.2. Revize Mc Donald 2017 tanı kriterleri (16)

- Bir yıllık özürülük artışı olması
- Aşağıdaki kriterlerden en az 2'sinin bulunması
 - Periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoriyal alanlardan en az bir ya da daha fazlasında lezyon
 - Spinal kordda ≥ 2 T2 lezyon
 - OKB pozitifliği

MS tanı ve ayırıcı tanısında ilk yapılması gereken temel testler kan tetkikleri, kranyal ve spinal MRG ve BOS incelemesidir. Diğer testler görsel ve somatosensorial uyandırılmış potansiyeller, optik koherans testi, kognitif testler, ürodinami, biyopsi (deri, lenf nodülü, beyin-leptomening), serebral anjiyografi, elektrofizyoloji, akciğer grafisi, schirmer testi v.s. olarak sayılabilir (9).

Lomber ponksiyon; tanı kriterleri yetersiz tüm şüpheli hastalarda özellikle KİS veya PPMS vakalarında uygulanır. BOS'da immunoglobulin G (IgG) indeksi (0.7'nin üzeri) artmıştır. IgG'nin serumda saptanmayıp BOS'da artışı (Tip 2 OKB+liği) santral sinir sisteminde inflamasyona sekonder sentezlenen intratekal bağışıklık yanıtını gösterir. MS'de %90 oranında tanı koydurucu olmasına rağmen spesifik değildir (18). MS dışında beyin ve meninks enfeksiyonlarında ve paraneoplastik hastalıklarda da yüksek olabilir (9).

Multiple skleroz'un tanısallı doğruluğu arttırmak ve immunopatojeniteyi belirleyip tedaviyi değerlendirmek amacıyla çeşitli klinik varyantlar (SSS demiyelinizan sendromları) tanımlanmıştır (Tablo.3.) (3).

Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) SSS'nin en çok tanımlanan inflamatuvar demiyelinizan hastalık grubunu oluşturmaktadır. NMOSD hastalarının çoğunun serumunda aquaporin-4'e (AQP4-Ab) karşı otoantikolar saptanırken %10-40 kadarında gösterilememiştir. Bunların bir kısmında anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoları (MOG-Ab) (Anti-MOG Ab) tespit edilmiştir (19). Anti-MOG-Ab pozitif hastalar genellikle daha genç yaş grubundadır, daha az kadın dominansı mevcutken, daha az atak sıklığı izlenir. Klinik olarak ise medulla spinalis tutulumundan ziyade bilateral optik sinir tutulumu izlenir. Optik nörit monofazik ya da reküren olabilir. Me-

dulla spinalis lezyonlarında daha ziyade torakal bölümünde tutulum izlenirken steroidlere daha iyi yanıt verir. Ağır klinik prezentasyona rağmen daha iyi düzelme eğilimi gösterir. Ek olarak ADEM ya da kortikal, beyin sapı tutulumu ile giden ensefalit tablolarına neden olabilirler (19).

Tablo.3.MS ile ilgili demiyelinizan sendromlar

1. Klinik izole sendrom (KİS)
2. Radyolojik izole sendrom (RİS)
3. Akut Dissemine Ensefalomyelit(ADEM)
4. Akut Hemorajik Lökensefalit (AHL)
5. Tümefaktif MS
6. Marburg tipi ve Balo'nun konsantrik sklerozu, Schilder's skleroz
7. Transvers Miyelit
8. MO spektrum hastalıkları (aquaporin 4 (AQP4) ya da miyelin oligodentrosit glikoprotein (MOG) antikoru pozitifliği ya da çifte seronegatiflik ile gidebilirler, çekirdek bulguları optik nörit, akut miyelit, area postrema sendromu, semptomatik narkolepsi, semptomatik serebral sendrom şeklindedir)
9. Tekrarlayan izole optik nörit (CRION)
10. 10-Miyelin oligodentrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar

TEDAVİ

Metin Multiple skleroz atak tanımı, inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, 24 saatten uzun süren yeni nörolojik şikayetlerin ortaya çıkması veya mevcut şikayetlerin kötüleşmesi şeklinde ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanır.

MS tedavisi, atak tedavisi, modifiye edici tedaviler ve destek tedaviler olarak üç başlıkta toplanabilir.

Atak tedavisinde 1gr/gün (3-10 gün süreli) intravenöz metilprednizolon kullanılır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır, atipik ataklarda plazmaferez tedavisi verilebilir (9).

Kan-beyin bariyerini geçen, mitokondriyi veya iyon kanallarını korumayı hedef alan antioksidan etkili modifiye edici ilaçlar hastalık progresyonunu yavaşlatmakta etkili olabilir (10).

