

CANPOLAT

# **PEDİATRİK MULTİPL SKLEROZ**

Editör

**Mehmet CANPOLAT**



© Copyright 2025

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

**ISBN**

978-625-375-395-5

**Sayfa ve Kapak Tasarımı**

Akademisyen Dizgi Ünitesi

**Kitap Adı**

Canpolat - Pediatrik Multipl Skleroz

**Yayıncı Sertifika No**

47518

**Editör**

Mehmet CANPOLAT

ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

**Baskı ve Cilt**

Vadi Matbaacılık

**Bisac Code**

MED069000

**Yayın Koordinatörü**

Yasin DİLMEN

**DOI**

10.37609/akya.3578

**Kütüphane Kimlik Kartı**

Canpolat - Pediatrik Multipl Skleroz / ed. Mehmet Canpolat.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.

293 s. : şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça ve İndeks var.

ISBN 9786253753955

## UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaları, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

**GENEL DAĞITIM**

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

**www.akademisyen.com**

# ÖNSÖZ

Multipl Skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Genellikle yetişkin ve genç yetişkinlerin bir hastalığı olarak bilinse de 18 yaşından önce görülme sıklığı giderek artış göstermektedir ve ‘Pediatrik Multipl Skleroz’ olarak tanımlanmaktadır. MS’in tarihsel öyküsü çok uzun yıllara dayanmaktadır. Gözlenen nörolojik bozukluklar nedeniyle Schiedam’lı Aziz Lidwina’nın (1380-1433) klinik olarak MS’in tanımlanmış ilk vakası olduğu iddia edilmektedir. Yine ünlü kişilerin de bu hastalıklarla mücadele ettiği kişisel günlüklerinde görülmektedir. Örneğin 1794’te doğan Sir Augustus Frederick d’Este’nin (İngiltere Kralı III. George’un torunu) ayrıntılı kişisel günlükleri MS semptomlarıyla günlük mücadelelerini açıkça ortaya koymaktadır (Nutma E, et al. Neuroimmunology – the past, present and future. Clin Exp Immunol. 2019;197(3):278-293). MS’de temel mekanizmaların son yıllarda daha iyi anlaşılması ve biyobelirteçlerin keşfi, hem tanısal testlerin hem de yeni tedavilerin geliştirilmesi bilim insanlarının bu alana olan ilgisini daha da artırmıştır.

Bu kitapta, çocukluk çağında MS hastalığının klinik ve tanısal özellikleri, patofizyolojik mekanizmaları, mevcut tedavi seçenekleri ve güncel gelişmeler, literatür verileri ile alanında yetkin bilim insanları tarafından ele alınmıştır.

Alanında temel eser niteliğindeki bu kitabın pediatri araştırma görevlilerinin, genel pediatri uzmanlarının, çocuk nörolojisi araştırma görevlilerinin ve çocuk nörolojisi uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyor, çocuklarımızı hekimlik mesleğinin evrensel ilkeleri ve modern tıbbın bilimsel gereklilikleri doğrultusunda tedavi edecek kıymetli hekimlerimize, Türk Tıbbına ve Tıp Eğitimine bu eserin hayırlı olmasını temenni ediyor, 14 Mart Tıp Bayramını kutluyorum.

Bu vesile ile “Canpolat, Pediatrik Multipl Skleroz” kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan kıymetli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, Akademisyen Kitabevi’nin çok değerli yönetici ve çalışanlarına şükranlarımı sunuyorum.

*Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT*

*MD, PhD.*

*14 Mart 2025*

# İÇİNDEKİLER

|                |                                                             |           |
|----------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BÖLÜM 1</b> | <b>Multipl Sklerozun Tanımı ve Tarihçesi .....</b>          | <b>1</b>  |
|                | Coşkun YARAR                                                |           |
| <b>BÖLÜM 2</b> | <b>Multipl Skleroz Epidemiyolojisi.....</b>                 | <b>7</b>  |
|                | Meryem Hilal ALTAŞ<br>Nesrin CEYLAN                         |           |
| <b>BÖLÜM 3</b> | <b>Multipl Sklerozda Etiyoloji ve Genetik .....</b>         | <b>13</b> |
|                | Özlem YILMAZ<br>Pınar GENÇPINAR                             |           |
| <b>BÖLÜM 4</b> | <b>Multipl Sklerozun Patogenezi .....</b>                   | <b>27</b> |
|                | Hüseyin Bahadır ŞENOL<br>Uluç YİŞ                           |           |
| <b>BÖLÜM 5</b> | <b>Pediyatrik Multipl Sklerozun Klinik Özellikleri.....</b> | <b>37</b> |
|                | Mehmet BAŞTEMUR<br>İbrahim ÖNCEL                            |           |
| <b>BÖLÜM 6</b> | <b>Pediyatrik Multipl Skleroz Tanı Kriterleri.....</b>      | <b>47</b> |
|                | Özge DEDEOĞLU<br>Ayşegül Neşe ÇITAK KURT                    |           |
| <b>BÖLÜM 7</b> | <b>Klinik İzole Sendrom .....</b>                           | <b>59</b> |
|                | Elif DİDİNMEZ TAŞKIRDI<br>Nihal OLGAC DÜNDAR                |           |
| <b>BÖLÜM 8</b> | <b>Radyolojik İzole Sendrom.....</b>                        | <b>67</b> |
|                | Burçin GÖNÜLLÜ POLAT<br>Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK          |           |

|                 |                                                                                              |            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>BÖLÜM 9</b>  | <b>Pediyatrik Multipl Sklerozda Tanı Yöntemleri.....</b>                                     | <b>77</b>  |
|                 | Nilay AKTAR ULUKAPI<br>İsmail SOLMAZ                                                         |            |
| <b>BÖLÜM 10</b> | <b>Pediyatrik Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı.....</b>                                        | <b>87</b>  |
|                 | Mehmet BAŞTEMUR<br>İbrahim ÖNCEL                                                             |            |
| <b>BÖLÜM 11</b> | <b>Multipl Skleroz Olgularında Radyolojik İllustrasyonlar<br/>İle Tanısal İpuçları .....</b> | <b>101</b> |
|                 | Harun YILDIZ                                                                                 |            |
| <b>BÖLÜM 12</b> | <b>Multipl Skleroz Atak Tedavisi.....</b>                                                    | <b>107</b> |
|                 | Fatma Pınar TABANLI<br>Serkan KIRIK<br>Ömer BEKTAŞ                                           |            |
| <b>BÖLÜM 13</b> | <b>Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler .....</b>                             | <b>157</b> |
|                 | <b>A. Genel Tedavi Prensipleri .....</b>                                                     | <b>119</b> |
|                 | Sevde SEÇER<br>Bahadır KONUŞKAN                                                              |            |
|                 | <b>B. Oral Tedaviler .....</b>                                                               | <b>127</b> |
|                 | Büşra BIYIKLIOĞLU<br>Bahadır KONUŞKAN                                                        |            |
|                 | <b>C. Enjeksiyon Tedavileri .....</b>                                                        | <b>143</b> |
|                 | Aslı ERCİLİ ERDAL<br>Bahadır KONUŞKAN                                                        |            |
|                 | <b>D. İnfüzyon Tedavileri .....</b>                                                          | <b>155</b> |
|                 | Büşra BIYIKLIOĞLU<br>Bahadır KONUŞKAN                                                        |            |
| <b>BÖLÜM 14</b> | <b>Multipl Skleroz ve Kök Hücre Tedavisi.....</b>                                            | <b>169</b> |
|                 | Mehmet CANPOLAT                                                                              |            |

|                 |                                                                                  |            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>BÖLÜM 15</b> | <b>Pediyatrik Multipl Sklerozda Tedavi Yönetimi .....</b>                        | <b>191</b> |
|                 | Nur ÇALIŞKAN<br>Ünsal YILMAZ                                                     |            |
| <b>BÖLÜM 16</b> | <b>Pediyatrik Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Algoritması .....</b>               | <b>213</b> |
|                 | Nur ÇALIŞKAN<br>Ünsal YILMAZ                                                     |            |
| <b>BÖLÜM 17</b> | <b>Multiple Skleroz Tedavisinde Potansiyel Komplikasyonlar ve Yönetimi .....</b> | <b>221</b> |
|                 | Esmâ ŞENGENÇ<br>Sema SALTİK                                                      |            |
| <b>BÖLÜM 18</b> | <b>Multiple Skleroz ve Aşılar .....</b>                                          | <b>241</b> |
|                 | Pınar Saka ÜMİT<br>İsmail SOLMAZ                                                 |            |
| <b>BÖLÜM 19</b> | <b>Multiple Skleroz Morbilité Nedenleri ve Yönetimi .....</b>                    | <b>257</b> |
|                 | Ezgi ÇAĞLAR<br>Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK                                        |            |
| <b>BÖLÜM 20</b> | <b>Multipl Sklerozda Prognóz ve Mortalite .....</b>                              | <b>273</b> |
|                 | Meryem HİLAL ALTAŞ<br>Nesrin CEYLAN                                              |            |

# YAZARLAR

**Uzm. Dr. Meryem HİLAL ALTAŞ**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Mehmet BAŞTEMUR**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji BD.

**Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Büşra BIYIKLIOĞLU**

Etlik Şehir Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

**Prof. Dr. Nesrin CEYLAN**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Nur ÇALIŞKAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk  
Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ezgi ÇAĞLAR**

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nöroloji BD.

**Doç. Dr. Özge DEDEOĞLU**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. Meltem ÇOBANOĞULLARI  
DİREK**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
Çocuk Nöroloji BD.

**Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk  
Nörolojisi BD., İzmir Katip Çelebi  
Üniversitesi, Sinir Bilimleri Araştırma ve  
Uygulama Merkezi

**Uzm. Dr. Aslı ERCİLİ ERDAL**

Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji  
Kliniği

**Prof. Dr. Pınar GENÇPINAR**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
AD. Çocuk Nöroloji BD.

**Doç. Dr. Serkan KIRIK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fethi Sekin  
Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik  
Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**Prof. Dr. Ayşegül Neşe ÇITAK KURT**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. İbrahim ÖNCEL**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,  
Çocuk Nöroloji BD.

**Dr. Öğr. Üyesi Burçin GÖNÜLLÜ POLAT**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nöroloji BD.

**Prof. Dr. Sema SALTİK**

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk  
Nörolojisi BD.

**Uzm. Dr. Sevede SEÇER**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik  
Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

**Doç. Dr. İsmail SOLMAZ**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Esmâ ŞENGENÇ**

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Nörolojisi BD

**Uzm. Dr. Hüseyin Bahadır ŞENOL**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

**Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nöroloji

**Uzm. Dr. Elif DİDİNMEZ TAŞKIRDI**

İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi  
Kliniği

**Uzm. Dr. Nilay AKTAR ULUKAPI**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Pınar Saka ÜMİT**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Prof. Dr. Coşkun YARAR**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

**Uzm. Dr. HARUN YILDIZ**

Dörtçelik Çocuk Hastanesi,  
Radyoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Özlem YILMAZ**

İzmir Şehir Hastanesi,  
Çocuk Nöroloji Kliniği

**Prof. Dr. Ünsal YILMAZ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk  
Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk  
Nöroloji Kliniği

**Prof. Dr. Uluç YİŞ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nörolojisi BD.

## BÖLÜM

# 1

## Multipl Sklerozun Tanımı ve Tarihçesi

Coşkun YARAR<sup>1</sup>

### TANIM

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile seyreden otoimmün bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Santral sinir sistemi MS'den başlıca etkilenen sinir sistemi olmakla birlikte, periferik sinir sistemi de tutulabilmektedir.<sup>2</sup> Miyelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az sıklıkla akson ve sinir hücrelerinin kendisi hasarlanmaktadır. Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde ortaya çıkar ve bu yaş grubunda edinsel nörolojik engelliliğin en sık nedenidir.<sup>1</sup> Farklı çalışmalarda erken başlangıçlı MS, pediatrik başlangıçlı MS, juvenil MS, çocukluk çağı multipl sklerozu gibi isimler de kullanılmakla birlikte, "pediatrik multipl skleroz" (PMS) 18 yaşın altındaki MS hastalarını (bazı serilerde 16 yaş altı) tanımlamak için kullanılmaktadır.<sup>3,4</sup> Pediatrik multipl skleroz, MS vakalarının yaklaşık %3-10'unda görülür ve dünyanın birçok bölgesinde giderek daha fazla tanınmaktadır.<sup>5</sup>

### TARİHÇE

Pediatrik Multipl sklerozun tarihçesi ilk tanımlamalar, patolojik özelliklerin tanımlanması ve tanı kriterleri şeklinde üç temel döneme ayrılmaktadır (**Şekil 1**).

<sup>1</sup> Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., coskunyazar26@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7462-4578

MS ile ilgili ilk çalışma ise Duygu Selcen, Banu Anlar ve Yavuz Renda'nın<sup>11</sup> MS tanılı 16 çocuk vakada yaptığı, 1996 yılında European Neurology'de yayınlanan çalışmadır. Prof. Dr. Banu Anlar daha sonraki dönemlerde pediatrik MS ile ilgili yaptığı ulusal ve uluslararası birçok değerli çalışma ve yetiştirdiği öğrencilerle bu alanda önemli katkılarda bulunmuştur.

Multipl skleroz ve diğer nöroimmunolojik hastalıklara neden olan mekanizmaları anlamak, MS'i tedavi etmek ve tanı yaklaşımlarını geliştirmek için, geçerli kanıtlara dayalı olarak şu anda benimsenen bu kavramların da güncellenmesinin gerekeceği öngörülebilir.<sup>6</sup> Bilim ve tıp alanındaki ilerlemelerin çoğu, birçok araştırmacının uzun ve zorlu çabaları ve düşüncelerine dayalı olarak gelişmektedir. MS'in tanı ve tedavi tarihçesi, en az iki yüzyıllık bir geçmişe sahiptir. Geleceğe doğru ilerlerken, geçmişini hatırlamak yararlı olacaktır.<sup>12</sup>

## KAYNAKLAR

1. Ünal A, Mavioğlu H, Altunrende B, İçen NK, Ergün U. Multipl sklerozda Tanı ve Ayırıcı Tanı. Efendi H, Kuşcu DY (editörler). Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018, İstanbul: Galenos Yayınevi, 2018:9-28
2. Oudejans E, Luchicchi A, Strijbis EMM, Geurts JGG, van Dam AM. Is MS affecting the CNS only? Lessons from clinic to myelin pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8:e914.
3. Samur BM, Pashayev A, Canpolat M. Çocukluk çağında multipl skleroz. Canpolat M (editör). Nöroimmunoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2023:43-73.
4. Brola W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54:508-517.
5. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric multiple sclerosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;46:101054.
6. Padilha IG, Fonseca APA, Pettengill ALM, et al. Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2020;50:776-792.
7. Murray TJ. History of multiple sclerosis. In: Fox RJ, Rae-Grant AD, Bethoux F (eds). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, New York: Springer Publishing Company, 2018:1-10
8. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr*. 1987;111:359-363.
9. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723-730.
10. Mutlu N. Multiple sclerosis in Turkey; etiologic and symptomatologic study of four hundred ten cases. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1954;71:511-516.
11. Selcen D, Anlar B, Renda Y. Multiple sclerosis in childhood: report of 16 cases. *Eur Neurol*. 1996;36(2):79-84
12. Murray TJ. The history of diagnosis and treatment of MS: a brief overview. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22:545-549.

# BÖLÜM 2

## Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

Meryem Hilal ALTAŞ<sup>1</sup>  
Nesrin CEYLAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), demiyelinizasyon, inflamasyon, nöron kaybı ve gliozis ile seyreden, erken yetişkinlik döneminde özürlülüğe neden olan en yaygın kronik otoimmün hastalıktır.<sup>1</sup> İlk hastalık tanımları yüzlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Multipl sklerozun özellikleri ilk olarak 1868 yılında Salpêtriêre hastanesinde nörolog olan Jean-Martin Charcot tarafından 'skleroz plakları' olarak tanımlanmıştır. Tıp bilimindeki gelişmeler genellikle kademeli olarak gerçekleşmektedir ve her bir ilerleme, önceki araştırmalarla şekillenen ve sürekli büyüyen bir temel üzerine inşa edilmektedir. Bu kavramlar, henüz ne kesin bir nedeni ne de iyileştirici bir tedavisi olan, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan hastalığı olan MS için de geçerlidir. Hastalığın 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarındaki ilk tanımlarından bu yana MS hakkındaki bilgilerimizde önemli ilerlemeler gerçekleşmiştir.<sup>2</sup> MS'in tarihine ilişkin bu kısa giriş, fikirlerin ve bilginin nasıl geliştiğini ve umutsuzluk duygusundan heyecan verici ve tedavi edici bir döneme nasıl geçildiğini göstermektedir.<sup>3</sup>

MS dünya çapında 2,3 milyon kişiyi etkilemektedir. En sık üçüncü veya dördüncü dekada ortaya çıkmakla birlikte pediatrik MS'in tanı sıklığı da giderek artmaktadır.<sup>4</sup>

Pediatrik başlangıçlı multipl sklerozun insidansını ve prevalansını değerlendirmek için 1965 ile 2018 yılları arası dönemi kapsayan bir literatür taraması yapılmış ve araştırmaya popülasyon temelli 19 çalışma dahil edilmiştir. Toplamda 19 yaş altı 14 ülkeden 1439 birey değerlendirmeye alınmıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı MS'in sıklık oranı 100.000 çocuk ve adolesan başına 0,05 ila 2,85 arasında değişirken, çalışmaların

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, dr.hilalaltas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3177-7018

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, drnesrinceylan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5844-1261

tanımlanandan daha yüksek olduğunu ve ABD'deki beyaz kadınlara kıyasla siyahi kadınlarda MS riskinin %47 oranında daha yüksek olduğunu göstermektedir.<sup>33,34</sup> MS, Siyahi Amerikalılarda Afrikalılara göre daha yüksek oranda görülmektedir ve bu durum hem genetik hem de çevresel risk faktörlerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Nükseden ve progresif seyreden hastalık oranları siyahi ırktan olan hastalar ve beyaz ırktan olan hastalar arasında benzer bulunmuştur.<sup>35,36</sup>

MS de dahil olmak üzere çeşitli kronik nörolojik hastalıklar için ırksal geçmişler arasında bakımda eşitsizlikler olduğu gösterilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada MS'li Siyahi ve Hispanik hastaların bir nöroloğa gitme olasılığının Beyaz hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>37</sup>

## Sosyoekonomik Durum

Gelir, istihdam, sağlık sigortasına erişim ve eğitim dahil olmak üzere sosyoekonomik faktörlerin MS'te klinik sonuçlara katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul görmektedir.<sup>38</sup> Düşük sosyoekonomik durum daha kötü engellilikle ilişkilendirilmiştir.<sup>39,40</sup>

## KAYNAKLAR

1. Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, Gommerman JL. The Ins and Outs of Central Nervous System Inflammation-Lessons Learned from Multiple Sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:199-226.
2. Cook SD. Multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1998;55(3):421-423.
3. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2020;8(4):71.
4. Brola W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):508-517.
5. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2019;34(12):705-712.
6. Renoux C, Vukusic S, Confavreux C, et al. Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007; 356(25): 2603-2613.
7. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003;25(4):229-232.
8. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1132-1141.
9. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;44:100977.
10. An Q, Fan CH, Xu SM. Childhood multiple sclerosis: clinical features and recent developments on treatment choices and outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(17):5747-5754.
11. Carod-Artal FJ. The epidemiology of multiple sclerosis in the Scottish Highlands: Prevalence, incidence and time to confirmed diagnosis and treatment initiation. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102657.
12. Rotstein DL, Marrie RA, Maxwell C, et al. MS risk in immigrants in the McDonald era: A population-based study in Ontario, Canada. *Neurology.* 2019;93(24):e2203-e2215.
13. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022;28(4):988-1005.
14. Yeh W, Gresle M, Jokubaitis V, et al. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* 2020;177(18):4113-4133.

15. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1095.
16. Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger K. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90(14):e1191–e1199.
17. Sebastian P, Cherbuin N, Barcellos LF, et al. Association between time spent outdoors and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2022;98:e267–e278.
18. Lucas R, Ponsonby A, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011;76(6):540–548.
19. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67:618.
20. Olsson T, Barcellos L, Alfredsson L, et al. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13(1):25–36.
21. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(9):1905–1922.
22. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301. doi:10.1126/science.abj8222
23. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14(3):263–273.
24. Marcucci S, Obeidat A. EBNA1, EBNA2, and EBNA3 link Epstein-Barr virus and hypovitaminosis D in multiple sclerosis pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2020;339:577116.
25. Ramanujam R, Hedstrom A, Manouchehrinia A, et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1117–1123.
26. Barzegar M, Najdaghi S, Ashari-Safavi A, et al. Early predictors of conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;54:103115.
27. Liu Z, Zhang T, Yu J, et al. Excess body weight during childhood and adolescence is associated with the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2016;47(2):103–108.
28. Brenton N, Woolbright E, Briscoe-Abath C, et al. Body mass index trajectories in pediatric multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(11):1289–1294.
29. Fitzgerald K, Salter A, Tyry T, et al. Measures of general and abdominal obesity and disability severity in a large population of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020;26(8):976–986.
30. Mowry EM, Glenn JD. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease. *Neurol Clin* 2018;36(1):185–196.
31. Dopkins N, Nagarkatti P, Nagarkatti M, et al. The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders. *Immunology* 2018;154(2):178–185.
32. Khan O, Williams MJ, Amezcua L, et al. Multiple sclerosis in US minority populations: clinical practice insights. *Neurol Clin Pract* 2015;5(2):132–142.
33. Wallin M, Culpepper W, Coffman P, et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain* 2012;135(Pt 6):1778–1785.
34. Langer-Gould A, Gonzales E, Smith J, Li B, Nelson L. Racial and ethnic disparities in multiple sclerosis prevalence [published ahead of print April 28, 2022]. *Neurology*.
35. Cree B, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(11):2039–2045.
36. Gray-Roncal K, Fitzgerald KC, Zhovtis Ryerson L, et al. Association of disease severity and socioeconomic status in Black and White Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97(9):e881–e889.
37. Saadi A, Himmelstein DU, Woolhandler S, Mejia NI. Racial disparities in neurologic health care access and utilization in the United States. *Neurology* 2017;88(24):2268–2275.
38. Wang Y, Tian F, Fitzgerald K, et al. Socioeconomic status and race are correlated with affective symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;41:102010.
39. Harding KE, Wardle M, Carruthers R, et al. Socioeconomic status and disability progression in multiple sclerosis: a multinational study. *Neurol* 2019;92(13):e1497–e1506.
40. Calocer F, Dejardin O, Kwiatkowski A, et al. Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101930.

## BÖLÜM 3

# Multipl Sklerozda Etiyoloji ve Genetik

Özlem YILMAZ <sup>1</sup>  
Pınar GENÇPINAR <sup>2</sup>

## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen merkezi sinir sisteminin demiyelinizan, inflamatuvar, nörodejeneratif kronik bir hastalıdır. Hastalığın epigenetik doğası nedeniyle çevresel faktörler de artan hastalık sıklığına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.<sup>1</sup> Viral enfeksiyonlar (sıklıkla Epstein-Barr virüs (EBV)), D vitamini düşüklüğü, batı tarzı beslenme ve obezite, bağışıklık sistemi kusurları, yaşanan coğrafya bazı toksik maddeler, sigara maruziyeti (kullanım veya pasif maruziyet), çeşitli oranlarda MS prezentasyonunu arttırmaktadır. Sigara kullanımı ve EBV enfeksiyonunun, MS için en yüksek riski oluşturan insan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan gen polimorfizmleri gibi genetik faktörlerle etkileşebileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle hastalık, genetik bir zeminde çeşitli çevresel faktörler ile ortaya çıkan demiyelinizan süreçlerin tetiklediği, heterojen inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır (Şekil 1).<sup>2</sup>

## ETİYOLOJİ

### Enfeksiyon

MS gelişiminde herpes virüs ailesi üyelerinden birisi olan Epstein-Barr virüsünün (EBV) önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Bu virüsün periyodik olarak reaktifleşmelerinin MS hastalarının beynindeki inflamatuvar hastalık aktivitesinin alevlenmelerini açıkladığını düşünen çeşitli çalışmalar, EBV'ye karşı adaptif immün yanıtın hem an-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, drozlemyilmaz@outlook.com, ORCID iD: 0000-0003-3223-2554

<sup>2</sup> Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., pinargencpinar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3223-5408

tanı yaşı, atak sayısı ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Du ve arkadaşları, IL-17 üreten Th17 hücrelerini ve Th17 hücrelerindeki miR-326 ekspresyonunu incelemiştir. miR-326'nın *in vivo* susturulması daha az Th17 hücresine ve orta düzeyde deneysel otoimmün hastalık ensefalomyeliti (EAE) fenotipine neden olurken, aşırı ekspresyonu daha fazla Th17 hücresine ve ağırlaştırılmış EAE'ye neden olmuştur. Bu rapor, miRNA-326'nın Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve MS'nin başlangıcındaki rolünün önemini göstermektedir.<sup>50</sup> Junker ve arkadaşları, miRNA-155, miRNA-34a ve miRNA-326 dahil olmak üzere çeşitli miRNA'ların MS' in aktif lezyonlarında bulunduğunu saptamışlardır. Özellikle astrositleri miR-155 ekspresyonunun bir kaynağı olarak tanımlamış ve CD47 transkriptinin 3-UTR bölgesinde bu miRNA'lar için düzensiz hedef bölgeler olarak göstermişlerdir. Modelleri, düzensiz miRNA' ların CD47 seviyelerinde bir azalmaya neden olduğunu, bunun da beyin hücreleri üzerindeki inhibitör kontrolün kaybına ve miyelin kılıfı fagositozunda bir artışa yol açtığını öne sürmektedir.<sup>51</sup> Otaegui ve arkadaşları, miR-599 ve miR-18b'nin regresyon durumuyla ilişkili olduğunu, miR-96'nın ise remisyona bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.<sup>52</sup> Murugayan ve arkadaşları bir EAE modelinden CD4+ T hücrelerinde miR-155'in artan ekspresyonunu saptamışlardır. miR-155' ten yoksun fareler, SSS' de azalmış inflamasyon ve daha az şiddetli hastalık semptomları göstermişlerdir. Bu çalışma ayrıca miR-155'in, MS hastalarında inflamatuvar reaksiyonlara katkıda bulunan IFN- $\gamma$  üreten Th1 hücrelerini düzenlediğini ortaya koymuştur.<sup>48</sup> Zhang ve arkadaşları miR-22, miR-614, miR-1979, miR-648, miR-1826, miR-422a ve miR-572 dahil olmak üzere belirli miRNA'ların MS hastalarının plazma örneklerinde kontrol grubuna kıyasla farklı ifade seviyeleri sergilediğini bulmuştur. Bu çalışmalar, çeşitli biyolojik örneklerin MS' i diğer nörolojik hastalıklardan ayırma ve farklı MS tipleri arasında ayırım yapma potansiyeline sahip miRNA'lar içerdiğini göstermektedir.<sup>53</sup> Ayrıca tedavi yanıtlarını değerlendirmek için umut verici adaylar olarak ortaya çıkmıştır.

Günümüz çalışmalarında bireyselleştirilmiş tedaviler ön plana çıkmaktadır. MS hastalarında da genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymak, hedef moleküler mekanizmaları ortaya koyup bireyselleştirilmiş tedavileri vermek ve hatta hastalığı önleyici yaklaşım amaçlanmaktadır. Bunun için de daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Tan H, Özden Ö. Vitamin D ve Multipl Skleroz. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(2):110-3.
2. Samur BM, Pashayev A, Canpolat M. Çocukluk çağında multipl skleroz. Canpolat M, editör. Nöroimmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.43-73.
3. Martyn CN, Gale CR. The epidemiology of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1998; 169:3-7.
4. Milonas I, Tsunis STL, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. Acta Neurol Scand 1990; 81: 43-47.

5. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis. FA Davis Company, Philadelphia 1998, pp 5-28.
6. Mirza M. Multipl Sklerozun Epidemiyoloji ve Etiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2002; 24 40 (1) 40-47.
7. Katz Sand, I. (2018). The role of diet in multiple sclerosis: mechanistic connections and current evidence. Current nutrition reports, 7, 150-160.
8. Riccio, P. ve Rossano, R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN neuro*, 7(1), 1759091414568185.
9. Yıldırım Z, Yıldırım İ. G. Glütensiz Diyet Multiple Skleroz Hastalığında Etkili Olabilir Mi? Mini Bir Derleme. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2024, 9(1), 74-85.
10. Beckett, J. M., Bird, M.-L., Pittaway, J. K. ve Ahuja, K. D. (2019). Diet and multiple sclerosis: scoping review of web-based recommendations. Interactive journal of medical research, 8(1), e10050.
11. Shor, D. B. A., Barzilai, O., Ram, M., Izhaky, D., Porat-Katz, B. S, Chapman, J, Shoenfeld, Y. (2009). Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? Annals of the New York Academy of Sciences, 1173(1), 343-349.
12. Ullah, H., Tovchiga, O., Daglia, M. ve Khan, H. (2021). Modulating gut microbiota: an emerging approach in the prevention and treatment of multiple sclerosis. Current Neuropharmacology, 19(11), 1966.
13. Ahmadabadi, A. B., Shahbazkhani, B., Tafakhori, A., Khosravi, A. ve Mashhadi, M. M. (2018). A genetic study of celiac disease in patients with multiple sclerosis in comparison with celiac patients and healthy controls. Govareh, 22(4), 256-260.
14. Mische, L. J. ve Mowry, E. M. (2018). The evidence for dietary interventions and nutritional supplements as treatment options in multiple sclerosis: a review. Current treatment options in neurology, 20, 1-11.
15. Özdemir M, Ayaz A. Multipl Skleroz'da KVitamininin Rolü Var Mıdır? Kocatepe Tıp Dergisi, 2020;21:362-369.
16. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. Ann Nutr Metab. 2012;61(3):213-8.
17. Binder MD, Xiao J, Kemper D, Ma GZ, Murray SS, Kilpatrick TJ. Gas6 increases myelination by oligodendrocytes and its deficiency delays recovery following cuprizone-induced demyelination. PLoS one. 2011;6(3):e17727.
18. Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, Molinari R, Sola D, Ranza E, et al. Growth arrest specific gene 6 protein concentration in cerebrospinal fluid correlates with relapse severity in multiple sclerosis. Mediators Inflamm. 2013;406483.
19. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW, Smith DE, Booth SL. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. J. Nutr. Biochem. 2010;21(11):1083-8.
20. Lasemi R, Kundi M, Moghadam NB, Moshammer H, Hainfellner JA. Vitamin K2 in multiple sclerosis patients. Wien Klin Wochenschr. 2018;130(9-10):307-13.
21. Irish AK, Erickson CM, Wahls TL, Snetselaar LG, Darling WG. Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2017;7:1-18.
22. Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. J Neuroimmunol. 2005;170(1-2):11-20.
23. Popescu DC, Huang H, Singhal NK, Shriver L, McDonough J, Clements RJ, et al. Vitamin K enhances the production of brain sulfatides during remyelination. PLoS one. 2018;13(8):e0203057.
24. Küçükyılmaz K. Multiple Sklerozda D vitamininin Rolü. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2023;7(3); 742-755.
25. Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L., & Sellner, J. (2020). Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats" *Nutrients*, 12(3), 783.
26. Özkan, B., & Döneray, H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011;54(2), 99-119.
27. Gselman, S.; Fabjan, T.H.; Bizjak, A.; Potočnik, U.; Gorenjak, M. Cholecalciferol Supplementation Induced Up-Regulation of SARAF Gene and Down-Regulated miR-155-5p Expression in Slovenian Patients with Multiple Sclerosis. Genes 2023, 14, 1237.

28. Sabel C. E, Pearson, J. F, Mason, D. F, Willoughby, E, Abernethy, D. A, & Taylor, B. V. (2021). The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course. *Brain*, 144(7), 2038-2046.
29. Nielsen, N. M, Munger, K. L, Koch-Henriksen, N, Hougaard, D. M, Magyari, M, Jørgensen K. T., et al. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*, 88(1), 44-51.
30. Toprak K. M, Alkan B. D Vitamini ve Multipl Skleroz Patogenezindeki Yeri. Türkiye Klinikleri Dergisi, MS ve Sağlıklı Yaşam- Ana Tema: "MS Oluşumunda ve Seyrinde Değiştirilebilir Risk Faktörleri" 2020;p.46-61
31. De Mol C. L, Lamballais S, Muetzel R, et al. Environmental multiple sclerosis (MS) risk factors, genetic MS risk, and brain development in a general paediatric population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024 Dec 10;jnnp-2024-335053. doi: 10.1136/jnnp-2024-335053
32. Manna I, De Benedittis S, Porro D. A Comprehensive Examination of the Role of Epigenetic Factors in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8921. <https://doi.org/10.3390/ijms25168921>
33. Beckmann Y, Uzunköprü C. Multipl Skleroz. Subaşıoğlu A. Multipl Skleroz ve Genetik. EMA Tıp Kitabevi, 2021:41-53
34. Ramagopalan S.V, Sadovnick A.D. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011 May;29(2):207-17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010.
35. Parltay E, Solmaz A.E, Arıcan D, Çoğlu Ö. Multipl Skleroz ve Epigenetik MS ve Sağlıklı Yaşam- Ana Tema: "MS Oluşumunda ve Seyrinde Değiştirilebilir Risk Faktörleri". Türkiye Klinikleri. 2020;5-10.
36. Sarıdaş F. Multiple Skleroz Gelişimi ile İlişkili miRNA'ların Araştırılması. Bursa Uludag University (Turkey) ProQuest Dissertations & Theses, 2018. 28743208.
37. Agnello, L., Scazzone, C., Sasso B. L., Ragonese P., Milano S., Salemi G., et al. (2018). CYP27A1, CYP24A1, and RXR- $\alpha$  Polymorphisms, Vitamin D, and Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *J Mol Neurosci*, 66(1), 77-84.
38. Gil-Varea E, Urcelay E, Vilariño-Güell C. Exome sequencing study in patients with multiple sclerosis reveals variants associated with disease course. *Journal of Neuroinflammation* (2018) 15:265 <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1307-1>
39. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Collaborators expand. Multipl sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
40. Patsopoulos NA. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 2016. 200 loci complete the genetic puzzle of multiple sclerosis. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting, Abstract 4/6. Vancouver, Canada, October 18–22.
41. Fortner DM, Troy RG, Brow DA. 1994. A stem/loop in U6 RNA defines a conformational switch required for pre-mRNA splicing. *Genes Dev* 8: 221–233.
42. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jul 2;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951.
43. Ramagopalan SV, Dymant DA, Cader MZ, Morrison KM, Disanto G, Morahan JM, Berlanga-Taylor AJ, Handel A, De Luca GC, Sadovnick AD, et al. 2011. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 70: 881–886
44. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL, Ross JP, Bernales CQ, Encarnacion M, Yee IM, de Lemos M, Greenwood T, Lee JD, et al. 2016. Nuclear receptor NR1H3 in familial multiple sclerosis. *Neuron* 90: 948–954.
45. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 2016. NR1H3 p.Arg415Gln is not associated to multiple sclerosis risk. *Neuron* 92: 333–335.
46. Horton K. M, Shim E.J, Wallace A. Rare And Low-Frequency Coding Genetic Variants Contribute To Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Mult Scler.* 2023 Feb 8;29(4-5):505–511. doi: 10.1177/13524585221150736
47. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2024 Jan 13;403(10422):183-202. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.

48. Emami Nejad A, Mostafavi Zadeh SM, Nickho H, Sadoogh Abbasian A, Forouzan A, Ahmadlou M, Nedaeinia R, Shaverdi S and Manian M (2023) The role of microRNAs involved in the disorder of blood–brain barrier in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 14:1281567. doi: 10.3389/fimmu.2023.1281567
49. Regev K, Paul A, Healy B, von Glenn F, Diaz-Cruz C, Gholipour T, et al. Comprehensive evaluation of serum microRNAs as biomarkers in multiple sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology neuroinflammation* 2016;3(5):e267.
50. Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol* (2009) 10(12):1252–9. doi: 10.1038/ni.1798
51. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Augstein F, Bittner R, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain J Neurol* (2009) 132(Pt 12):3342–52. doi:10.1093/brain/awp300
52. Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R, Calvo B, Muñoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PLoS One* (2009) 4(7):e6309. doi: 10.1371/journal.pone.0006309
53. Zhang Y, Zhang D, Wang F, Xu D, Guo Y, Cui W. Serum miRNAs panel (miR-16-2\*, miR-195, miR-2861, miR-497) as novel non-invasive biomarkers for detection of cervical cancer. *Sci Rep* (2015) 5:17942. doi: 10.1038/srep17942

# BÖLÜM 4

## Multipl Sklerozun Patogenezi

Hüseyin Bahadır ŞENOL<sup>1</sup>

Uluç Yiş<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen, ciddi nörolojik sorunlara ve kalıcı fiziksel ya da bilişsel yetersizliklere yol açabilen bir hastalıktır. Multipl skleroz tanısı alan hastaların manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG), demiyelinizan plaklar olarak tanımlanan anormallikler görülmektedir.<sup>1</sup> Başvuru semptomları, nöroradyolojik özellikler ve tedaviye yanıt farklılıkları göstermektedir.<sup>2</sup> Bu farklılıklar patogenezin aydınlatılmasını da zorlaştırmaktadır. Multipl sklerozun patogenezinin anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, hastalığın ilk tanısının üzerinden neredeyse iki yüzyıl geçmiş olmasına rağmen, patogenezi konusundaki araştırmalar halen devam etmektedir.<sup>3</sup> Multipl skleroz araştırmalarında ana amaç demiyelinizan plağın gelişiminin altında yatan olayları belirlemek olmuştur. Demiyelinizan plak, T hücrelerinin baskın olduğu belirgin bir immün yanıt içermektedir.<sup>4</sup> Ayrıca, MS hastalarının beyin-omurilik sıvısında oligoklonal bantların (OKB) varlığı, immünoglobulin üreten B hücrelerinin varlığını göstermektedir.<sup>5</sup> Bu bilgilerin ışığında, MS'in merkezi sinir sistemini immün aracılı bir şekilde etkilediği ve otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır.

Multiple sklerozun patogenezi, fokal lenfosit infiltrasyonu ve mikrogliya aktivasyonundan başlayan, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona kadar ilerleyen bir dizi patobiyolojik süreçle tanımlanır.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., huseyin.senol@deu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-8746-8372

<sup>2</sup> Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., uluc.yis@deu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8355-141

D'nin rolünü değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada 25-hidroksivitamin D3 seviyesindeki her 10 ng/mL artışta sonraki multipl skleroz atak riski %34 azalmış olduğu saptanmıştır.<sup>48</sup>

Sigara kullanımı, MS riski ve hastalık aktivitesi ile ilişkili iyi bilinen bir çevresel faktördür.<sup>49</sup> Benzer şekilde, çocuklukta başlayan MS riski, pasif sigara içiciliği ile 2 kat artmıştır.<sup>50</sup> Ergenlikte obezite de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir.<sup>51</sup>

## KAYNAKLAR

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Vol. 372, The Lancet. Elsevier B.V.; 2008. p. 1502–17.
2. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H, et al. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. 2000.
3. Carswell R. Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease. Longman, Orme, Brown, Green and Longman. 1838;
4. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Medical Progress Multiple Sclerosis-The Plaque and Its Pathogenesis [Internet]. 2006. Available from: www.nejm.org
5. Qin Y, Duquette P, Zhang Y, Talbot P, Poole R, Antel J. Clonal expansion and somatic hypermutation of V(H) genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Journal of Clinical Investigation. 1998 Sep 1;102(5):1045–50.
6. Paul WE, Schwartz RS, Datta SK. Autoimmunity and Autoimmune Diseases. In Fundamental Immunology. New York: Raven Press. 1989. p. 819–866.
7. Rodriguez M, Warrington AE, Pease LR. Human natural autoantibodies in the treatment of neurologic disease. 2009.
8. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. Vol. 36, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 1–11.
9. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy Citation: Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Vol. 19, CELL JOURNAL(Yakhteh).
10. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Vol. 97, Neuron. Cell Press; 2018. p. 742–68.
11. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. Vol. 221, Journal of Neuroimmunology. 2010. p. 7–14.
12. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. Neurology. 2010;74(SUPPL.):S2.
13. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology : functions and disorders of the immune system. 6th ed. 2020. 96–118 p.
14. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: Fates, functions, and faults. Blood. 2008 Sep 1;112(5):1557–69.
15. Wynn TA. IL-13 effector functions. Vol. 21, Annual Review of Immunology. 2003. p. 425–56.
16. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. Vol. 28, Immunity. 2008. p. 454–67.
17. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple Sclerosis Distribution of T Cells, T Cell Subsets and Ia-positive Macrophages in Lesions of Different Ages. Journal of Neuroimmunology. 1983.
18. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 1986;19(6):578–87.
19. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? J Neural Transm. 2013 Oct;120(10):1459–62.
20. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. CD8+ T cells and neuronal damage: Direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability. Vol. 23, FASEB Journal. FASEB; 2009. p. 3659–73.

21. Huber M, Heink S, Pagenstecher A, Reinhard K, Ritter J, Visekruna A, et al. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2013 Jan 2;123(1):247–60.
22. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. Vol. 83, *Annals of Neurology*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 13–26.
23. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: The search for autoantibodies in multiple sclerosis. Vol. 20, *Multiple Sclerosis Journal*. 2014. p. 271–9.
24. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011 Feb;134(2):534–41.
25. Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, Prineas JW. Multiple sclerosis: Distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009 Dec;66(6):739–53.
26. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. Vol. 61, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 92–9.
27. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H, et al. Distinct Effector Cytokine Profiles of Memory and Naive Human B Cell Subsets and Implication in Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2007 May 15;178(10):6092–9.
28. Vargas-Lowy D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. Vol. 27, *Journal of Child Neurology*. 2012. p. 1394–407.
29. Stewart GJ, Mcleod JG, Basten A, Bashir H V. HLA Family Studies and Multiple Sclerosis: A Comion Gene, Dominantly Expressed.
30. Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity The Multiple Sclerosis Genetics Group. Vol. 7, *Human Molecular Genetics*. 1998.
31. Sawcer S, Goodfellowt PN. Inheritance of susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 1998;10:697–703. Available from: <http://biomednet.com/elecref/0952791501000697>
32. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2007 Aug 30;357(9):851–62.
33. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(5):627–31.
34. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 66, *Arch Neurol*. 2009. Available from: <http://archneurjamanetwork.com/>
35. Kennedy J, O'Connor P, Sadovnick AD, Perara M, Yee I, Banwell B. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology*. 2006 Apr;26(3):162–7.
36. Banwell B, McGowan M, O'mahony J. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *www.thelancet.com/neurology* [Internet]. 2011;10. Available from: [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology)
37. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination On behalf of the Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network [Internet]. 2011. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org).
38. Ohlenbusch A, Pohl D. Myelin Oligodendrocyte Gene Polymorphisms and Childhood Multiple Sclerosis. 2002;
39. Anlar B, Alikas Eifoglu M, Köse G, Güven A, Güler Y, Yakut A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Polymorphisms in Children with Multiple Sclerosis Statistical analysis. Vol. 32, *Neuropediatrics*. 2001.
40. Chitnis T, Krupp L, Yeh A, Rubin J, Kuntz N, Strober JB, et al. Pediatric Multiple Sclerosis. Vol. 29, *Neurologic Clinics*. 2011. p. 481–505.
41. Lünemann JD, Huppke P, Roberts S, Brück BW, Gärtner J, Münz C. Clinical/Scientific Notes BROADENED AND ELEVATED HUMORAL IMMUNE RESPONSE TO EBNA1 IN PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS [Internet]. 2008. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
42. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis [Internet]. 2006. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)

43. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van Der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132–41.
44. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(8):1099–107.
45. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
46. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilshner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. Vol. 5, *Neurodegenerative disease management*. 2015. p. 413–24.
47. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. 2011.
48. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 May;67(5):618–24.
49. Wingerchuk DM. Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Vol. 5, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012. p. 13–22.
50. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130(10):2589–95.
51. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Vol. 13, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 26–36.

## BÖLÜM 5

# Pediyatrik Multipl Sklerozun Klinik Özellikleri

Mehmet BAŞTEMUR<sup>1</sup>  
İbrahim ÖNCEL<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS) demiyelinizasyonu ile karakterize kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> Çocukluk çağında MS tanısı alan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları açısından yetişkin popülasyona göre çeşitli farklılıklar göstermektedir. MS en sık 20-30 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülse de tüm MS vakalarının %3-10'unu çocukluk çağında ortaya çıkar, 10 yaş altındaki çocuklarda görülme sıklığı ise %1'in altındadır.<sup>1-3</sup> Pediyatrik başlangıçlı MS'in (PBMS) insidansı 100.000 çocuk ve ergende 0,05 ile 2,85 arasında bildirilmiştir. Genel prevalansı ise 100.000'de 0,7 ile 26,9 arasında değişmektedir. Bu geniş insidans ve prevalans aralığı, hastalığın teşhis edilmesindeki farklılıkların yanı sıra etnik ve coğrafi değişkenliklerden kaynaklanır. PBMS, prepubertal dönemde kız ve erkek çocuklarda benzer oranlarda görülürken, ergenlik sonrası dönemde bu oranın kız cinsiyet lehine kaydıgı görülmektedir. On iki yaş üzerinde kız/erkek oranı 2,8 olarak bildirilmiştir.<sup>4</sup> Kız cinsiyette görülme sıklığındaki artışın hormonal ve immünolojik faktörlerle ilişkisi olduğu düşünülmektedir; edinilmiş demiyelinizan sendrom (EDS) tanısı alan çocuklarla yapılan prospektif bir çalışmada, menarş yaşı daha geç olan kızların MS tanısı alma olasılığının daha düşük olduğu görülürken, bir başka çalışmada ise, menarş dönemi (menarş öncesi ve sonrası 6 ay) boyunca atak sıklığının, menarş sonrası döneme kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>5,6</sup>

Multipl sklerozun etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da otoimmün, genetik ve çevresel faktörlerinin rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığın en önemli genetik risk

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD., mehmetbastemur83@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3149-6921

<sup>2</sup> Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., dibrabimancel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0710-7818

linik ataklarda tam iyileşmenin olmaması kötü prognozla ilişkilendirilirken, kümülatif özüllülük gelişme riskini arttırmaktadır. Başlangıçta beyin sapı tutulumu, olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilir ve sekonder progresif hastalık gelişme riskini arttırmaktadır.<sup>18</sup>

## KAYNAKLAR

1. J Nicholas Brenton. Pediatric Acquired Demyelinating Disorders. Continuum (Minneapolis). 2022 Aug 1;28(4):1104–1130.
2. Silvia N Tenenbaum<sup>1</sup> Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. Neuroimaging Clin N Am 2017 May;27(2):229-250.
3. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. Brain Dev 2003; 25:229.
4. Anna Jeong<sup>1</sup>, Denise M Oleske<sup>1</sup>, Joan Holman<sup>1</sup> Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. J Child Neurol. 2019 Oct;34(12):705-712.
5. Ahn JJ, O'Mahony J, Moshkova M, et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice. Mult Scler 2015;21:735–748.
6. Lulu S, Graves J, Waubant E. Menarche increases relapse risk in pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 2016;22: 193–200.
7. Vargas-Lowy, D.; Chitnis, T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. J. Child. Neurol. 2012, 27, 1394–1407.)
8. Huppke, B.; Ellenberger, D.; Hummel, H. et al. Association of Obesity with Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. JAMA Neurol. 2019, 76, 1157–1165.) .
9. B M VanAmerongen<sup>1</sup>, C D Dijkstra, P Lips, et al. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. Eur J Clin Nutr. 2004 Aug;58(8):1095-109.
10. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M. et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;67(5):618.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17(2): 162–173.
12. Lee CG, Lee B, Lee J. et al. The natural course of clinically isolated syndrome in pediatric patients. Brain Dev. 2015;37(4):432–8.
13. Christine Lebrun-Fréney, Darin T Okuda, Aksel Siva 3 et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. Brain. 2023 Mar 2;146(8):3431–3443.
14. C Lebrun-Frenay, O Kantarci, A Siva, et al. Silent findings: Examination of asymptomatic demyelination in a pediatric US cohort Ann Neurol, 88 (2020), pp. 407-417.
15. DT Okuda, A Siva, O Kantarci, et al. Silent findings: Examination of asymptomatic demyelination in a pediatric US cohort. PLoS One, 9 (2014), p. e90509.
16. N Makhani, C Lebrun, A Siva, et al. Silent findings: Examination of asymptomatic demyelination in a pediatric US cohort Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 4 (2017), p. e395.
17. V Bhise, M Waltz, TC Casper, et al. Silent findings: Examination of asymptomatic demyelination in a pediatric US cohort Mult Scler Relat Disord, 71 (2023), Article 104573.
18. Waldman A, Ness J, Pohl D. et al. Pediatric multiple sclerosis: clinical features and outcome. Neurology. 2016;87:574-81.
19. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. Eur J Neurol 2014;21:441–6.
20. Daniela Castillo Villagrán. E. Ann Yeh. Pediatric Multiple Sclerosis: Changing the Trajectory of Progression. Current Neurology and Neuroscience Reports (2023) 23:657–669.
21. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A. et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol. 2007;6:887–902.
22. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 2007;356:2603–2613.

23. Etemadifar M, Abtahi SH, Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis. *Arch Iran Med* 2012;15: 381–383.
24. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented atECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria. <https://ECTRIMS.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>.
25. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al: Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66(1):54-59, 2009.)
26. Benson LA, Healy BC, Gorman MP, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:186–193.)
27. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A: Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology* 92(24):e2764- e2773, 2019
28. Kopp TI, Blinkenberg M, Chalmer TA, et al: Predictors of treatment outcome in patients with paediatric onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 26 (8):964-975, 2020
29. MacAllister, W.; Belman, A.; Milazzo, M. et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005, 64, 1422–1425.
30. Parrish JB, Weinstock-Guttman B, Smerbeck A. et al. Fatigue and depression in children with demyelinating disorders. *J Child Neurol.* 2013;28:713–8.
31. Weisbrot, D.; Charvet, L.; Serafin, D.; et al. Krupp, L. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2014, 20, 588–593.

## BÖLÜM 6

# Pediatric Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Özge DEDEOĞLU<sup>1</sup>

Ayşegül Neşe ÇITAK KURT<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Pediatric multiple skleroz (MS), teşhis ve tedavisi zor olan kronik inflamatuvar nörolojik bir hastalıktır. Pediatric başlangıçlı MS ile yetişkin başlangıçlı MS arasında birçok klinik paralellik olmasına rağmen, çocuklarda MS patogenezinin yöneten gelişime özgü ve nöroimmün süreçlerden kaynaklanabilecek ayırt edici özelliklere dair kanıtlar mevcuttur.<sup>1</sup> İlk demiyelinizan olayla başvuran bir çocuğun daha sonra MS hastalığı ile uyumlu gidişat geliştirip geliştirmeyeceğini belirlemek zordur. Başvuru semptomları ne kadar atipikse ve çocuk ne kadar küçükse, MS tanısı koymadan önce ayırıcı tanısını oldukça iyi yapmak gerekmektedir.

Pediatric MS tanısı için yetişkin MS tanısında olduğu gibi merkezi sinir sistemindeki (MSS) inflamatuvar hastalık aktivitesinin zaman ve mekan içinde yayılmış olması gerekmektedir.<sup>2</sup> Bu alanda standartlaştırılmış terminolojiye duyulan ihtiyaç sonucunda MS tanımı “zaman ve mekan olarak ayrılmış birden fazla MSS demiyelinizasyon klinik epizodu”, “> 30 gün arayla ve birden fazla MSS alanını içeren, inflamatuvar nedeni olduğu varsayılan, ensefalopatik olmayan  $\geq 2$  klinik MSS olayı” olarak belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal MS Derneği Klinik Çalışmalar Danışma Komitesi tarafından resmi olarak tanımlanan ilk MS fenotipleri; atak ve düzelmelerle seyreden MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve progresif ataklarla seyreden MS (PRMS) olarak önerilmiştir.<sup>3</sup> Son yıllarda MS patolojisi hakkında artan bilgi birikimiyle birlikte çocuklarda klinik fenotipler belirlenmeye başlanmış olup, pediatric MS’in % 95’inden fazlasının nükseden bir seyir gösterdiği bilinmektedir.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, ozgem.dr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7492-5255

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, drneseakurt@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7277-3550

- » Beyinde daha yüksek lezyon yükü,
- » Aseptomatik infratentoryal veya spinal kord lezyonları,
- » Gadolinyum ile kontrast tutan lezyonlar,
- » BOS'a özgü oligoklonal bantların varlığı,
- » Anormal görsel uyartılmış potansiyeller (VEP).

Prospektif izlemli bir çalışmada başlangıçta KİS ile başvuran çocuklarda MS dönüşüm olasılığının, ilk tanı ADEM olan vakalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (67 çocuğun 26'sında (%38,8) KİS'den MS'e; 47 çocuğun 4'ünde (%8,5) ADEM'den MS'e dönüşüm meydana gelmiştir).<sup>27</sup> Retrospektif bir çalışmada ikinci bir nöks olması ve beyin sapı, serebellar veya serebral disfonksiyon veya multifokal KİS ile ilk başvuru MS gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.<sup>28</sup>

## KAYNAKLAR

1. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):27. Published 2018 Mar 9. doi:10.1186/s12883-018-1026-3
2. Hua LH, Solomon AJ, Tenembaum S, et al. Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis in Pediatric and Late-Onset Populations: A Review. *JAMA Neurol.* Published online September 16, 2024. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3062
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
4. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
5. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology.* 2016;87(13):1393-1399. doi:10.1212/WNL.0000000000003152
6. Rival M, Galoppin M, Thouvenot E. Biological Markers in Early Multiple Sclerosis: The Paved Way for Radiologically Isolated Syndrome. *Front Immunol.* 2022; 13:866092. Published 2022 Apr 27. doi:10.3389/fimmu.2022.866092
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
8. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92(1):26-33. doi:10.1212/WNL.0000000000006583
9. Rovira A, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process [published correction appears in Nat Rev Neurol. 2015 Aug;11(8):483]. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):471-482. doi:10.1038/nrneurol.2015.106
10. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):394-401. doi:10.3174/ajnr. A4539
11. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021;20(2):136-149. doi:10.1016/S1474-4422(20)30432-4
12. Eden D, Gros C, Badji A, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain.* 2019;142(3):633-646. doi:10.1093/brain/awy352

13. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024; 83:105435. doi: 10.1016/j.msard.2024.105435
14. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(5):267-276. doi:10.1038/nr-neurol.2013.41
15. Rubin JP. MRI to Discriminate Pediatric MS from ADEM. *Pediatr Neurol Briefs*. 2015;29(2):13. doi:10.15844/pedneurbriefs-29-2-4
16. Kandemirli SG, Bathla G. Neuroimaging findings in rheumatologic disorders. *J Neurol Sci*. 2021; 427:117531. doi: 10.1016/j.jns.2021.117531
17. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
18. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):279. Published 2016 Sep 26. doi:10.1186/s12974-016-0717-1
19. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, et al. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. Published online November 28, 2024. doi:10.1002/ana.27145
20. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented atECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria. <https://ECTRIMS.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>
21. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020;88(5):1034-1042. doi:10.1002/ana.25877
22. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8
23. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, Teunissen C, Tumani H, Villar LM, Willrich MAV, Zetterberg H, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):182-195. doi: 10.1177/13524585221134217.
24. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira À, Montalban X. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnostic criteria: Existing knowledge and future directions. *Mult Scler*. 2024 Feb;30(2):139-149. doi: 10.1177/13524585231225848.
25. Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):106-112. doi:10.3174/ajnr. A3653
26. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509. Published 2014 Mar 5. doi: 10.1371/journal.pone.0090509
27. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1065-1073. doi:10.1016/S1474-4422(11)70250-2
28. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):936-948. doi:10.1016/S1474-4422(14)70093-6

# BÖLÜM 7

## Klinik İzole Sendrom

Elif DİDİNMEZ TAŞKIRDI <sup>1</sup>  
Nihal OLGAÇ DÜNDAR <sup>2</sup>

### GİRİŞ

Klinik İzole Sendrom (KİS); en az 24 saat süren ve ateş veya enfeksiyon gibi başka bir nedenden kaynaklanmayan Multipl Skleroz (MS) ile ilgili ilk nörolojik semptom atağını tanımlamak için kullanılan terimdir. İlk atak anında kliniği ve radyolojik bulguları MS düşündürdüğü halde, MS tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastada KİS düşünülür. KİS monofazik seyirli olup etkilenen bölgeye göre semptomlar monofokal ya da multifokal olabilir. En sık optik sinirler, spinal kord, beyin sapı ve serebellum etkilenir. Tanıda 2012 yılında yayınlanan Uluslararası Pediatrik Multiple Skleroz Çalışma Grubunda belirlenen KİS tanı kriterlerinden yararlanılır. İzlemde yeni semptom ve bulgular ortaya çıkıp MS tanısı alınabilir.<sup>1</sup> Tanı yöntemlerindeki ve kriterlerdeki değişiklikler, MS'li kişilerin hastalık seyrinde giderek daha erken teşhis edilmesine ve tedaviye olanak sağlar.

### KLİNİK

Klinik izole sendrom, bir hastada MSS'nin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığını düşündüren, en az 24 saat süren semptom ve bulguların ilk klinik olayı olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Semptomlar akut veya subakut başlangıçlıdır. KİS daima monofaziktir. Beraberinde ateş veya diğer enfeksiyon bulgularının görülmemesi beklenir. Merkezi sinir sisteminin herhangi bir yeri etkilenebilir. Etkilenen alana göre semptomlar monofokal veya multifokal özellik gösterebilir. En sık etkilenen bölgeler optik sinirler, spinal kord,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, edidinmez@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7614-2844

<sup>2</sup> Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sinir Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi, nodundar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5902-3501

doz-maksimum 1000 mg) tedavisini takiben oral steroidlerle devam edilir. MS ataklarının tedavisinde oral ve intravenöz steroidleri karşılaştıran bir Cochrane meta-analizi, iki uygulama yöntemi arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, oral grupta advers olayların görülme sıklığının daha yüksek olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir.<sup>34</sup> İntravenöz metilprednizolon sonrasında oral prednizolon doz azaltımının faydası olmadığını gösteren bir yayın<sup>35</sup> olsa da doz azaltımı bireysel bazda değerlendirilmelidir.<sup>8</sup> Eğer kortikosteroidler etkisiz kalırsa veya tam iyileşme sağlanamazsa, plazmaferез gibi alternatif tedaviler düşünülebilir.<sup>33,36</sup>

## KAYNAKLAR

1. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-69.
2. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(3):233-40.
3. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):773-81.
4. Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, Topcu M, Topaloglu H, Turanlı G, et al. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 2002;17(5):390-2.
5. Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, Ghezzi A, Coniglio G, Brescia Morra V, et al. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol.* 2017;81(5):729-39.
6. Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies. *J aapos.* 2011;15(5):441-6.
7. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S46-52.
8. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435.
9. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
10. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006;180(1-2):17-28.
11. Chan JW. Recent advances in optic neuritis related to multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):203-9.
12. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014;21(12):2065-71.
13. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
14. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(6):480-6.
15. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120 ( Pt 11):2059-69.
16. Mkaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain.* 2004;127(Pt 9):1942-7.
17. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72(11):961-7.

18. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1065-73.
19. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72(2):211-23.
20. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7.
21. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
22. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain.* 1998;121 ( Pt 3):495-503.
23. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-72.
24. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(5):572-5.
25. López-Gómez J, Sacristán Enciso B, Caro Miró MA, Querol Pascual MR. Clinically isolated syndrome: Diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(9):663-70.
26. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Río J, Nos C, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler.* 2010;16(1):55-61.
27. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(5):618-24.
28. Lünemann JD, Tintoré M, Messmer B, Strowig T, Rovira A, Perkal H, et al. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(2):159-69.
29. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(8):1026-30.
30. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics.* 2006;118(3):1133-9.
31. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology.* 2006;67(2):258-62.
32. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology.* 2007;68(18):1474-80.
33. Trabatti C, Foadelli T, Spartà MV, Gagliardone C, Rinaldi B, Delmonte M, et al. Paediatric clinically isolated syndromes: report of seven cases, differential diagnosis and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(1):69-77.
34. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd006921.
35. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):677-80.
36. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(9):581-8.

## BÖLÜM 8

# Radyolojik İzole Sendrom

Burçin GÖNÜLLÜ POLAT<sup>1</sup>  
Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Radyolojik izole sendrom, klinik multipl skleroz düşündüren semptomlara sahip olmayan bireylerde santral sinir sisteminde (SSS) demiyelinizan lezyonların saptandığı bir durumdur. Bu lezyonlar, MS için tipik olan özellikleri taşımasına rağmen inflamatuvar demiyelinizasyonla ilişkili klinik semptomatoloji göstermez. MS'in subklinik ve prodromal evrelerindeki kişileri yansıttığı düşünülmektedir.

Son yıllarda, beyin manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) klinik pratikte giderek daha sık kullanılması, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda RİS'i düşündüren lezyonların daha yaygın bir şekilde saptanmasına neden olmuştur.<sup>1</sup> Çoğu RİS vakasında, bireyler genellikle MS ile ilişkilendirilmeyen semptomlar, örneğin baş ağrısı, travma ya da baş dönmesi nedeniyle değerlendirilmektedir.