Modifiye edici tedaviler, birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak sınıflandırılabilir. RRMS tedavisinde sıklıkla basamaklı tedavi ilkesi izlenmek-

tedir. Yani tedaviye birinci basamaktaki ilaçlarla başlanması, yapılan takipler sırasında gerekli görülmesi halinde (yıllık relaps sayısı, yeni lezyon gelişimi, EDSS incelemesinde hastalık progresyonu yani özürülülük artışı izlenmesi) bir üst basamağa geçilmesi esastır. İnterferonlar (IFN- β 1b ve IFN- β 1a) ve glati-ramer asetat birinci basamakta yer alan ilaçlardandır. Bu ilaçlar, immün sis-temin modülasyonu yoluyla T hücrelerinin aktivasyonunu baskılayarak etki gösterirler. Anti-inflamatuar etkileriyle yıllık MS relaps oranını azaltırlar. Ay-rıca MRG'da lezyonların birikimini azaltarak progresyonu yavaşlatırlar (18). Seçilen tedavinin etkinliğine karar verirken hastanın en az 6-12 ay izlenmesi önemlidir (9).

Teriflunomid; birinci basamakta yer alır. Leflunomid'in aktif metabolitidir. İmmünsuppresif etkilidir. Pirimidin sentezinde görev alan dihidrooratat de-hidrojenazı inhibe eder. Teratojenik etkilidir. Kolestiramin ile hızlı eliminasyon sağlanır. Baş ağrısı, diyare, bulantı ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilir (20).

Dimetil fumarat; birinci ve ikinci basamak tedavide yer alır. Anti-inflama-tuar ve sitoprotektif etkilidir. Nüklear faktör like-2 (Nrf2) ve Nrf2-bağımsız yol üzerinden etki eder. Hasta lenfopeni ve progresif multifokal lökoensefalopa-ti(PML) açısından yakın takip edilmelidir.

İkinci basamakta yer alan tedavi seçeneklerine bakıldığında lenfoid organ-larda T hücrelerinin baskılanmasıyla buradan T hücre salınımı ve SSS'e girişinin engellenmesine etki gösteren hücre adezyonuna etkili ajan natalizumab ile se-kestrasyonu üzerine etkili sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri olan fingolimod, siponimod, ozanimod sayılabilir.

Natalizumab genellikle iyi tolere edilir, relapsları azaltarak progresyonu ya-vaşlatır. Ancak JCV (John Cunningham virüsü) pozitif kişilerde PML oluşumu-na neden olması nedeniyle takiplerde dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce ve takipler sırasında anti-JCV titresi (0,9'un altında olması) bakılması önemlidir (18).

Fingolimod, RRMS'de kullanılan ilk oral tedavidir. Lenfopeni, karaciğer en-zim yüksekliği, maküla ödemi ve ilk dozda bradikardi oluşumu açısından takip edilmelidir.

Siponimod; S1PR1 (astrostitlerde) ve S1PR5 (oligodendrositlerde) modüla-tör görevi yapar.Etki mekanizması Fingolimod gibi CD4 Tlenfositleri üzerinden etki gösterir (21).

Yine ikinci basamakta yer alan ve B lenfositlerini tüketerek azaltmak amacıyla üretilen anti-CD20 monoklonal antikoları olan ritüksimab, okrelizumab, ofatumumab ile doku hasarlarının azaltılması ile progresyon ve engelli oranının düşürülmesi amaçlanmıştır (18).

Ocrelizumab; 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) yoluyla etki eder. Anti-CD20 monoklonal antikordur. RRMS ve PPMS tedavisinde kullanılır (21).

Alemtuzumab; 2014 yılında FDA tarafından onaylanarak RRMS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Anti-CD52 monoklonal antikordur (21). Alemtuzumab tedavisi hem ikinci hem de üçüncü basamakta yer almaktadır.

Kladribin; 2019 yılında FDA tarafından onaylanarak RRMS ve SPMS modifiye edici tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Hücrede birikerek DNA hasarına ve apoptoza yol açar. T ve B hücreleri üzerinden nöron hücrelerinde demiyelinizasyonu ve aksonal dejenerasyonu engelleyerek etki gösterir (21).

Ayrıca mitoksantrone ve siklofosamid de üçüncü basamak tedavide yer almaktadır.

Mitoksantrone; antineoplastik ve immünomodülatör etkilidir. B hücresi, T helper ve T sitostatik hücreleri üzerinden lenfosit proliferasyonunu baskılanması yoluyla etki gösterir. DNA sentezi ve onarımı üzerinden etki gösterir. RRMS ve SPMS tedavisinde kullanılır (21).