Yetişkinlerde iyi tanımlanmış olsa da, pediatrik popülasyonda RİS'in klinik tablosu ve sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Yapılan çalışmalar, RİS tanısı alan çocukların yaklaşık %30 ile %50'sinin, 5-10 yıl içinde MS tanısı aldığını göstermektedir.<sup>2,3</sup> MS'li çocukların yetişkinlere kıyasla daha yüksek bir MRG yükü, daha yüksek nüks oranı, genç yaşta engelliliğin gelişmesi ve azalmış beyin hacimleri nedeniyle pediatrik popülasyonda RİS vakalarının nadir görülmesine rağmen MS'e ilerleme açısından önemli bir risk oluşturduğu bilinmektedir. RİS'in tesadüfi MRG bulgularıyla tanımlanması, dikkatli bir şekilde izlenmeyi ve değerlendirilmeyi gerektirir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD., drburcingonullu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5936-7208

<sup>2</sup> Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., m\_it\_m82@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1815-7981

takip yapmaktadır. RİS'de tedaviye başlamanın faydasını ortaya koyan veriler eksiktir. Fransa, İsviçre ve Türkiye merkezli Teriflunomid tedavisinin klinik MS başlangıcına kadar geçen süre üzerine yapılan bir çalışmada teriflunomidin RİS' li bireylerde MS semptomlarının başlangıcını geciktirmede etkili olduğunu göstermiştir.<sup>36</sup> RİS' de dimetil fumarat (DMF) tedavisi ile ilgili yapılan başka bir çok merkezli randomize çalışmada DMF' nin RİS hastalarında MS' in ilk semptomlarının ortaya çıkmasını geciktirmede etkili olabileceğini ve bu nedenle erken tedavi müdahalesinin önemli bir seçenek olabileceğini göstermiştir.<sup>37</sup>

RİS' li hastaların takip ve tedavisi konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalarda kanıt eksikliği göz önüne alındığında, RİS kriterlerini karşılayan çocuklarda profilaktik modifiye edici tedavinin rutin kullanımı şu anda önerilmemektedir.

## SONUÇ

RİS, MS' in en erken tespit edilebilir preklinik aşamasını temsil etmektedir. MRG kullanımının artmasıyla çocuklarda RİS daha sık tanınmaktadır. Erken teşhis, erken bir noktada müdahale etmek ve gelecekteki sakatlığı önlemek için önemlidir. RİS kriterlerini karşılayan çocuklarda subklinik MS' in varlığını destekleyen bulguları değerlendirmek, takip ve tedavi algoritmaları oluşturabilmek için ek pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Wilbur C, Yeh EA. Radiologically isolated syndrome in children: Current knowledge and future directions. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:79-84. doi:10.1016/j.msard.2018.06.010
2. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol*. 2009;66(8):967-971. doi:10.1001/archneurol.2009.135
3. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-631. doi:10.1038/nrneurol.2009.158
4. Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, et al. Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(6):1017-1022. doi:10.3174/ajnr.A4660
5. Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):106-112. doi:10.3174/ajnr.A3653
6. Tienari PJ, Salonen O, Wikström J, Valanne L, Palo J. Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):883-886. doi:10.1136/jnnp.55.10.883
7. Kim BS, Illes J, Kaplan RT, Reiss A, Atlas SW. Incidental findings on pediatric MR images of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(10):1674-1677.
8. Yılmaz Ü, Çeleğin M, Yılmaz TS, Gürçınar M, Ünalp A. Childhood headaches and brain magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(2):163-170. doi:10.1016/j.ejpn.2013.11.003
9. Jansen PR, Dremmen M, van den Berg A, et al. Incidental Findings on Brain Imaging in the General Pediatric Population. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1593-1595. doi:10.1056/NEJMc1710724

10. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome in children: Clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(6):e395. Published 2017 Sep 25. doi:10.1212/NXI.00000000000000395
11. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(3):271-280. doi:10.1177/1352458512451943
12. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome [published correction appears in *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1284]. *Neurology*. 2009;72(9):800-805. doi:10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a
13. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018;24(2):214-221. doi:10.1177/1352458517717808
14. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431-3443. doi:10.1093/brain/awad073
15. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509. Published 2014 Mar 5. doi:10.1371/journal.pone.0090509
16. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;77(21):1896-1899. doi:10.1212/WNL.0b013e318238ee9b
17. Rojas JJ, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):68-71. doi:10.1111/jon.12182
18. George IC, El Mendili MM, Inglese M, et al. Cerebellar volume loss in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2021;27(1):130-133. doi:10.1177/1352458519887346
19. Labiano-Fontcuberta A, Mato-Abad V, Álvarez-Linera J, et al. Gray Matter Involvement in Radiologically Isolated Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3208. doi:10.1097/MD.0000000000003208
20. Vural A, Okar S, Kurme A, et al. Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2020;26(1):38-47. doi:10.1177/1352458518817987
21. Filippatou A, Shoemaker T, Esch M, et al. Spinal cord and infratentorial lesions in radiologically isolated syndrome are associated with decreased retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness. *Mult Scler*. 2019;25(14):1878-1887. doi:10.1177/1352458518815597
22. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler*. 2016;22(7):893-900. doi:10.1177/1352458515604496
23. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(7):841-846. doi:10.1001/archneurol.2009.119
24. Gabelić T, Radmilović M, Posavec V, et al. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2013;113(1):13-17. doi:10.1007/s13760-012-0106-1
25. Longoni G, Brown RA, MomayyezSiahkal P, et al. White matter changes in paediatric multiple sclerosis and monophasic demyelinating disorders. *Brain*. 2017;140(5):1300-1315. doi:10.1093/brain/awx041
26. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1542-1549. doi:10.3174/ajnr.A6649
27. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-692. doi:10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d
28. Maia AC Jr, Rocha AJ, Barros BR, Tilbery CP. Incidental demyelinating inflammatory lesions in asymptomatic patients: a Brazilian cohort with radiologically isolated syndrome and a critical review of current literature. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(1):5-11. doi:10.1590/s0004-282x2012000100003
29. Etemadifar M, Janghorbani M, Koushki MM, Etemadifar F, Esfahani MF. Conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Int J Prev Med*. 2014;5(11):1379-1386.

30. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler*. 2015;21(11):1443-1452. doi:10.1177/1352458514564482
31. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain*. 2018;141(4):1085-1093. doi:10.1093/brain/awy021
32. Thouvenot E, Hinsinger G, Demattei C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase-3-like protein 1 level is not an independent predictive factor for the risk of clinical conversion in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2019;25(5):669-677. doi:10.1177/1352458518767043
33. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8
34. Sati P, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):714-722. doi:10.1038/nrneurol.2016.166
35. Suthiphosuwat S, Sati P, Guenette M, et al. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):776-783. doi:10.3174/ajnr.A6045
36. Lebrun-Frény C, Siva A, Sormani MP, et al. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(10):1080-1088. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2815
37. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frény C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614. doi:10.1002/ana.26555

## BÖLÜM 9

# Pediyatrik Multipl Sklerozda Tanı Yöntemleri

Nilay AKTAR ULUKAPI <sup>1</sup>

İsmail SOLMAZ <sup>2</sup>

### GİRİŞ

Pediyatrik multipl skleroz (pMS), 18 yaşından küçük çocuklarda görülen, merkezi sinir sistemi (MSS) içinde demiyelinizasyon ile karakterize olan, otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyonun sonucunda MSS'deki sinir liflerini çevreleyen miyelin kılıf hasar görür ve bu durum sinir iletimini bozar. pMS, erişkin MS ile birçok ortak özelliğe sahip olsa da, bazı klinik, nörogörüntüleme ve tedavi özellikleri açısından farklılıklar gösterir.<sup>1</sup> Tüm MS'lerin %3-10'u pediyatrik MS olup %1'den azı 10 yaşından küçüktür.<sup>2</sup>

Pediyatrik yaşta tanı alanların %95-100'ü relaps ve remisyonlarla giden formdur. Yeni tedavi seçeneklerinin de gelişmesi ile erken tanı koymak önem kazanmıştır.<sup>3,4</sup> Tipik başlangıç; unilateral güçsüzlük, uyuşma veya parestezi, görme kaybı, ataksi nadiren de akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) kliniği ile olur<sup>5</sup>.

Tanı, en az bir klinik atak ve muayene veya görüntüleme ile tespit edilen MSS'nde demiyelinizan olaya dayanır.<sup>6</sup> MS tanısı için MSS inflamatuvar aktivitesinin zamanda ve mekanda yayılımı gösterilmelidir. pMS tanı kriterleri klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını birleştirilerek zaman içinde geliştirilmiştir. Tanı kriterleri IPMSSG tarafından 2007 yılında oluşturulmuş ve 2012 yılında güncellenmiştir (Tablo 1)<sup>7</sup>. Ancak erişkin MS için kriterler 2017 yılında da güncellenmiş olup (Tablo 2,3)<sup>8</sup> hastaların daha erken tanı alarak, daha erken tedavi başlanması amaçlanmıştır 2017 kriterlerinin pediyatrik gruptaki duyarlılığı %71, özgüllüğü %95'dir.<sup>1,6,9</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, nilayaktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2678-4096

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID iD 0000-0001-7943-9611

## KAYNAKLAR

1. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric multiple sclerosis. In: Seminars in Pediatric Neurology. Vol. 46. WB Saunders; 2023. p. 101054.
2. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. BMC Neurol. 2018;18:1-8.
3. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. Dev Med Child Neurol. 2019;61(9):1039-49.
4. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis—current status of epidemiology, diagnosis and treatment. Neurol Neurochir Pol. 2020;54(6):508-17.
5. Otallah S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis: an update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018;18:1-10.
6. Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric multiple sclerosis: a review. Adv Pediatr. 2019;66:209-29.
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler J. 2013;19(10):1261-7.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.
9. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. Lancet Neurol. 2021;20(2):136-49.
10. Mirchi A, Hopkins S. Pediatric acquired demyelinating syndromes: updates in diagnosis, testing, and management. Curr Opin Pediatr. 2024;36(6):644-52.
11. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol. 2006;180(1-2):17-28.
12. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain. 2019;142(7):1858-75.
13. Rocca MA, Preziosa P, Barkhof F, Brownlee W, Calabrese M, De Stefano N, et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. Lancet Reg Health Eur. 2024;44.
14. Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, Röver C, Huppke P, Gärtner J, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 2015;77(4):655-67.
15. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). The 40th Congress of ECTRIMS; 2024 Sep 18-20; Bella Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

# BÖLÜM 10

## Pediatric Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı

Mehmet BAŞTEMUR <sup>1</sup>  
İbrahim ÖNCEL <sup>2</sup>

### GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz (MS) tanısı, diğer olası nedenlerin dışlanmasıyla konulur.<sup>1</sup> Pediatric Başlangıçlı MS (PBMS) ayırıcı tanısında nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB), miyelin oligodentrosit glikoprotein ilişkili hastalık (MOGAD), akut dissemine ensefalomyelitis (ADEM) veya monofazik hastalıklar gibi edinilmiş demiyelinizan sendromların (EDS) yanı sıra inflamatuvar ve non-inflamatuvar bir çok hastalık yer alır.<sup>2</sup> Öykü, sistemik ve nörolojik muayene, beyin ve omurilik MR incelemeleri, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri, PBMS'yi diğer hastalıklardan ayırmada önemli rol oynar (Tablo 1).<sup>1-3</sup>

### NÖROMİYELİTİS OPTİKA SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu, öncelikle optik sinir ve spinal kordu etkileyen, area postrema, hipotalamus ve periaquaduktal gri cevheri de tutabilen santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Tanı kriterleri ilk olarak 1999'da tanımlanmış ve 2000'li yıllarda Aquaporin-4 antikorunun (AQP4-IgG) keşfi sonrası revize edilmiştir. En son 2015 yılında güncel tanı kriterleri yayınlanmıştır.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji BD., mehmetbastemur83@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3149-6921

<sup>2</sup> Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., dibrabimancel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0710-7818

nısında yer alan diğer hastalıklardır.<sup>26,27</sup> **Vitamin B12 eksikliği**, periferik nöropati, optik nöropati ve servikal miyelopati gibi nörolojik tutulumlara yol açarken, MRG'de beyin ve spinal kordda, MS'e benzer tutulum görülebilir.<sup>24</sup> **Çölyak hastalığı** miyelopati, nöbet, ataksi, periferik nöropati gibi nörolojik bulgulara yol açabilir. MRG'de beyinde beyaz cevher tutulumu görülebilir.<sup>24</sup> **Toksik lökoensefalopati**, radyasyon ve kemoterapi (metotreksat, siklosporin gibi) öyküsü olan çocuk hastalarda, MS'in klinik ve radyolojik bulguları ile karışabilecek akut veya subakut lökoensefalopatiye neden olabilir.<sup>24</sup>

## KAYNAKLAR

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2): 162–173
2. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol*. 2021;20(2):136–49.
3. Ji Y, Lee, MD, PhD1 Tanuja Chitnis, MD1. Pediatric Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36:148–153
4. DM Wingerchuk, B Banwell, JL Bennett, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders *Neurology*, 85 (2) (2015), pp. 177-189
5. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology* 2016; 86(3):245–252.
6. Duignan S, Wright S, Rossor T, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(9):958–962.
7. V Papp, M Magyari, O Aktas, et al. Worldwide Incidence and prevalence of neuromyelitis Optica: A systematic review *Neurology*, 96 (2) (2021), pp. 59-77
8. V Camera, S Messina, KT Elhadd, et al. Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 93 (1) (2022), pp. 101-111
9. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016;87(9 suppl 2):S59–S66.
10. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(4):470–472.
11. Hacohen, Y.; Absoud, M.; Deiva, K.; et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015, 2, e81
12. Johns, T.G.; Bernard, C.C. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J. Neurochem.* 1999, 72, 1–9
13. Arlette L. Bruijstens a, \*, Christian Lechner b, Lorraine Flet-Berliac c, et al. on behalf of the E.U. paediatric MOG consortium2 .E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 e Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology* 29(2020)2-13
14. M. Baumann, K. Sahin, C. Lechner, et al., Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86 (3) (2015) 265e272.
15. Q. Chen, G. Zhao, Y. Huang, et al., Clinical characteristics of pediatric optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein seropositive: a cohort study, *Pediatr. Neurol.* 83 (2018) 42e49.
16. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, radiologic, and prognostic features of myelitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *JAMA Neurol* 2019; 76: 301–09.
17. J. Nicholas Brenton, MD. Pediatric Acquired Demyelinating Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022 August 01; 28(4): 1104–1130.

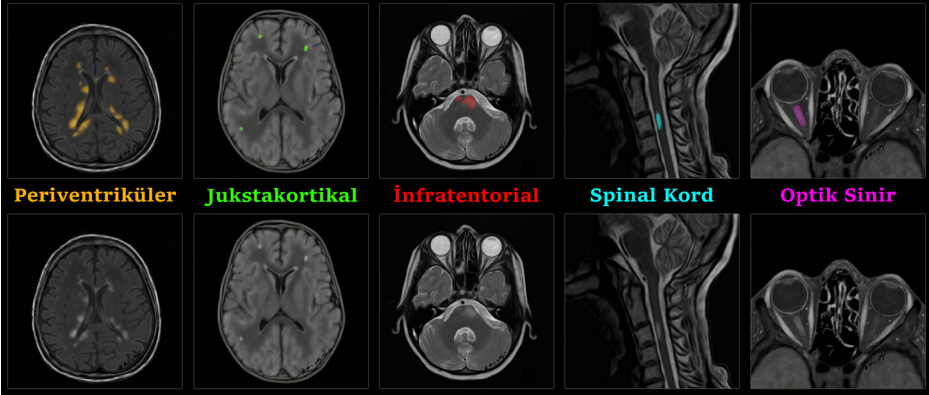
18. Carta S, Cobo Calvo Á, Armangué T, et al. Significance of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in CSF: A Retrospective Multicenter Study. *Neurology*. 2023 Mar 14;100(11):e1095-e1108
19. Brenda Banwell\*, Jeffrey L Bennett\*, Romain Marignier\*, at all. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22: 268–82
20. Serena Massa 1, Adriana Fracchiolla 1, Cosimo Neglia 1, at all. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280
21. Maria Milagros Galarzi, Cristina Gaudioso, Saumel Ahmadi, at all.\* Review Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children (Basel)*. 2019 Jun 3;6(6):75.
22. Steiner I., Kennedy P.G.E. Acute disseminated encephalomyelitis: Current knowledge and open questions. *J. Neurovirol*. 2015;21:473–479.
23. Lauren B Krupp1\*, Marc Tardieu2\*, Maria Pia Amato, at all. Tanuja Chitnis5 . International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal* 19(10) 1261–1267
24. Jin S. Hahn, MD; Daniela Pohl, MD; Mary Rensel, MD; at all. for the International Pediatric MS Study Group. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *NEUROLOGY* 2007;68(Suppl 2):S13–S22
25. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, at all. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999;30:1230–1233.
26. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, at all. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:287–305.
27. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997;130:358–365

# BÖLÜM 11

## Multipl Skleroz Olgularında Radyolojik İllustrasyonlar ile Tanısal İpuçları

Harun YILDIZ<sup>1</sup>

### **Alanda Yayılım / MS lezyonlarının tipik yerleşimi**



**Radyolojik ilustrasyon 1.** MS lezyonlarının tipik yerleşimi: Alanda yayılım. Sırasıyla; aksiyal FLAIR MR çizimi ile periventriküler, aksiyal FLAIR MR çizimi ile jukstakortikal, aksiyal T2A MR çizimi ile infratentorial, sagittal T2A servikal MR çizimi ile spinal kord ve aksiyal T1A FatSat C+ orbital MR çizimi ile optik sinir tutulumları gösterilmektedir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Radyoloji Kliniği, drharunyildiz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0848-2561

## KAYNAKLAR

1. Christine Lebrun-Fréney et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria, *Brain*, Volume 146, Issue 8, August 2023, Pages 3431–3443.
2. T. Gabelic, et al. Prevalence of Radiologically Isolated Syndrome and White Matter Signal Abnormalities in Healthy Relatives of Patients with Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2014, 35 (1) 106-112.
3. Kostic, D., Dincic, E., Jovanovski, A. et al. Evolution of acute “black hole” lesions in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 123, 831–838 (2023).
4. Vidal-Jordana A, et al. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology*. 2024 Jan 9;102(1):e200805.
5. Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Jul;219(1):120-131.
6. Hemond CC, Gaitán MI, Absinta M, Reich DS. New Imaging Markers in Multiple Sclerosis and Related Disorders: Smoldering Inflammation and the Central Vein Sign. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024 Aug;34(3):359-373.
7. Rocca, Maria A. et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Aug 22;44:100978.
8. Lela Okromelidze, et al. Central Vein Sign in Multiple Sclerosis: A Comparison Study of the Diagnostic Performance of 3T versus 7T MRI. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2024, 45 (1) 76-81.
9. Ongphichetmetha T, et al. Tumefactive demyelinating lesions: a retrospective cohort study in Thailand. *Sci Rep*. 2024 Jan 16;14(1):1426.
10. Fonseca A, Santos E, Taipa R. Baló concentric sclerosis: Literature review and report of two cases. *J Neuroimmunol*. 2024 Jul 15;392:578370.
11. Southin JC, Avula S, du Plessis D, Kumar R, Kneen R. Baló's concentric sclerosis presenting asymptotically in a child: clinico-radiological-pathological correlation. *BMJ Case Rep*. 2023 Nov 27;16(11):e256185.
12. Capet N, et al. Marburg Multiple Sclerosis Variant: Complete Remission with Very Early Administration of Mitoxantrone-A Case Report. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):507-513.
13. Taoussi R, Khattab H, Sakhy Y, Merzem A, Belgadir H, Amriss O, Moussali N, Benna NE. A rare presentation of multiple sclerosis: Schilder's disease. *Radiol Case Rep*. 2022 May 29;17(8):2661-2664.
14. Christopher J. Lisanti, Patrick Asbach, William G. Bradley. The Ependymal “Dot-Dash” Sign: An MR Imaging Finding of Early Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* Sep 2005, 26 (8) 2033-2036.
15. Jeyakumar N, Lerch M, Dale RC, Ramanathan S. MOG antibody-associated optic neuritis. *Eye (Lond)*. 2024 Aug;38(12):2289-2301.
16. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis : An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol*. 2021 Mar;31(1):61-71.

# BÖLÜM 12

## Multipl Skleroz Atak Tedavisi

Fatma Pınar TABANLI <sup>1</sup>

Serkan KIRIK <sup>2</sup>

Ömer BEKTAŞ <sup>3</sup>

### GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilişkili otoimmün bir hastalıktır, klinik olarak ataklarla kendini gösterir. Multipl Skleroz, beyaz ve gri maddede inflamasyon, multifokal demiyelinizasyon, aksonal hasar ve gliosis ile karakterizedir. Hastalığın etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde, myelin-spesifik T lenfositlerinin patogeneizde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmektedir.<sup>1</sup>

Multipl skleroz genellikle tekrarlayan-düzelen (relapsing-remitting) bir seyir izler.<sup>1</sup> Önceki bir ataktan en az 30 gün sonra ortaya çıkan ve en az 24 saattir devam eden semptomların varlığında akut relapstan bahsedilir.<sup>1-3</sup> Klinik olarak kötüleşmeye radyolojik ilerleme dönemleri eşlik eder. Ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) her zaman klinik kötüleşme ile birlikte olmayabilir ya da akut ataklarda her zaman klinik kötüleşme semptomları mevcut olmayabilir.<sup>1-3</sup>

Güncel kılavuzlar, MS için güncel tanı kriterlerini, akut relapslar, radyolojik izole sendrom, klinik izole sendrom, relapsing-remitting MS, progresif MS, çocukluk çağı başlangıçlı MS ve gebelerin tedavisini destekleyen bilimsel kanıtları gözden geçirmektedir.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, patasayar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9913-2510

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, srknkrk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8658-2448

<sup>3</sup> Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, bektasomer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2514-8461

MS'in kompleks patogenezi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını gerektirirken, ileriye dönük araştırmalar, hastalık yönetimini optimize etme potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda, yeni terapötik yaklaşımlar ve mevcut tedavilerin daha etkin kullanımı, MS hastalarının yaşam beklentilerini ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik umut verici adımlar olmaya devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Hemmer B, Cepok S, Zhou D, Sommer N. Multiple Sclerosis – A Coordinated Immune Attack Across the Blood Brain Barrier. *Curr Neurovasc Res.* 2004;(1):141-50. doi: 10.2174/1567202043480152
2. Regina Berkovich. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7.
3. Jagannadha Avasarala. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci.* 2017 Apr 1;14(3-4):38-40.
4. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Al Khaburi J, Shalaby N et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar;83:105435. doi:10.1016/j.msard.2024.105435.
5. Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yepez D, Grandes XA. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus.* 2022 May 10;14(5):e24895. doi: 10.7759/cureus.24895. PMID: 35706718; PMCID: PMC9187186.
6. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018 Feb 21;97(4):742-768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021. PMID: 29470968.
7. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieua L, Casanova B, Martínez-Cáceres E, Ontaneda D, Ramió-Torrentá L, Rovira À. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J Pers Med.* 2021 Dec 22;12(1):6. doi: 10.3390/jpm12010006. PMID: 35055321; PMCID: PMC8780774.
8. Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975 Jun;38(6):617-23. doi: 10.1136/jnnp.38.6.617. PMID: 1151430; PMCID: PMC492038.
9. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):413-6. doi: 10.1191/1352458504ms1068oa. PMID: 15327039.
10. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler.* 2012 Aug;18(8):1152-8. doi: 10.1177/1352458511433919. Epub 2012 Jan 4. PMID: 22217582.
11. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019 Jun;25(3):655-669. doi: 10.1212/CON.0000000000000739. PMID: 31162310.
12. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA; Canadian MS Working Group. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020 Jul;47(4):437-455. doi: 10.1017/cjn.2020.66. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32654681.
13. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA; Canadian MS Working Group. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020 Jul;47(4):437-455. doi: 10.1017/cjn.2020.66. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32654681.
14. Blechinger S, Ehler J, Bsteh G, Winkelmann A, Leutmezer F, Meister S et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jan 27;14:1756286420975642. doi: 10.1177/1756286420975642.
15. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurology and Therapy,* 2016;(5),131-143.
16. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Hencic B, Samardzic J, Zagon IS, McLaughlin PJ. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients: Challenges and Opportunities. *Multiple Sclerosis: Perspectives in*

- Treatment and Pathogenesis [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. Chapter 3. doi: 10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch3
17. Marrodan M, Crema S, Rubstein A, Alessandro L, Fernandez J, Correale J, Ysrraleit MC. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103168. doi: 10.1016/j.msard.2021.103168.
  18. Bunganic R, Blahutova S, Revendova K, Zapletalova O, Hradilek P, Hrdlickova R et al. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis patients with an aggressive relapse: an observational analysis in a high-volume center. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18374. doi: 10.1038/s41598-022-23356-w
  19. Menascu S, Siegel-Kirshenbaum M, Dreyer-Alster S, Warszawer Y, Magalashvili D, Dolev M et al. Intravenous immunoglobulin treatment during pregnancy and the post-partum period in women with multiple sclerosis: A prospective analysis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2023 Jan 17;9(1):20552173221151127. doi: 10.1177/20552173221151127.
  20. francesco Patti, Salvatore Lo Fermo. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2011 Mar 15;2011:961702. doi: 10.4061/2011/961702.
  21. Mahboobeh Fereidan-Esfahani, W Oliver Tobin. Cyclophosphamide in treatment of tumefactive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102627. doi: 10.1016/j.msard.2020.102627.

## BÖLÜM 13

# Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

## A. Genel Tedavi Prensipleri

Sevde SEÇER<sup>1</sup>  
Bahadır KONUŞKAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik enflamatuvar ve immün aracılı demiyelinizan hastalığıdır. Patogeneze ilişkin olarak çeşitli hipotezler öne sürülmüş ancak kesin sebebi ve tetikleyicileri belirsizliğini korumaktadır. Geliştirilen hiçbir tedavi hastalığın ilerlemesini durdurup doku iyileşmesini sağlayamamaktadır. Genellikle kabul edilen terapötik strateji, nökslerin önlenmesini ve sakatlığın ilerlemesinin geciktirilmesini içermektedir. Kullanılan tedaviler “*disease modifying therapy*” (DMT) olarak adlandırılmıştır. Genel olarak DMT’lerin başlıca etki mekanizmaları, çeşitli sinyal yolları aracılığıyla antienflamatuvar ve nöroprotektif etkileri içermektedir.<sup>1</sup>

Pediyatrik ve yetişkin başlangıçlı MS arasında önemli bazı klinik farklılıklar mevcuttur. PedMS’li hastalar, daha yüksek nöks oranına, MRG’de daha fazla lezyon sayısına, daha büyük lezyonlara, daha çok kritik bölge tutulumuna sahiptirler bu nedenle daha şiddetli hastalık yaşarlar. Ataklar sonrası iyileşme erişkine göre daha iyi olsa da demiyelinizan hasar gelişmekte olan beyinde erken serebral atrofiye ve bilişsel bozukluğa yol açar. Bu nedenle erken dönemde etkili tedavi şarttır. Ancak gerek yan etkiden korkulması gerek uzun yıllar ilaç kullanımı ihtiyacı klinisyenleri daha etkin ilaç kullanımı konusunda kısıtlamaktadır.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drsevdeseccer@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-5064-8889

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

yatırılmasından kaçınmak için oral yükleme tedavileri de uygulanmaktadır. MS relapslarının tedavisinde oral ve intravenöz steroid uygulamalarını karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde iki uygulama yolu arasında etkinlikte anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiştir. Ancak oral grupta daha yüksek yan etki insidansı vardır.<sup>9</sup> İlaç uygulama süresi 3-5 gündür. Ancak atağın ağırlığına göre 10 güne kadar uzatılabilir.

Yüksek doz yüklemenden sonra oral steroidin kullanılması bireysel bazda değerlendirilmelidir. Özellikle optik sinir ve spinal kord tutulumu olan olgularda atak tam düzelmezse düşünülebilir. Oral steroid genel olarak 2 hafta kadar 1-2mg/kg/gün kullanılır ve sonrasında doz azaltılarak toplam 4-6 haftada kesilir. Uzun süreli steroid tedavisine bağlı yan etkilerin çocuklarda sonuçları göz önüne alındığında oral idameden kaçınmalı, fayda zarar riski gözetilerek karar verilmelidir. Gerekli hastalarda bu yaklaşımın alternatifi olarak ise 3-4 haftalık 1-3 günlük yüksek doz intravenöz steroid uygulaması planlanabilir.

Yüksek doz steroid uygulamasına yanıt vermeyen şiddetli ve tam düzelme elde edilemeyen durumlarda plazmaferez düşünülebilir. Birkaç vaka serisi plazmaferezi takiben fonksiyonel nörolojik iyileşme olduğunu göstermiştir.<sup>10,11</sup>

Intravenöz İmmünoglobulin (IVIG) tedavisi MS ataklarının tedavisinde rutin kullanım için önerilmemektedir. Ancak IV-MP ve plazmaferez için kontrendikasyonları olan hastalarda veya iki tedavinin de etkisiz olduğu durumlarda mevcut destekleyici verilere dayanarak IVIG (5 gün boyunca toplam 2 g/kg) kullanılabilir.<sup>12</sup>

## KAYNAKLAR

1. Angelo Ghezzi Old and New Strategies in the Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis: A Personal View for a New Treatment Approach *Neurol Ther* 2024 Aug;13(4):949-963. doi: 10.1007/s40120-024-00633-6. Epub 2024 Jun 1.
2. Padilha IG, Fonseca APA, Pettengill ALM, Fragoso DC, Pacheco FT, Nunes RH, Maia ACM Jr, da Rocha AJ. Pediatric multiple sclerosis: from clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2020 May;50(6):776-792. doi: 10.1007/s00247-019-04582-3. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925460 Review.
3. Katarzyna Śladowska, Paweł Močko, Tomasz Brzostek, Paweł Kawalec. Efficacy and safety of disease-modifying therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review of clinical trials and observational studies *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Jan 7;94:106263. doi: 10.1016/j.msard.2025.106263. Online ahead of print.
4. Mark S Freedman 1, Virginia Devonshire 2, Pierre Duquette 3, Paul S Giacomini 4, Fabrizio Giuliani 5, Michael C Levin 6, Xavier Montalban 7, Sarah A Morrow 8, Jiwon Oh 7, Dalia Rotstein 7, E Ann Yeh 9; Canadian MS Working Group Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations *Can J Neurol Sci*. 2020 Jul;47(4):437-455. doi: 10.1017/cjn.2020.66. Epub 2020 Apr 6.
5. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):116-27
6. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al.; MAGNIMS study group. Assessing response to Interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87: 134–140.

7. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing Multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605–612.
8. Jamroz-Wis'niewska A, Zajdel R, Słowik A, et al. Modified rio score with platform therapy predicts treatment success with fingolimod and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Clin Med* 2021; 10: 1830.
9. Burton, J.M., et al., 2012. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, Cd006921.
10. Habek, M., et al., 2010. Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive Multiple Sclerosis. *Ther. Apher. Dial.* 14 (3), 298–302.
11. Magana, S.M., et al., 2011. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch. Neurol.* 68 (7), 870–878.
12. Tselis, A., et al., 2008. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in Multiple Sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur. J. Neurol.* 15 (11), 1163–1167.

## BÖLÜM 13

# Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

## B. Oral Tedaviler

Büşra BIYIKLIOĞLU <sup>1</sup>  
Bahadır KONUŞKAN <sup>2</sup>

Oral hastalık modifiye edici tedaviler son yıllarda kullanım kolaylığı nedeniyle hem başlangıç tedavisinde hem de tedavi değişikliğinde “iyi alternatifler” olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölümde henüz çocukluk çağı multipl sklerozu (MS) için düzenlenmiş randomize kontrollü çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan gerçek-dünya verileri, retrospektif ve gözlemsel çalışma verileri ile az sayıdaki randomize girişimsel çalışmanın sonuçları kullanılarak çocukluk çağı MS ile ilgilenen hekimlere güncel ve pratik bilgiler sunulmuştur.

### DİMETİL FUMARAT

Dimetil fumarat (DMF) ilk defa 20. yüzyılın ortalarında psöriazis için kullanılmış, 2013 yılında erişkin relapsing-remitting MS (RRMS) için FDA (*Food and Drug Administration*) onayı almıştır. 2024 yılında EMA (*European Medicines Agency*) çocukluk çağı MS’te DMF kullanımını 13 yaş ve üzeri için onaylamıştır.

### Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikler

DMF bir fumarik asit esteridir ve tarihsel öncülü olan fumarik asite göre gastrointestinal sistemden çok daha iyi emilir. DMF, *in vitro* çalışmaların sonuçlarına göre gastrointestinal sistem düzeyinde metabolize edilir ve primer aktif metaboliti olan mo-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, busrahtf@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7490-8439

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

**Doz:** Önerilen 2 yıllık kümülatif doz 3,5 mg/kg'dır. Her kür yılı ilk ayın başında bir döngü ve ikinci ayın başında bir döngü olmak üzere iki tedavi haftasından oluşur. (0., 1., 12 ve 13. Aylar) Hastanın kilosuna bağlı olarak hastalar 10 mg tabletten 4 veya 5 adet alır.

#### Yan etkiler ve güvenlik takibi gerektiren durumlar:

- » Baş ağrısı, lenfopeni, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma görülebilir.<sup>39</sup>
- » Malignite riskini artırabilir, aktif malignite durumu olan hastalara verilmez.<sup>21</sup>

#### Özel durumlar ve monitörizasyon

- » Düzenli hemogram ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilir
- » Lenfosit sayısı 200 hücre/mL'nin altına düştüğünde anti-herpes profilaksisi gerekir.<sup>21</sup>
- » Tedavi başlamadan önce HIV, hepatit B, hepatit C, tüberküloz ve diğer akut enfeksiyonlar için test edilmelidir.<sup>21</sup>
- » Suçiçeği için antikor negatif ise tedavi öncesi aşılanmalıdır. Bu durumda tedavi ancak 4 hafta sonra başlanabilir.<sup>21</sup>

## KAYNAKLAR

1. Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, Langguth P. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos.* 2003 Sep 6;24(6):259–73.
2. Biogen Idec. Tecfidera (dimethyl fumarate): US prescribing information. Available at <http://www.tecfidera.com/pdfs/full-prescribing-information.pdf>. 2024.
3. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl Fumarate: A Review of Its Use in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2014 Apr 13;28(4):373–87.
4. Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Jan 6;8(1):20–30.
5. de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TPL, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff THM, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol.* 1996 Sep 17;26(9):2067–74.
6. Ozel O, Vaughn CB, Eckert SP, Jakimovski D, Lizarraga AA, Weinstock-Guttman B. <p>Dimethyl Fumarate in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Patient Reported Outcomes and Perspectives</p>. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019 Dec;Volume 10:373–84.
7. Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahmann M, Grimm M, Karsten CM, et al. Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *Journal of Clinical Investigation.* 2014 May 1;124(5):2188–92.
8. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2012 Sep 20;367(12):1087–97.
9. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2012 Sep 20;367(12):1098–107.
10. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS). *Multiple Sclerosis Journal.* 2015 Jan 2;21(1):57–66.

11. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018 Jun;83:19–24.
12. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Jan 4;11.
13. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 28;5(9):e2230439.
14. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric Multiple Sclerosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2023 Jul;46:101054.
15. Phillips JT, Agrella S, Fox RJ. Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care*. 2017 Mar 1;19(2):74–83.
16. Macaron G, Feng J, Moodley M, Rensel M. Newer Treatment Approaches in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Oct 27;21(10):50.
17. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Sep 13;379(11):1017–27.
18. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>. 2019.
19. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Apr 15;20(4):471–80.
20. Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr*. 1974 Jun;52(11):511–5.
21. Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022 Aug;28(4):1025–51.
22. Miron VE, Hall JA, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. Cyclical and Dose-Dependent Responses of Adult Human Mature Oligodendrocytes to Fingolimod. *Am J Pathol*. 2008 Oct;173(4):1143–52.
23. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
24. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.
25. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Apr 14;84(15):1582–91.
26. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):520–9.
27. Teriflunamide Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/au-bagio>. 2024;
28. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2014 Apr 17;74(6):659–74.
29. 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 Oct 6;365(14):1293–303.
30. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
31. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 May 14;20(6):705–16.
32. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1001–11.

33. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024 Jun 15;30(7):833–42.
34. Mavenclad EU SmPC. Available at: [medicines.org.uk/emc/medicine/34044](https://medicines.org.uk/emc/medicine/34044). 2024;
35. Suntornlohanakul R, Yeh EA. Optimizing Drug Selection in Children with Multiple Sclerosis: What Do We Know and What Remains Unanswered? *Pediatric Drugs*. 2024 Dec 26;
36. CLADRIBINE PRODUCT INFORMATION. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>. 2024.
37. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar 10;58(3):283–97.
38. Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Kipps TJ, Carson DA. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):597–601.
39. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
40. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018 Oct 5;24(12):1594–604.
41. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J, Hicking C, et al. Cladribine tablets added to IFN- $\beta$  in active relapsing MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep;5(5).
42. Sharmin S, Roos I, Malpas CB, Iaffaldano P, Simone M, Filippi M, et al. Disease-modifying therapies in managing disability worsening in paediatric-onset multiple sclerosis: a longitudinal analysis of global and national registries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 May;8(5):348–57.

## BÖLÜM 13

# Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

## C. Enjeksiyon Tedavileri

Aslı ERCİLİ ERDAL<sup>1</sup>  
Bahadır KONUŞKAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multiple skleroz erişkin hastalarda %84 oranında relapsing remitting seyir gösterirken, bu oran pediatrik başlangıçlı multiple skleroz (POMS) hastalarında %98 civarında seyreder.<sup>1</sup> Çocuklarda hastalık daha yavaş ilerleme gösterse de erişkine göre daha erken yaşlarda kalıcı hasar oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Bu yüzden hastalığın erken evrelerinde yoğun inflamasyon sürecini baskılamak için tedavide hastalık modifiye edici ajanların (DMT) erken dönemde başlanması önerilmektedir.<sup>3</sup> Tedaviyi geciktirmek hastaların sosyal aktiviteleri ve akademik performansları üzerine negatif etki etmektedir. DMT ajanların pediatrik hastalarda etkinliğinin ilk kanıtları, erişkinler üzerinde yapılan klinik çalışmalara ve interferon beta ile natalizumab tedavilerinin çocuklarda kullanımının gözlemsel ve non randomize çalışmalarına dayanmaktadır. Erişkinde kullanımı onaylı DMT ajanlar çocuklarda kullanılmakta ve etkili olduğu görülmektedir.<sup>4</sup>

### İNTERFERONLAR

### TARİHÇE

Multipl sklerozun (MS) tedavisi, 1990 yılı öncesinde relapsların sistemik kortikosteroidlerle baskılanması ve semptomların kısa süreli yönetimine dayanmaktaydı.<sup>5</sup> İlk olarak

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, asli.ercili@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-1548-4532

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

Tablo 1. Kullanılan interferon preparatları.<sup>8</sup>

| İlaç                  | Piyasa İsmi | FDA Onay yılı | Uygulama Yolu | Doz         | Sıklık          | Farmakokinetik                                                       |
|-----------------------|-------------|---------------|---------------|-------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Interferon beta-1b    | Betaseron   | 1993          | Subkutan      | 0.25 mg     | Gün aşırı       | t <sub>1/2</sub> : 5 saat<br>Tmax: 1–8 saat                          |
| Interferon beta-1b    | Extavia     | 1993          | Subkutan      | 0.25 mg     | Gün aşırı       | t <sub>1/2</sub> : 5 saat<br>Tmax: 1–8 saat                          |
| Interferon beta-1a    | Avonex      | 1996          | İntramusküler | 30 µg       | Haftada 1 kez   | t <sub>1/2</sub> : 10 saat<br>Tmax: 5–15 saat                        |
| Interferon beta-1a    | Rebif       | 2002          | Subkutan      | 22 or 44 µg | Haftada 3 kez   | t <sub>1/2</sub> : 50–60 saat<br>Tmax: 8 saat                        |
| Peginterferon beta-1a | Plegridy    | 2014          | Subkutan      | 125 µg      | 2 haftada 1 kez | t <sub>1/2</sub> : ortalama ± SD<br>78 ± 15 saat<br>T max: 1–1.5 gün |

## KAYNAKLAR

- Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambara K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009;72(3):232-9.
- McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;92(24):e2764-e73.
- Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;9:S5-S48.
- Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;83:105435.
- Madsen C. The innovative development in interferon beta treatments of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2017;7(6):e00696.
- Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci*. 2017;7(7).
- Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C, et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66(4):513-20.
- Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability Update. *Int J MS Care*. 2020;22(4):165-72.
- Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *Journal of Hepatology*. 2003;39:93-8.
- Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(6):491-502.
- Kozovska ME, Hong J, Zang YCQ, Li S, Rivera VM, Killian JM, et al. Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS. *Neurology*. 1999;53(8):1692-.
- Liu Z, Pelfrey CM, Coteur A, Lee JC, Rudick RA. Immunomodulatory effects of interferon beta-1a in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2001;112(1-2):153-62.
- Guo B, Chang EY, Cheng G. The type I IFN induction pathway constrains Th17-mediated autoimmune inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1680-90.