Gelecekte MS tedavisi için umut vaad eden tedaviler

Bu amaçla Faz III çalışması süren ve yakında piyasaya çıkması beklenen çeşitli etki mekanizmalarına sahip çok sayıda molekül bulunmaktadır.

Remiyelinizasyon üzerinden etki göstermesi beklenen Opicinumab nöronlar ve oligodendrosit prekürsörlerinde sentezlenen ve aksonal rejenerasyonun ve oligodendrosit prekürsör matürasyonu ve miyelin üretiminin inhibisyonunu engelleyen leucine-rich repeat and immunoglobulin domain containing neurite outgrowth inhibitor Nogo receptor-interacting protein üzerinden etki etmektedir.

Migrasyon inhibitörlerinden Siponimod ve Ozanimod selektif S1P1 ve S1P5 modülatörleridir. Bu moleküllerle herpes enfeksiyonu, maküler ödem ve akciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği fingolimoda göre daha seyrek görülmektedir. Bu grupta Ponesimod ve Amiselimod da yer almaktadır (22).

Sitotoksik tedaviler içinde yer alan Ofatumumab, anti- CD 20 Monoklonal antikorudur, insan Ig Gk Tip 1 antikoruna olma özelliği taşıyor, öncesi steroide gerek duyulmaz ve bu nedenle evde uygulanabilir. Hücre ve kompleman bağımlı sitotoksikite yapar (2).

İmmünmodülatörler grubunda yer alan İbudilast siklik nükleotid fosfodiesterazdır, toll like reseptör 4 ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör inhibisyonu yapar, kan beyin bariyerini geçer. Evobrutinib ise B hücre ve miyeloid hücrelerde B hücre reseptör sinyalizasyonunda görevli Bruton tirozin kinazın (BTK) irreversibl inhibitörüdür, nötralizan antikor gelişmez, küçük moleküllerden oluşur, bu nedenle kan beyin bariyerini geçebilir. Yine bu grupta sınıflandırılan Fenebrutinib nonkovalent BTK inhibitörü iken Tolebrutinib BTK üzerinden etki eder ve kan beyin bariyerini geçer (23).

Diroksimel fumarat ise gastrointestinal sistemde esterazlarla hızlıca monometil fumarata dönüşür, gastrointestinal sistem yan etkileri ve flushing dimetil fumarata göre daha az görülür (24).

PROGNOZ

Güncel MS tedavisinde hedefimiz bazıları kullanıma giren, bazıları araştırma safhasında olan çeşitli biyolojik ajanlar sayesinde hastalarda kür sağlamaktır (9). NEDA-4; (no evidence of disease activity) klinik atak varlığı, MR aktivitesi (yeni T2 lezyon artışı ve T1 kara deliklerin belirginleşmesi), beyin atrofisi (yıllık %0,4'ün altında olması) ve engellilik artışı ile değerlendirilmektedir

SONUÇ

Son zamanlarda özellikle PPMS'de mevcut fonksiyonların korunması ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatması amacıyla modifiye edici ajanların (DMT) tedavide kullanılması önemli bir gelişmedir (18). Uzun dönem takiplerde de başarılı sonuçlar elde edebileceğimiz yeni tedavi seçenekleri ile ilgili umut vadeden sonuçlar almak en önemli hedefimizdir (8).

KAYNAKLAR

1. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, Group MS, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(8):1123-36.
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama*. 2021;325(8):765-79.
3. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:134-42.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
5. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*. 2018;31(6):752-9.
6. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology*. 2013;13(1):1-13.
7. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):932-6.
8. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*. 2019;26(1):27-40.
9. Efendi H. Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kilavuzu.
10. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):596-610.
11. Pearce J. Historical descriptions of multiple sclerosis. *European neurology*. 2005;54(1):49-53.
12. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in neurosciences*. 2002;25(6):313-9.
13. Zarghami A, Li Y, Claflin SB, van der Mei I, Taylor BV. Role of environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021;21(12):1389-408.
14. Consortium*† IMSG, ANZgene, IIBDGC, WTCCC2. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188.
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
16. 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(2):162-73.
17. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):518-24.
18. Hauser SL, Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American journal of medicine*. 2020;133(12):1380-90. e2.

19. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD, Schanda K, Alberti D, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *Journal of neurology*. 2017;264(12):2420-30.
20. 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(14):1293-303.
21. Manjunatha RT, Habib S, Sangaraju SL, Yezpe D, Grandes XA. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus*. 2022;14(5).
22. Kish T. Promising Multiple Sclerosis Agents In Late-Stage Development. *Pharmacy and Therapeutics*. 2018;43(12):750.
23. Oh J, Bar-Or A. Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2022:1-10.
24. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *Journal of internal medicine*. 2021;289(6):771-91.