14. Mirandola SR, Hallal DE, Farias AS, Oliveira EC, Brandão CO, Ruocco HH, et al. Interferon-beta modifies the peripheral blood cell cytokine secretion in patients with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(7-8):824-30.
15. Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, Zhang J. Effects of combination therapy of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(1):28-31.
16. Leppert D, Waubant E, Bürk MR, Oksenberg JR, Hauser SL. Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;40(6):846-52.
17. Avolio C, Filippi M, Tortorella C, Rocca MA, Ruggieri M, Agosta F, et al. Serum MMP-9/TIMP-1 and MMP-2/TIMP-2 ratios in multiple sclerosis: relationships with different magnetic resonance imaging measures of disease activity during IFN-beta-1a treatment. *Mult Scler*. 2005;11(4):441-6.
18. Boz C, Ozmenoglu M, Velioğlu S, Kilinc K, Orem A, Alioglu Z, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(2):124-8.
19. Biernacki K, Antel JP, Blain M, Narayanan S, Arnold DL, Prat A. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62(4):563-8.
20. Saraste M, Irfala H, Airas L. Expansion of CD56Bright natural killer cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients treated with interferon-beta. *Neurol Sci*. 2007;28(3):121-6.
21. Kauffman MA, Yankilevich P, Barrero P, Bello R, Marangunich L, Vidal A, et al. Whole genome analysis of the action of interferon-beta. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(5):328-57.
22. Sellebjerg F, Datta P, Larsen J, Rieneck K, Alsing I, Oturai A, et al. Gene expression analysis of interferon- $\beta$  treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(5):615-21.
23. Weinstock-Guttman B, Bhasi K, Badgett D, Tamaño-Blanco M, Minhas M, Feichter J, et al. Genomic effects of once-weekly, intramuscular interferon-beta1a treatment after the first dose and on chronic dosing: Relationships to 5-year clinical outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2008;205(1-2):113-25.
24. Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects]. *Rev Med Interne*. 2002;23 Suppl 4:449s-58s.
25. Hegen H, Auer M, Deisenhammer F. Pharmacokinetic considerations in the treatment of multiple sclerosis with interferon- $\beta$ . *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(12):1803-19.
26. Freedman MS, Coyle PK, Hellwig K, Singer B, Wynn D, Weinstock-Guttman B, et al. Twenty Years of Subcutaneous Interferon-Beta-1a for Multiple Sclerosis: Contemporary Perspectives. *Neurol Ther*. 2024;13(2):283-322.
27. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-504.
28. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-506.
29. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999;53(4):679-86.
30. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-14.
31. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(7):888-92.
32. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1628-36.
33. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erölinna JP, Forrestal F, Jongen P, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006;67(6):944-53.

34. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenutzky M, Verdun di Cantogno E, Cornelisse P, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1202-7.
35. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
36. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705-16.
37. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41.
38. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Uitdehaag BM, de Vos M, et al. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):285-94.
39. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504.
40. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017-27.
41. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1001-11.
42. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018;83:19-24.
43. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:606418.
44. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2230439.
45. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013;28(7):849-56.
46. Ghezzi A, Bianchi A, Baroncini D, Bertolotto A, Malucchi S, Bresciamorra V, et al. A multicenter, observational, prospective study of self- and parent-reported quality of life in adolescent multiple sclerosis patients self-administering interferon- $\beta$ 1a using RebiSmart™-the FUTURE study. *Neurol Sci*. 2017;38(11):1999-2005.
47. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(1 Suppl A):S24-40.
48. Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, Iudice A, Murri L, Monzani F. Review of the clinical evidence for interferon beta 1a (Rebif) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(2):321-36.
49. Bloomgren G, Sperling B, Cushing K, Wenten M. Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:313-21.
50. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
51. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology*. 2001;57(12 Suppl 5):S16-24.
52. Song JY, Larson NR, Thati S, Torres-Vazquez I, Martinez-Rivera N, Subelzu NJ, et al. Glatiramer acetate persists at the injection site and draining lymph nodes via electrostatically-induced aggregation. *J Control Release*. 2019;293:36-47.

53. Fridkis-Hareli M, Teitelbaum D, Gurevich E, Pecht I, Brautbar C, Kwon OJ, et al. Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells—specificity and promiscuity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):4872-6.
54. Weber MS, Starck M, Wagenpfeil S, Meinl E, Hohlfeld R, Farina C. Multiple sclerosis: glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity in vitro and in vivo. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1370-8.
55. Aharoni R, Schlegel PG, Teitelbaum D, Roikhel-Karpov O, Chen Y, Arnon R, et al. Studies on the mechanism and specificity of the effect of the synthetic random copolymer GLAT on graft-versus-host disease. *Immunol Lett*. 1997;58(2):79-87.
56. Aharoni R, Teitelbaum D, Leitner O, Meshorer A, Sela M, Arnon R. Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11472-7.
57. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
58. Zhang CJ, Zhai H, Yan Y, Hao J, Li MS, Jin WN, et al. Glatiramer acetate ameliorates experimental autoimmune neuritis. *Immunol Cell Biol*. 2014;92(2):164-9.
59. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med*. 2007;13(8):935-43.
60. Mindur JE, Valenzuela RM, Yadav SK, Boppa S, Dhib-Jalbut S, Ito K. IL-27: a potential biomarker for responders to glatiramer acetate therapy. *J Neuroimmunol*. 2017;304:21-8.
61. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsching B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2):113-7.
62. Aharoni R, Eilam R, Stock A, Vainshtein A, Shezen E, Gal H, et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE. *J Neuroimmunol*. 2010;225(1-2):100-11.
63. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlos T, et al. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):657-68.
64. Rahiman N, Zamani P, Arabi L, Alavizadeh SH, Nikpoor A, Mashreghi M, et al. Novel liposomal glatiramer acetate: Preparation and immunomodulatory evaluation in murine model of multiple sclerosis. *Int J Pharm*. 2023;648:123620.
65. Messina S, Patti F. The pharmacokinetics of glatiramer acetate for multiple sclerosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(10):1349-59.
66. Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Drug Saf*. 2001;24(13):979-90.
67. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
68. Brown RA, Narayanan S, Stikov N, Cook S, Cadavid D, Wolansky L, et al. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon  $\beta$ -1b. *Neurology*. 2016;87(9):905-11.
69. Chan A, Cutter G, Fox RJ, Xiao J, Lewin JB, Edwards MR. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: results of a matching-adjusted indirect comparison. *J Comp Eff Res*. 2017;6(4):313-23.
70. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012;12:124.
71. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):120-6.
72. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):Cd004678.
73. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40.

## BÖLÜM 13

# Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

## D. İnfüzyon Tedavileri

Büşra BIYIKLIOĞLU <sup>1</sup>  
Bahadır KONUŞKAN <sup>2</sup>

### GİRİŞ

Çocukluk çağı multipl sklerozunda (MS) verilen tedaviler çocukluk çağı için resmi kurumlar tarafından onaylanan ilaçların az olması nedeniyle oldukça kısıtlıdır. Şimdiye kadar sadece dört ilaç (interferon beta, teriflunamid, fingolimod ve dimetil fumarat) çocukluk çağı MS'te kullanılmak üzere FDA (*Food and Drug Administration*) veya EMA (*European Medicines Agency*) tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte çocukluk çağı MS hastalarının %30'a yakını tedaviye kısmi yanıtı veya yanısızdır; kısaca "ilaç değişimi" ve "yüksek etkili tedavilere geçiş" için adaydır.<sup>1</sup> Her ne kadar çok sayıda klinik çalışma mevcut olsa da etkinlik ve güvenlik çalışmaları henüz yetersizdir. Bunun sonucu olarak da birçok yüksek etkili MS ilacı için çocuklara özgü doz ve güvenlik önerisi bulunmamaktadır. Bu bölümde -ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte- çoğunluğu halen çocukluk çağı MS'te endikasyon dışı olarak kullanılan intravenöz tedaviler güncel literatür eşliğinde okuyucuya sunulmuştur.

### NATALİZUMAB

Natalizumab yüksek etkinlikli tedavilerden olup 2004 yılında FDA tarafında erişkin MS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. 2005 yılında bazı hastalarda prog-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, busrahtf@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7490-8439

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, bahadirkonuskan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9845-6254

## Klinik Çalışmalar ve Etkinlik

Erişkinlerde yapılan SPMS ve klinik kötüleşen RRMS hastalarının dahil olduğu 3 randomize kontrollü çalışmada (toplam 287 hasta) yıllık relaps oranı, MRG aktivitesi ve yıllık hastalık ilerlemesinde mitoksantronun faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup> Ancak ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler nedeniyle günümüzde kullanımı çok azdır. Doz ilişkili kardiyotoksisite nedeniyle ömür boyu toplam doz 140 mg/m<sup>2</sup> ile sınırlıdır.<sup>2</sup>

**Doz:** 3 ay aralıklarla 12-14 mg/m<sup>2</sup> dozunda iv olarak verilir.<sup>47</sup>

**Yan etkiler ve güvenlik tedbiri gerektiren durumlar:** Doz ilişkili kardiyomiyopati, sekonder lösemi (promiyelositik lösemi), kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, alopesi, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü, febril nötropeni en iyi bilinen yan etkilerdir.<sup>36,47</sup>

**Özel durumlar ve monitörizasyon:**

- » Hemogram ve karaciğer fonksiyon testi takibi,
- » Klinik duruma göre aralıklı kardiyak ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesi gerekir.<sup>2</sup>

## KAYNAKLAR

1. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients With Refractory Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2011 Apr 11;68(4):437.
2. Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2022 Aug;28(4):1025–51.
3. Ghezzi A, Comi G, Grimaldi LM, Moiola L, Pozzilli C, Fantaccini S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab in pediatric patients with RRMS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Sep;6(5).
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
5. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2006 Mar 2;354(9):911–23.
6. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LME, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. BMC Neurol. 2015 Dec 25;15(1):174.
7. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol. 2020 Jan 27;267(1):100–5.
8. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. Pediatr Neurol. 2017 May;70:56–60.
9. Spelman T, Simoneau G, Hyde R, Kuhelj R, Alroughani R, Ozakbas S, et al. Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. Neurology. 2024 Apr 9;102(7).
10. Puthenparampil M, Gaggiola M, Ponzano M, Zanutelli G, Miscioscia A, Nosadini M, et al. High NEDA and No PIRA in Natalizumab-Treated Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2024 Sep;11(5).
11. Kornbluh AB, Kahn I. Pediatric Multiple Sclerosis. Semin Pediatr Neurol. 2023 Jul;46:101054.

12. Sharma K, Ballham SA, Inglis KEA, Renowden S, Cottrell DA. Does natalizumab treatment increase the risk of herpes simplex encephalitis in multiple sclerosis? Case and discussion. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Oct;2(4):385–7.
13. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol*. 2021 May 17;12.
14. Suntornlohanakul R, Yeh EA. Optimizing Drug Selection in Children with Multiple Sclerosis: What Do We Know and What Remains Unanswered? *Pediatric Drugs*. 2024 Dec 26;
15. Langer-Gould A, Sotirchos ES, Bourdette D. Rituximab for Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2024 Jan 23;102(2).
16. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018 Nov 6;91(19).
17. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2022 Jan 8;269(1):159–83.
18. Macaron G, Feng J, Moodley M, Rensel M. Newer Treatment Approaches in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Oct 27;21(10):50.
19. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan 27;5(1):22–33.
20. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 14;358(7):676–88.
21. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct 8;66(4):460–71.
22. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2074–81.
23. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016 Feb 24;263(2):322–6.
24. Breu M, Sandesjö F, Milos R, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, et al. Rituximab treatment in <scp>pediatric-onset</scp> multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 May 20;31(5).
25. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, Msaouel P, Barrow M, et al. Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 3;4(2):e2036321.
26. Dale RC, Brilot F, Duffy L V, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142–50.
27. Gibiansky E, Petry C, Mercier F, Günther A, Herman A, Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jun 7;87(6):2511–20.
28. Syed YY. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2018 Sep 31;32(9):883–90.
29. Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: Beyond B-cells. *Blood Rev*. 2013 Sep;27(5):217–23.
30. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
31. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
32. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, Kletzl H, Günther A, Manfrini M, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Mar;10(2).
33. Malani Shukla N, Casper TC, Ness J, Wheeler Y, Chitnis T, Lotze T, et al. Demographic Features and Clinical Course of Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis on Newer Disease-Modifying Treatments. *Pediatr Neurol*. 2023 Aug;145:125–31.

34. Spirek B, Brenton JN. Safety and Efficacy of Fingolimod and Ocrelizumab in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2025 Mar;164:89–96.
35. Nasr Z, Casper TC, Waltz M, Virupakshaiah A, Lotze T, Shukla N, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in pediatric-onset MS patients on fingolimod and ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105647.
36. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
37. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2021 Jan 24;81(1):157–68.
38. Alemtuzumab Product Information. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada#product-info](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada/product-info). 2024.
39. Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol*. 2013 Jul 8;4(4).
40. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1819–28.
41. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1829–39.
42. Coles AJ, Achiron A, Traboulsee A, Singer BA, Pozzilli C, Oreja-Guevara C, et al. Safety and efficacy with alemtuzumab over 13 years in relapsing-remitting multiple sclerosis: final results from the open-label TOPAZ study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Jan 21;16.
43. Jure Hunt D, Traboulsee A. Short-term outcomes of pediatric multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab at a Canadian University multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Apr 1;6(2).
44. Margoni M, Rinaldi F, Miant S, Franciotta S, Perini P, Gallo P. Alemtuzumab following natalizumab in highly active paediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jul 16;5(3).
45. Puthenparampil M, Gaggiola M, Miscioscia A, Mauceri VA, De Napoli F, Zanotelli G, et al. Alemtuzumab following natalizumab is more effective in adult-onset than paediatric-onset multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Jan 6;16.
46. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379–96.
47. "Mitoxantrone." *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. In 2020.

# BÖLÜM 14

## Multipl Skleroz ve Kök Hücre Tedavisi

Mehmet CANPOLAT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), dünya çapında 2,8 milyondan fazla kişiyi etkileyen yaygın bir otoimmün demiyelinizan nörolojik hastalıktır.<sup>1,2</sup>

MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın kronik immün aracılı hastalığıdır. Kronik inflamatuvar, otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalık olan multipl sklerozun 18 yaşından önce başlangıcı ile karakterize tablo ise pediatrik başlangıçlı multipl skleroz (POMS) olarak tanımlanmaktadır; MS vakalarının yaklaşık %5'i 18 yaşından önce ortaya çıkar ve %1'den azı 10 yaşından önce görülür. MS; inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson dejenerasyonu gibi başlıca patolojik mekanizmalardan kaynaklanan çeşitli klinik belirtilere sahip oldukça heterojen bir hastalıktır. Otokaktif T hücrelerinin miyelin kılıfına saldırması ve fonksiyonel nörolojik sakatlığa yol açan endojen remiyelinizasyon başarısızlığı ile indüklenen demiyelinizasyon ve nöronal kayıp hastalığın patogenezinde kabul edilen ortak görüş olarak ön plana çıksa da, MS'in etiyolojisi hala belirsizliğini korumakta ve çevresel, enfeksiyöz ve genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışına katkıda bulunduğu kabul görmektedir.<sup>3,4</sup>

Görme kaybı, güçsüzlük, duyuusal bozukluklar ve hatta sfinkterik bozuklukları gibi farklı belirtilerle ortaya çıkar. **MS'in beş ana klinik seyri vardır:** Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS), Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS), Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS), Klinik İzole Sendrom (KİS) ve Radyolojik İzole Sendrom (RİS). Bu klinik fenotipler iki kritere göre değerlendirilir: hastalık aktivitesi ve ilerleme. Hastalık aktivitesi, klinik relapslar veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'deki lezyon aktivitesi ile kanıtlanırken, sakatlık ilerlemesi artan nörolojik işlev bozukluğu ile ilişkilidir.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-8433

potansiyel göstermiştir. Aynı zamanda, MS tedavisinde KH'lerin etkinliği ve güvenliği-nin araştırılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu kök hücrelerin klinik öncesi ve klinik çalışmalarda MS tedavisindeki ilk başarısına rağmen, nöral indüksiyon farklılaşmasının düzenlenmesi, bağışıklık reddi ve etik ilkeler (özellikle EKH'ler için) gibi önemli sorunlar bu tedavilerin klinik uygulamadaki temel kısıtlılığıdır. Gelecekteki araştırmaların yalnızca bu alanları iyileştirmeyi değil, aynı zamanda tedavi sonuçlarını iyileştirmek için kombinasyon tedavilerini de dahil olmak üzere yeni protokoller geliştirmeyi hedeflemesi beklenmektedir. Bu nedenle daha doğru ve doğrudan kanıt için KH-T'yi onaylı DMT'lerle karşılaştıran gelecekteki randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ'lerin) gerçekleştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Farklı kök hücre kaynaklarının immünosupresyonlu ve immünosupresyonsuz transplantasyonunun karşılaştırılması, optimum sonuçları veren uygulama yolunu belirlemek için farklı KH-T yollarının (özellikle intratekal olarak) karşılaştırması, RKÇ'lerin daha uzun süreli takibi, hastalığın ilerlemesi üzerindeki uzun vadeli etkiyi tespit etmeye ve özellikle transplantasyonla ilişkili mortalite olmak üzere uzun vadeli güvenlik endişelerini belirlemeye yardımcı olacaktır. Ayrıca, KH-T'nin her MS klinik alt tipi üzerindeki etkisinin ayrı ayrı tespit edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları sağlamak için gereklidir. Bu nedenle ümit verici klinik öncesi bulguları güvenli, etkili klinik uygulamalara dönüştürmek ve MS'li hastalar için yeni tedavi seçenekleri sunabilmek için preklinik ve klinik temelli ortak çalışmaların desteklenmesi büyük önem arz etmektedir.<sup>2,11,17,79,80</sup>

## Önerilen Ek Okumalar

1. Canpolat M. Pediatrik Nöroloji Hastalarında Kök Hücre Uygulamaları. In, Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi (Kumandaş & Canpolat). Akademisyen Kitabevi, 2022. pp.719-746
2. Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre Multidisipliner Yaklaşım, (Editör; Canpolat M), Akademisyen Kitabevi, 2023.
3. Öz Dağdelen Z, Perk P, Canpolat M, Nöroimmunoloji Pratiğinde Kök Hücre Kullanımı. Canpolat Temel Pediatrik Nöroimmunoloji (Editör; Canpolat M), Akademisyen Kitabevi, 2025.

## KAYNAKLAR

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768.
2. Nawar AA, Farid AM, Wally R, Tharwat EK, Sameh A, Elkaramany Y, Asla MM, Kamel WA. Efficacy and safety of stem cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2024;14(1):12545. doi: 10.1038/s41598-024-62726-4.
3. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1084:145-174. doi: 10.1007/5584\_2018\_247.
4. Mavridi A, Bompou ME, Redmond A, Archontakis-Barakakis P, Vavougiou GD, Mitsikostas DD, Mavridis T. Current and Emerging Treatment Options in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Sclerosis*. 2024; 2(2):88-107. <https://doi.org/10.3390/sclerosis2020007>
5. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362.

6. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(3):391-401. doi: 10.1586/14737175.5.3.391.
7. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL; Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of National Multiple Sclerosis Society. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*. 2011;26(6):675-82. doi: 10.1177/0883073810395141.
8. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(3):278-293. doi: 10.1111/cei.13279.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024. Epub 2006 Aug 10.
10. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
11. Canpolat M. Pediatrik Nöroloji Hastalarında Kök Hücre Uygulamaları. In, Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi (Kumandaş& Canpolat). Akademisyen Kitabevi, 2022. pp.719-746
12. Üstün CA, Dinç GT. Kök Hücre Bilimlerinde Güncel Tanımlar. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.19-30)
13. Baran M, Kalkan KT. Kök Hücre Çeşitleri ve Kaynakları. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.47-56.
14. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. doi: 10.1080/14653240600855905.
15. Gönen ZB, Şahin NS. Klinik kullanım için mezenkimal kök hücrelerin hazırlanması. *Akd Tıp D* 2019; 5(2):169-75.
16. Türkmen D, Canpolat M. Kök Hücre Kaynaklı Eksozomlar ve Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kullanımı. Kök Hücre Bilimlerinde Güncel Tanımlar. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.395-409)
17. Besnek M, Canpolat M. Kök Hücre Tedavisinde: Geçmiş, Bugün ve Gelecek. Kök Hücre Bilimlerinde Güncel Tanımlar. In, Canpolat Çocuk Nörolojisi Pratiğinde Kök Hücre, Multidisipliner Yaklaşım (Editör: Canpolat M). Akademisyen Kitabevi, 2023. pp.377-395)
18. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, Tsompanakou A. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(8):631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944.
19. Rice CM, Kemp K, Wilkins A, Scolding NJ. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet*. 2013;382(9899):1204-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61810-3.
20. Christodoulou MV, Petkou E, Atzemoglou N, Gkorla E, Karamitrou A, Simos YV, Bellos S, Bekiari C, Kouklis P, Konitsiotis S, Vezyraki P, Peschos D, Tsamis KI. Cell replacement therapy with stem cells in multiple sclerosis, a systematic review. *Hum Cell*. 2024;37(1):9-53. doi: 10.1007/s13577-023-01006-1.
21. Rahim F, Arjmand B, Tirdad R, Saki Malehi A. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 24;2019(9):CD013049. doi: 10.1002/14651858.CD013049.pub2.
22. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA; International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis; International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis; International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140(11):2776-2796. doi: 10.1093/brain/aww154.
23. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/15612/0/kok-hucre-calismalari-genelgepdf.pdf>
24. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/consumers-biologics/important-patient-and-consumer-information-about-regenerative-medicine-therapies>
25. Patel AA, Samia P, Singhi P, Kirton A, Hegde A, Dale R, Idro R, Cross H, Tein I, Topaloglu H and Wilmshurst J. Position statement from the Advocacy Committee of the ICNA On StemCell Therapies in Autism Spectrum Disorders and Cerebral Palsy. *Journal of the International Child Neurology Association*, 2022;1 (1). <https://doi.org/10.17724/jicna.2023.196>

26. Sun JM, Kurtzberg J. Stem cell therapies in cerebral palsy and autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(5):503-510. doi: 10.1111/dmcn.14789.
27. Karussis D, Kassir I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(9):889-96. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.
28. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, Campbell C, Memon S, Nagle JW, Hakim FT, Gress RE, McFarland HF, Burt RK, Martin R. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med*. 2005;201(5):805-16. doi: 10.1084/jem.20041679.
29. Snowden JA. Rebooting autoimmunity with autologous HSCT. *Blood*. 2016;127(1):8-10. doi: 10.1182/blood-2015-11-678607. PMID: 26744435.
30. Burman J, Fransson M, Tötterman TH, Fagius J, Mangsbo SM, Loskog AS. T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology*. 2013;140(2):211-9. doi: 10.1111/imm.12129.
31. de Paula A Sousa A, Malmegrim KC, Panepucci RA, Brum DS, Barreira AA, Carlos Dos Santos A, Araújo AG, Covas DT, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, Simões BP, Nicholas R, Burt RK, Voltarelli JC, Muraro PA. Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(2):111-20. doi: 10.1042/CS20140095.
32. Dantuma E, Merchant S, Sugaya K. Stem cells for the treatment of neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(5):37. doi: 10.1186/scrt37.
33. Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, Du MQ, Luan SL, Altmann DR, Thompson AJ, Compston A, Scott MA, Miller DH, Chandran S. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):150-6. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.
34. Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):395-406. doi: 10.1038/nrn1908. PMID: 16760919.
35. Fossati V, Douvaras P. Generating induced pluripotent stem cells for multiple sclerosis therapy. *Regen Med*. 2014;9(6):709-11. doi: 10.2217/rme.14.63.
36. Hew M, O'Connor K, Edel MJ, Lucas MA. The Possible Future Roles for iPSC-Derived Therapy for Autoimmune Diseases. *J Clin Med*. 2015;4(6):1193-206. doi: 10.3390/jcm4061193.
37. Xie C, Liu YQ, Guan YT, Zhang GX. Induced Stem Cells as a Novel Multiple Sclerosis Therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11(4):313-20. doi: 10.2174/1574888x10666150302110013.
38. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):68-76. doi: 10.1007/s13311-012-0162-5.
39. Pandit AK, Prasad K, Seth T. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in progressive severe multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(4):459-63. doi: 10.4103/0972-2327.165482.
40. Currò D, Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. *Neurol Sci*. 2016;37(6):857-65. doi: 10.1007/s10072-016-2564-3.
41. Makarov SV, Rossiev VA, Mishchenko OV, Kozlov VA, Semagina OV, Alexandrova IY, Grishina GV, Minaev YL. [The role and place of high-dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases]. *Ter Arkh*. 2016;88(1):53-59. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688153-59.
42. Sormani MP, Muraro P. Updated views on autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(5):469-70. doi: 10.1586/14737175.2016.1158648.
43. Szczechowski L, Śmiłowski M, Helbig G, Krawczyk-Kuliś M, Kyrz-Krzemień S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for aggressive multiple sclerosis - whom, when and how. *Int J Neurosci*. 2016;126(10):867-71. doi: 10.3109/00207454.2015.1121388.
44. Boffa G, Inglese M, Mancardi GL. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2024;202:153-167. doi: 10.1016/B978-0-323-90242-7.00011-0. PMID: 39111906.
45. Nabizadeh F, Pirahesh K, Rafiei N, Afrashteh F, Ahmadabad MA, Zabeti A, Mirmosayyeb O. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol Ther*. 2022;11(4):1553-1569. doi: 10.1007/s40120-022-00389-x.

46. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, Badoglio M, Mancardi GL, De Luca G, Casanova B, Ouyang J, Bem-beeva R, Haas J, Bader P, Snowden J, Farge D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(8):1133-1137. doi: 10.1038/bmt.2017.40.
47. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40(3):479-487. doi: 10.1007/s10072-018-3670-1.
48. Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, Radaelli M, Bacigaluppi M, Furlan R, Andolfo A, Drago D, Magagnotti C, Scotti GM, Greco R, Vezzulli P, Ottoboni L, Bonopane M, Capiluppo D, Ruffini F, Belotti D, Cabiati B, Cesana S, Matera G, Leocani L, Martinelli V, Moiola L, Vago L, Panina-Bordignon P, Falini A, Ciceri F, Uglietti A, Sormani MP, Comi G, Battaglia MA, Rocca MA, Storelli L, Pagani E, Gaipa G, Martino G. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat Med.* 2023;29(1):75-85. doi: 10.1038/s41591-022-02097-3.
49. Boffa G, Signori A, Massacesi L, Mariottini A, Sbragia E, Cottone S, Amato MP, Gasperini C, Moiola L, Meletti S, Repice AM, Brescia Morra V, Salemi G, Patti F, Filippi M, De Luca G, Lus G, Zaffaroni M, Sola P, Conte A, Nistri R, Aguglia U, Granella F, Galgani S, Caniatti LM, Lugaresi A, Romano S, Iaffaldano P, Cocco E, Saccardi R, Angelucci E, Trojano M, Mancardi GL, Sormani MP, Inglese M; Italian BMT-MS Study Group and the Italian MS Register. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in People With Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2023;100(11):e11109-e11122. doi: 10.1212/WNL.000000000000206750.
50. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassir I, Bulte JW, Petrou P, Ben-Hur T, Abramsky O, Slavin S. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(10):1187-94. doi: 10.1001/archneurol.2010.248.
51. Freedman MS, Uccelli A. Neurorepair with mesenchymal stem cells: hope or hype? *Lancet Neurol.* 2012;11(2):123-5. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70001-7.
52. Llufríu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, Gabilondo I, Martínez-Heras E, Sola-Valls N, Arnaiz JA, Andreu EJ, Fernández B, Bullich S, Sánchez-Dalmau B, Graus F, Villoslada P, Saiz A. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014;9(12):e113936. doi: 10.1371/journal.pone.0113936.
53. Alanazi A, Alassiri M, Jawdat D, Almalik Y. Mesenchymal stem cell therapy: A review of clinical trials for multiple sclerosis. *Regen Ther.* 2022;21:201-209. doi: 10.1016/j.reth.2022.07.003. PMID:
54. Ghareghani M, Arneaud A, Rivest S. The evolution of mesenchymal stem cell-derived neural progenitor therapy for Multiple Sclerosis: from concept to clinic. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1428652. doi: 10.3389/fncel.2024.1428652.
55. Finkel Z, Esteban F, Rodriguez B, Fu T, Ai X, Cai L. Diversity of Adult Neural Stem and Progenitor Cells in Physiology and Disease. *Cells.* 2021;10(8):2045. doi: 10.3390/cells10082045.
56. Zhang C, Cao J, Li X, Xu H, Wang W, Wang L, Zhao X, Li W, Jiao J, Hu B, Zhou Q, Zhao T. Treatment of multiple sclerosis by transplantation of neural stem cells derived from induced pluripotent stem cells. *Sci China Life Sci.* 2016;59(9):950-7. doi: 10.1007/s11427-016-0114-9.
57. Wang X, Kimbrel EA, Ijichi K, Paul D, Lazorchak AS, Chu J, Kouris NA, Yavanian GJ, Lu SJ, Pachter JS, Crocker SJ, Lanza R, Xu RH. Human ESC-derived MSCs outperform bone marrow MSCs in the treatment of an EAE model of multiple sclerosis. *Stem Cell Reports.* 2014;3(1):115-30. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.020. Erratum in: *Stem Cell Reports.* 2021 Feb 9;16(2):370-371. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.01.004.
58. Aharonowiz M, Einstein O, Fainstein N, Lassmann H, Reubinoff B, Ben-Hur T. Neuroprotective effect of transplanted human embryonic stem cell-derived neural precursors in an animal model of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2008;3(9):e3145. doi: 10.1371/journal.pone.0003145.
59. Shroff G. Transplantation of Human Embryonic Stem Cells in Patients with Multiple Sclerosis and Lyme Disease. *Am J Case Rep.* 2016;17:944-949. doi: 10.12659/ajcr.899745.
60. Harris VK, Vyshkina T, Sadiq SA. Clinical safety of intrathecal administration of mesenchymal stromal cell-derived neural progenitors in multiple sclerosis. *Cytotherapy.* 2016;18(12):1476-1482. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.08.007.

61. Yamout B, Hourani R, Salti H, Barada W, El-Hajj T, Al-Kutoubi A, Herlopian A, Baz EK, Mahfouz R, Khalil-Hamdan R, Kreidieh NM, El-Sabban M, Bazarbachi A. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1-2):185-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.013.
62. Mohyeddin Bonab M, Yazdanbakhsh S, Lotfi J, Alimoghaddom K, Talebian F, Hooshmand F, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iran J Immunol.* 2007;4(1):50-7. PMID: 17652844.
63. Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N, Niemcryk S, Lindholm A, Roslund M, Piehl F, Montgomery S. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102420. doi: 10.1016/j.msard.2020.102420.
64. Kishk NA, Abokrysha NT, Gabr H. Possible induction of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like demyelinating illness by intrathecal mesenchymal stem cell injection. *J Clin Neurosci.* 2013;20(2):310-2. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.013.
65. Alderazi YJ, Coons SW, Chapman K. Catastrophic demyelinating encephalomyelitis after intrathecal and intravenous stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012;27(5):632-5. doi: 10.1177/0883073811422831.
66. Palacio PL, Pleet ML, Reátegui E, Magaña SM. Emerging role of extracellular vesicles in multiple sclerosis: From cellular surrogates to pathogenic mediators and beyond. *J Neuroimmunol.* 2023;377:578064. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578064.
67. Mrad MF, Saba ES, Nakib L, Khoury SJ. Exosomes From Subjects With Multiple Sclerosis Express EBV-Derived Proteins and Activate Monocyte-Derived Macrophages. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1004. doi: 10.1212/NXI.0000000000001004.
68. Kråkenes T, Sandvik CE, Ytterdal M, Gavasso S, Evjenth EC, Bø L, Kvistad CE. The Therapeutic Potential of Exosomes from Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10292. doi: 10.3390/ijms251910292.
69. Barabadi M, Paton MCB, Kumar N, Lim R, Payne NL. Stem Cell Derived Extracellular Vesicle Therapy for Multiple Sclerosis, A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med.* 2024;13(5):436-447. doi: 10.1093/stcltm/szae011.
70. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019;94(S1):S3-S9. doi: 10.1002/ajh.25418.
71. Rankin AW, Shah NN. CD19 CAR T cells for multiple sclerosis: Forging further into the new frontier. *Med.* 2024;5(6):482-484. doi: 10.1016/j.medj.2024.04.005.
72. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, Aigner M, Rothe T, Minopoulou I, Tur C, Knitza J, Kharboutli S, Kretschmann S, Vasova I, Spoerl S, Reimann H, Munoz L, Gerlach RG, Schäfer S, Grieshaber-Bouyer R, Korganow AS, Farge-Bancel D, Mougiakakos D, Bozec A, Winkler T, Krönke G, Mackensen A, Schett G. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917.
73. Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, Fehse B, Berger SC, Reinhardt S, Kuhle J, Badbaran A, Rathje K, Gagelmann N, Borie D, Seibel J, Ayuk F, Friese MA, Heesen C, Kröger N. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis. *Med.* 2024;5(6):550-558.e2. doi: 10.1016/j.medj.2024.03.002.
74. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, Greco R, Jessop H, Kazmi M, Kirgizov K, Labopin M, Mancardi G, Martin R, Moore J, Muraro PA, Rovira M, Sormani MP, Snowden JA; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
75. Zeng L, Yu G, Yang K, Xiang W, Li J, Chen H. Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Autoimmune Diseases (Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Inflammatory Bowel Disease, Multiple Sclerosis, and Ankylosing Spondylitis): A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Stem Cells Int.* 2022;2022:9463314. doi: 10.1155/2022/9463314.
76. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, Denton C, Hawkey C, Labopin M, Mancardi G, Martin R, Moore JJ, Passweg J, Peters C, Rabusin M, Rovira M, van Laar JM, Farge D; EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP); Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):770-90. doi: 10.1038/bmt.2011.185.
77. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(7):391-405. doi: 10.1038/nrneurol.2017.81.
78. Başar E, Demir GA. Multipl Sklerozda Kök Hücre Tedavisi. İn, Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2018, ( Editörler; Efendi S, Kuşcu DY). Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018. pp:130-31
79. Wu L, Lu J, Lan T, Zhang D, Xu H, Kang Z, Peng F, Wang J. Stem cell therapies: a new era in the treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2024;15:1389697. doi: 10.3389/fneur.2024.1389697.
80. Öz Dağdelen Z, Perk P, Canpolat M, Nöroimmunoloji Pratiğinde Kök Hücre Kullanımı. Canpolat Temel Pediatrik Nöroimmünoloji (Editör; Canpolat M), Akademisyen Kitabevi, 2025. pp:..

# BÖLÜM 15

## Pediyatrik Multipl Sklerozda Tedavi Yönetimi

Nur ÇALIŞKAN<sup>1</sup>  
Ünsal YILMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin, kronik, ilerleyici, relapslarla seyreden demiyelinizan nöroinflamatuvar bir hastalıdır. Sıklıkla 20-30 yaş arasındaki erişkinlerde görülmekte olup, vakaların yaklaşık %3-7'si 18 yaş altında başlar ki bu durum pedi-yatrik MS olarak tanımlanır. Adölesan dönemden önce başlangıç ise çok nadir olup pedi-yatrik MS'lerin sadece %20'si 10 yaştan önce tanı alır. Klinik, paraklinik ve laboratuvar özellikler başlangıç yaşına göre farklılık gösterebilmektedir.<sup>1-3</sup>

MS kronik ve progresif bir hastalık olduğu için sekel gelişimini önlemek veya geciktirebilmek için erken tanı ve uygun tedavi oldukça önemlidir. Tedavi bireyselleştirilmiş yaklaşımların uygulandığı, multidisipliner bir planlama ile yapılmalıdır.

Çocuklarda MS hemen her zaman ataklar şeklinde (relapsing-remitting) seyreder.<sup>4</sup> Primer progresif MS fenotipi çok nadirdir.<sup>5</sup> Çocukluk çağında ilerleyici süreçlerin varlığında öncelikle lökodistrofiler, metabolik ve mitokondriyal bozukluklar akla gelmelidir. Erişkinlere göre çocuklarda atak sıklığı ve şiddeti daha fazladır. Bununla birlikte ataklardan sonra tam düzelme daha sık, sekonder progresif faza geçme daha geç olmaktadır. Buna karşın hastalık erken yaşta başladığı için erişkin dönemde başlayanlara göre özürlülük daha erken yaşta gelişmektedir.<sup>6</sup> Bu nedenle tanının erken konulması ve uygun tedavi önemlidir. Çocuklarda görece az görülmesi ve randomize kontrollü çalışma yapılmasındaki güçlükler nedeniyle, tedavide kanıta dayalı veri oldukça sınırlıdır. Tedavi yönetimi daha çok erişkin verilerine, az sayıda kanıta dayalı verilere ve uzman deneyimlerine göre yapılmaktadır.<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, dr.nurcaliskan91@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4743-8862

<sup>2</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, drunsalyilmaz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7256-8557

destek sağlanması, hastaların yaşam kalitesini artırarak tedaviye uyumu destekler. Bu hastalarda spastisite için baklofen, tizanidin, botulinum toksini, ağrı kontrolü için nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, gabapentin, pregabalin, amitriptilin gibi ilaçların kullanımı gerekebilir. Ayrıca yorgunluk, depresyon ve anksiyete, mesane ve bağırsak disfonksiyonu varlığında diğer semptomatik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Motor fonksiyonları iyileştirmek, günlük yaşam aktivitelerini artırmak için fizik tedavi ve rehabilitasyon programları gerekebilir. Konuşma ve yutma güçlüğü olan hastalara konuşma ve dil terapisi önerilmelidir. Bilişsel sorunları olan hastalar için nöropsikolojik değerlendirme ve rehabilitasyon önemlidir. Bu hastaların izlemi çocuk nörologları, immünologlar, oftalmologlar, fizyoterapistler, çocuk psikiyatristleri ve diğer sağlık personellerinden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler.* 2009;15(5):627-631. doi:10.1177/1352458508101933
2. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(24):E2764-E2773. doi:10.1212/WNL.0000000000007647
3. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
4. Yılmaz Ü, Gücüyener K, Yavuz M, et al. Re-examining the characteristics of pediatric multiple sclerosis in the era of antibody-associated demyelinating syndromes. *Eur J Paediatr Neurol EJPEN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2022;41:8-18. doi:10.1016/j.ejpn.2022.08.006
5. Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K, et al. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(6):864-872. doi:10.1016/J.EJPN.2017.06.004
6. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-2613. doi:10.1056/NEJMOA067597
7. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(1):116-127. doi:10.1177/1352458511430704
8. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2019;1-12. doi:10.1111/dmcn.14212
9. Huppke P, Gärtner J. A practical guide to pediatric multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2010;41(4):157-162. doi:10.1055/s-0030-1267155
10. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-948. doi:10.1016/S1474-4422(14)70093-6
11. Wang CX, Greenberg BM. Pediatric Multiple Sclerosis: From Recognition to Practical Clinical Management. *Neurol Clin.* 2018;36(1):135-149. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.005
12. Tenenbaum SN. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(SUPPL.1):S21-S29. doi:10.1016/j.clineuro.2013.09.016
13. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol.* 2021;12:676095. doi:10.3389/fneur.2021.676095
14. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2024;1(1):CD011381. doi:10.1002/14651858.CD011381.pub3

15. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13(June). doi:10.3389/fneur.2022.824926
16. Ghezzi A, Amato MP, Edan G, et al. The introduction of new medications in pediatric multiple sclerosis: Open issues and challenges. *Mult Scler J*. 2021;27(3):479-482. doi:10.1177/1352458520930620
17. Hachonen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? *Mult Scler J*. 2021;27(13):1970-1976. doi:10.1177/1352458520937644
18. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung H-P. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol*. 2024;271(1):105-115. doi:10.1007/s00415-023-11969-8
19. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10422):183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3
20. Ghezzi A. Old and New Strategies in the Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis: A Personal View for a New Treatment Approach. *Neurol Ther*. 2024;13(4):949-963. doi:10.1007/s40120-024-00633-6
21. Henderson M, Horton DB, Bhise V, Pal G, Bushnell G, Dave C V. Initiation Patterns of Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis Among US Adults and Children, 2001 Through 2020. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):860-867. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2125
22. Moreau A, Kolitsi I, Kremer L, et al. Early use of high efficacy therapies in pediatric forms of relapsing-remitting multiple sclerosis: A real-life observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:104942. doi:10.1016/j.msard.2023.104942
23. Benallegue N, Rollet F, Wiertlewski S, et al. Highly Effective Therapies as First-Line Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2024;81(3):273-282. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5566
24. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020;88(1):42-55. doi:10.1002/ANA.25737
25. Spelman T, Simoneau G, Hyde R, et al. Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Registry-Based Study. *Neurology*. 2024;102(7):e208114. doi:10.1212/WNL.000000000000208114
26. Johnen A, Elpers C, Riepl E, et al. Early effective treatment may protect from cognitive decline in paediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(6):783-791. doi:10.1016/j.ejpn.2019.08.007
27. Abdel-Mannan OA, Manchoon C, Rossor T, et al. Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8(4). doi:10.1212/NXI.0000000000001008
28. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902. doi:10.1016/S1474-4422(07)70242-9
29. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1001-1011. doi:10.1016/S1474-4422(21)00364-1
30. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2022;5(9):e2230439. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.30439
31. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017-1027. doi:10.1056/NEJMOA1800149
32. Graille-Avy L, Boutiere C, Rigollet C, et al. Effect of Prior Treatment With Fingolimod on Early and Late Response to Rituximab/Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2024;11(3):e200231. doi:10.1212/NXI.000000000000200231
33. Caliendo D, Grassia MC, Carotenuto A, et al. Switching to ozanimod as a strategy to adjust fingolimod-related lymphopenia. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;81:105135. doi:10.1016/j.msard.2023.105135
34. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. 2020;267(1):100-105. doi:10.1007/s00415-019-09554-z
35. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):469-475. doi:10.1001/jamaneurol.2013.923
36. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol*. 2015;15:174. doi:10.1186/s12883-015-0433-y

37. Bibinoğlu Amirov C, Saltık S, Yalçınkaya C, et al. Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2023;43:1-5. doi:10.1016/j.ejpn.2023.01.011
38. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, Xu S. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2024;11(3):e200211. doi:10.1212/NXI.0000000000200211
39. Venet M, Lepine A, Maarouf A, et al. Control of disease activity with large extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab in highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30(2):261-265. doi:10.1177/13524585231223069
40. Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung H-P, Zettl UK. Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(5):289-306. doi:10.1038/s41582-022-00646-5
41. Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, et al. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol.* 2023;30(8):2144-2176. doi:10.1111/ene.15809

# BÖLÜM 16

## Pediatric Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Algoritması

Nur ÇALIŞKAN<sup>1</sup>  
Ünsal YILMAZ<sup>2</sup>

### TANI ALGORİTMASI

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemi' nin (MSS) birden fazla bölgesini tutan (multifokal), ataklarla seyreden (multifazik) ve başka bir hastalıkla açıklanamayan demiyelini-zan/inflamatuvar hastalıdır. Ataklar monofokal veya multifokal olabilir. Beyin ve spinal kordun herhangi bir yeri tutulabilir. Optik sinir tutulumu görme keskinliği ve renkli gör-me azalma (optik nörit); serebral tutulum, monoparezi, hemiparezi, duyuusal semp-tomlar ve epileptik nöbet (serebral sendromlar); beyin sapı tutulumu, serebellar ataksi, oftalmoparezi ve fasyal paralizi (beyin sapı sendromları); spinal kord tutulumu hemipa-rezi, monoparezi, idrar-gaita inkontinansı (miyelit) şeklinde klinik bulgu verir.

MS bir dışlama tanısı olup, kesin tanı için patognomonik bir biyobelirteç, klinik, elektrofizyolojik veya görüntüleme bulgusu yoktur. Bu nedenle tanı için çeşitli kli-nik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularından oluşan kriterler oluşturulmuştur. İlk kez 1965 yılında Schumacher GA ve arkadaşları tarafından oluşturulan kriterler, 1983 yılında Poser ve arkadaşları, 2001 yılında da McDonald WI ve arkadaşları tarafından yenilenmiştir.<sup>1-3</sup> 1990'lı yıllarda MS için spesifik ilaçların kullanıma girmeye başlama-sı, MRG yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla 2001 McDonald tanı kriterleri, 2005, 2011 ve 2017 yıllarında güncellenmiştir.<sup>4-6</sup>

2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı için, tipik klinik bulguların varlığında hem alanda hem de zamanda yayılım kriterlerinin karşılanması gereklidir. Alanda ya-yılım için MSS dört bölgeye (kortikal/jukstakortikal, periventriküler, infratentoriyal ve

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, dr.nurcaliskan91@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4743-8862

<sup>2</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nöroloji Kliniği, drunsalyilmaz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7256-8557

## KAYNAKLAR

1. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-568. doi:10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x
2. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-231. doi:10.1002/ana.410130302
3. McDonald WI, Compston a, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127.
4. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the " McDonald Criteria ." *Ann Neurol.* 2005;11:840-846. doi:10.1002/ana.206703
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
7. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented atECTRIMS Congress; September 18-20, 2024; Copenhagen, Denmark. Scientific Session 1: New diagnostic criteria. <https://ECTRIMS.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>.
8. Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain.* 2023;146(8):3431-3443. doi:10.1093/brain/awad073
9. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol.* 2021;12:676095. doi:10.3389/fneur.2021.676095
10. Hacohen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? *Mult Scler J.* 2021;27(13):1970-1976. doi:10.1177/1352458520937644
11. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2024;1(1):CD011381. doi:10.1002/14651858.CD011381.pub3

## BÖLÜM 17

# Multiple Skleroz Tedavisinde Potansiyel Komplikasyonlar ve Yönetimi

Esma ŞENGENCE<sup>1</sup>

Sema SALTIK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Pediyatrik MS tedavisinde kullanımı onaylanmış veya onaylanmamış, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulan pek çok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunların önemli bir kısmı interferon beta (IFN- $\beta$ ), glatiramerasetat (GA), teriflunamid, natalizumab, dimetil-fumarat (DMF), mitoksantron, fingolimod, okrelizumab, rituksimab (RTX), azotiopirin, alemtuzumab, kladribin, ofatumumab olarak sıralanabilir.<sup>1</sup> Bu bölümde çocukluk çağında daha yaygın kullanılan aşağıdaki ilaçlara ait görülebilecek komplikasyonlar ve yönetimi tartışılacak; daha sonra bu ilaçların yan etkileri açısından tedavi öncesi değerlendirilmesi ve izlemi ele alınacaktır.

Enjektabl kullanılan ilaçlar: IFN- $\beta$ , GA

Oral kullanılan ilaçlar: Teriflunamid, DMF, fingolimod,

İnfüzyon şeklinde kullanılan ilaçlar : Okrelizumab, RTX, natalizumab

### MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ VE İNFEKSİYONLAR

MS hastalığını kontrol altında tutabilmek için kullanılan immünomodülatör tedaviler latent patojenlerin yeniden aktivasyonuna, asemptomatik kronik enfeksiyonların şiddetlenmesine ve yeni enfeksiyon risklerinin artmasına neden olabilmektedir. MS tedavi kararını verirken her immünomodülatör tedavi ile ilişkili spesifik enfeksiyon riskleri değerlendirilmelidir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., dresmasengenc@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0003-4002-785X

<sup>2</sup> Prof. Dr., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., saltiksema@gmail.com,  
ORCID iD: 0000-0002-6749-5795

tırılabilir. Şiddetli reaksiyon varsa; infüzyon durdurularak semptomatik steroid ve anti-histaminik tedavi sonrası % 50 azaltılmış hızla yavaş infüzyon şeklinde tekrar başlanabilir. Ancak ciddi, hayati tehdit edici durumda tedavi durdurulur, destekleyici tedavi uygulanır ve tedavi verilmez. Ancak anafilaksi görülen bir olguda hızlı desensitizasyon yöntemi ile tedavinin başarıyla uygulandığı bildirilmektedir.<sup>58</sup>

Okrelizumabın diğer yan etkileri arasında depresyon, ekstremitelerde ağrı, diyare ve periferik ödem bulunur. Enfeksiyonlar komplikasyon olarak görülebileceğinden izleminde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, genitoüriner sistem cilt, enfeksiyonları, HSV ve VZV'nin neden olduğu enfeksiyonlar, HBV reaktivasyonu, PML riski artmıştır: Aktif HBV enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.<sup>14</sup>

Ocrelizumab ile malignite riskinin arttığı bildirilmektedir. Randomize çalışmalarda, ocrelizumab tedavisi alan hastaların %34'ünde infüzyon reaksiyonları, %1'inde ciddi enfeksiyonlar ve %0,5'inde neoplazmalar gözlemlenmiştir.<sup>59</sup>

Okrelizumab tedavisine başlamadan önce tetkik olarak; tam kan sayımı, geniş biyokimya, PA akciğer grafisi, hepatit serolojisi, anti-HIV, tbc için tarama, VZV IgG, lenfosit alt kümeleri istenir. İmmünoglobulin G (IgG), immünoglobulin A (IgA) ve immünoglobulin M (IgM)'nin kantitatif düzeylerine bakılmalı ve düşük immünoglobulin düzeyleri olan hastalar için ocrelizumab'a başlamadan önce immünoloji uzmanlarına danışılması önerilir. Hastalar, ocrelizumab tedavisine başlamadan en az dört hafta önce aşılanmalıdır.

### *Rituksimab*

RTX ile infüzyon reaksiyonları (örneğin, cilt kızarması, öksürük veya boğaz tahrişi) özellikle ilk dozda yaygındır. Öncesinde premedikasyon (okrelizumab gibi) önerilir. Diğer yan etkiler arasında, okrelizumaba benzer şekilde enfeksiyon, hepatit B'nin yeniden aktif hale gelmesi, hipogamaglobulinemi, nötropeni bulunur.<sup>60,61</sup> Hastalar ideal olarak RTX tedavisine başlamadan en az dört hafta önce gerekli tüm aşıları yaptırmalıdır.<sup>62</sup>

## KAYNAKLAR

1. Jasna Jančić, Blažo Nikolić, Nikola Ivančević et al. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients: Challenges and Opportunities. In: Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. Chapter 3.
2. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infect Dis 2018; 5:ofy174.
3. Winkelman A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2016; 12:217.

4. Plegridy (peginterferon beta-1a) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125499s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125499s028lbl.pdf) (Accessed on October 29, 2023).
5. Betaseron (interferon beta-1b) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/103471s5202lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103471s5202lbl.pdf) (Accessed on October 29, 2023).
6. Avonex (interferon beta-1a) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/103628s5269lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103628s5269lbl.pdf) (Accessed on October 29, 2023).
7. Rebif (interferon beta-1a) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/103780s5214lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103780s5214lbl.pdf) (Accessed on October 29, 2023).
8. Copaxone (glatiramer acetate) prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/020622s115lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020622s115lbl.pdf) (Accessed on October 29, 2023).
9. Teriflunomide prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202992s013s015lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202992s013s015lbl.pdf) (Accessed on October 27, 2023).
10. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:25-30.
11. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015; 72:31.
12. Gross CM, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod. *Neurology* 2012; 79:2006.
13. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1190.
14. Ocrevus (ocrelizumab) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf) (Accessed on August 05, 2022).
15. Jeffrey D.R.(2013). Recent advances in treating multiple sclerosis: efficacy, risks and place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 4(1) 45-51.
16. Moiola, L., Barcella, V., Benatti, S., Capobianco, M., Capra, R., Cinque, P., Comi, G., Fasolo, M. M., Franzetti, F., Galli, M., Gerevini, S., Meroni, L., Origoni, M., Prosperini, L., Puoti, M., Scarpazza, C., Tortorella, C., Zaffaroni, M., & Riva, A. (2021) The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(3), 331-346
17. Aygen, B., Demir, A. M., Gümüş, M., Karabay, O., Kaymakoğlu, S., Köksal, A. Ş., Köksal, İ., Örmeci, N., & Tabak, F. (2018). Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 29(3), 259-269. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18263>
18. oomba, R., & Liang, T. J. (2017). Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 152(6), 1297-1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>.
19. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara, 2019. ISBN: 978-975-590-717-8.
20. Sağlık Bakanlığı. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi, Ankara, 2016.
21. Mulero, P., Caminero, A. B., Neri Crespo, M. J., Fernández-Herranz, R., & Téllez Lara, N. (2012). Latent tuberculosis seems not to reactivate in multiple sclerosis patients on natalizumab. *Journal of Neuroimmunology*, 243(1-2), 103-105. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.009>
22. Liao, T. L., Lin, C. H., Chen, Y. M., Chang, C. L., Chen, H. H., & Chen, D. Y. (2016). Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*, 11(4), e0153217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153217>
23. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, et al. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics* 2022; 19:753.
24. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9:425.)
25. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019; 9:109.

26. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80:1430.
27. Miskin DP, Ngo LH, Koralnik IJ. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3:386.
28. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 123:357.
29. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117.
30. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76:802.
31. Tysabri (natalizumab): PML incidence in patients receiving Tysabri. <https://medinfo.biogen.com/medinfo> (Accessed on June 10, 2020).
32. Wijnburg MT, Witte BI, Vennegoor A, et al. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:1138.
33. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144.
34. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77:1061.
35. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*. 2011;26(6):675. Epub 2011 Apr 25.
36. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(8):1697. Epub 2017 May 10.)
37. Quddusi S, Browne P, Toivola B, Hirsch IB. Cushing syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. *Arch Intern Med*. 1998;158(3):294. )
38. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;14(4):911. )
39. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319. Epub 2007 Jun 14. )
40. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci* 2016; 54:2.
41. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:817.
42. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
43. Van Haren K, Waubant E. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *J Pediatr* 2013; 163:631.)
44. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004; 62:628.)
45. Kavanagh D, McGlasson S, Jury A, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature. *Blood* 2016; 128:2824.
46. Yüceyar N, Tiftikçioğlu İ, Turgut N , Gümüş H. Relapsing Remitting Multipl Sklerozda 1. Basamak Enjektabl İmmünomodülatör İlaçlar ve Tedavi Optimizasyonu. Efendi H, Kuşçu DY, editör. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2018. Galenos Yayınevi, İstanbul; 2018. p 56-69.
47. Real M, Barnhill MS, Higley C, et al. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf* 2019; 42:365.
48. 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.
49. Nieuwkoop DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372:1474.
49. Tecfidera (dimethyl fumarate) prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatf-da\\_docs/label/2023/204063s032lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatf-da_docs/label/2023/204063s032lbl.pdf) (Accessed on January 09, 2024).

50. Muñoz MA, Kulick CG, Kortepeter CM, et al. Liver injury associated with dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2017; :1352458516688351.
51. Xu Z, Zhang F, Sun F, ve diğerleri. Multipl skleroz için dimetil fumarat. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 2015; :CD011076.
52. Tascenso ODT (fingolimod) orally disintegrating tablets; labeling-package insert. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214962s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214962s000lbl.pdf) (Accessed on January 03, 2023).
53. Gilenya (fingolimod) capsules; labeling-package insert. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/022527s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022527s042lbl.pdf) (Accessed on July 25, 2024).no abstract available.)
54. Bianco, A., Patanella, A. K., Nociti, V., De Fino, C., Lucchini, M., Savio, F. L., Rossini, P. M., & Mirabella, M. (2016). Severe dyspnoea with alteration of the diffusion capacity of the lung associated with fingolimod treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, 11-13. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.005>
55. Sriwastava S, Chaudhary D, Srivastava S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and sphingosine 1-phosphate receptor modulators used in multiple sclerosis: an updated review of literature. *J Neurol* 2022; 269:1678.
56. Tysabri (natalizumab) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125104s973s975lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125104s973s975lbl.pdf) (Accessed on December 21, 2021).
57. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6:431.
58. Hatice B G Karaaslan , Sezin Aydemir, Ceren B Amirov et al. Successful Rapid Desensitization of a Pediatric Multiple Sclerosis Patient with Anaphylaxis to Ocrelizumab. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 Nov-Dec;25(6):1210-1213.
59. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221.
60. Claverie R, Perriguet M, Rico A, et al. Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis: Time to Rethink Dosing? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10.
61. Sustained Low Relapse Rate With Highly Variable B-Cell Repopulation Dynamics With Extended Rituximab Dosing Intervals in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024; 11:e200252.
62. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79:950.

# BÖLÜM 18

## Multiple Skleroz ve Aşılar

Pınar Saka ÜMİT<sup>1</sup>

İsmail SOLMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

İmmünoterapideki ilerlemeler ve patofizyolojik temelde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, merkezi sinir sisteminin (MSS), periferik sinir sisteminin (PSS), kas sisteminin ve nöromüsküler bileşkenin nöroimmünolojik hastalıklarının yönetimini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Ancak bu immünoterapileri alan hastalar, latent patojenlerin re-aktivasyonu, asemptomatik kronik enfeksiyonların kötüleşmesi, de novo enfeksiyonlara yakalanma ve yaygın enfeksiyonların daha şiddetli seyretme riskini taşımaktadır.<sup>1</sup> Bu nedenle, nöroimmünolojik hastalıklar için immünoterapi gören kişilerde etkili enfeksiyon profilaksisi kritik öneme sahiptir.<sup>2</sup> Bireyselleştirilmiş tedavi ile, etkinlik ve yan etkiler arasında denge kurmalı, riskleri en aza indirmek için bir dizi önleyici strateji planlanmalıdır. Aşılar, çocukluk çağı enfeksiyon hastalıklarının yükünü azaltmak ve ölüm oranını düşürmek için en uygun yaklaşımlardan biridir. Multiple Skleroz (MS) genç yetişkinlerin hastalığıdır ve MS'li hastaların küçük bir kısmı çocuktur. MS'li çocuk hastalarla ilgili aşı önerileri, bu hasta grubunun enfeksiyonlara karşı duyarlı olabileceği düşünüldüğünde çok önemlidir. MS'li bir çocuk/ergen için geçerli olan tüm aşılar (meningokok aşıları, HPV aşısı, kombine tetanoz, difteri, aselüler boğmaca vs.) yerel bağışıklama programlarına göre sağlanmalıdır. Hastalık modifiye edici tedavi alan veya almayan tüm MS'li çocuklar için aşılanmanın yararı potansiyel risklerinden çok daha fazla olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. MS, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB) veya miyelin oligodentrositglikoprotein antikor ilişkili hastalık

<sup>1</sup> Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, drpinarsaka@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3871-6675,

<sup>2</sup> Ankara Etik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, isolmaz68@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7943-9611

Tablo 3. Hastalık Modifiye edici ilaçlar alan MS hastalarında önerilen aşılar <sup>8</sup>- Devamı

|                   |                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                   |                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Herpes zoster     | İnaktive (rekombinant)                                              | 2-6 ay arayla 2 IM doz                                                                                                                                                                        | CLAD, ALZ, S1 P modölatörü, NTZ ve anti CD20 ilaçları ile tedavi ediliyorsa 18 yaş üstü hastalarda düşünün        | 18 yaşından itibaren                                                            |
| Hepatitis B virus | İnaktive (rekombinant)                                              | Normal aşılar 0,1,6. aylarda 3 IM dozu<br>Geliştirilmiş bağışıklık aşıları Yüksek yük (40mcg) veya adjuvanlı (AS03) için 4 IM doz (0,1,2,6 12 ay) Adjuvanlı (CpG 1018) için 2 IM doz (0,1 ay) | Yüksek riskli sero-negatif hastalarda, özellikle anti-CD20 tedavileri ile tedavi ediliyorsa göz önünde bulundurun | Tüm kız ve erkek çocuklarının aşılarının tam olması sağlanmalı                  |
| COVID-19 aşısı    | mRNA<br>Adenoviral vektör İnaktive edilmiş (rekombinant adyuvanted) | İlk aşılama bir veya iki dozlu şema ile, daha sonra ek rapel doz                                                                                                                              | Tüm MS hastaları için önerilir.                                                                                   | mRNA aşıları, 6 aylıktan itibaren, mevcut/gelecekteki immun-supresyon durumunda |

## KAYNAKLAR

1. Levin SN, Kaplan TB. Infectious Complications of Novel Multiple Sclerosis Therapies. Curr Infect Dis Rep. Şubat 2017;19(2):7.
2. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. Mart 2012;8(3):143-51.
3. Amin M, Hersh CM. Updates and Advances in Multiple Sclerosis Neurotherapeutics. Neurodegener Dis Manag. Şubat 2023;13(1):47-70.
4. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. Nat Rev Drug Discov. Mart 2021;20(3):179-99.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, vd. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 Ocak 2017;376(3):221-34.
6. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, vd. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. Neurology [Internet]. 06 Ekim 2020 [a.yer 17 Aralık 2024];95(14). Erişim adresi: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000010380>
7. Jaber A, Patel M, Sylvester A, Yarussi M, Kalina JT, Mendoza JP, vd. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis Treated with Dimethyl Fumarate, Diroximel Fumarate, Natalizumab, Ocrelizumab, or Interferon Beta Therapy. Neurol Ther. Nisan 2023;12(2):687-700.
8. Otero-Romero S, Lebrun-Frényay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farex M, vd.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. Mult Scler. Temmuz 2023;29(8):904-25.

9. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, vd. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. Ocak 2010;62(1):64-74.
10. Kornek B, Leutmezer F, Rommer PS, Koblishke M, Schneider L, Haslacher H, vd. B Cell Depletion and SARS-CoV-2 Vaccine Responses in Neuroimmunologic Patients. *Annals of Neurology*. Mart 2022;91(3):342-52.
11. Achtnichts L, Jakopp B, Oberle M, Nedeltchev K, Fux CA, Sellner J, vd. Humoral Immune Response after the Third SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in CD20 Depleted People with Multiple Sclerosis. *Vaccines*. 11 Aralık 2021;9(12):1470.
12. Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, Goel RR, Mathew D, Lenzi K, vd. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med*. Kasım 2021;27(11):1990-2001.
13. Coles AJ. Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. Ocak 2013;10(1):29-33.
14. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DAS, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 03 Eylül 2013;81(10):872-6.
15. Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs*. Mart 2024;84(3):285-304.
16. Faissner S, Heitmann N, Plaza-Sirvent C, Trendelenburg P, Ceylan U, Motte J, vd. Immune response in ofatumumab treated multiple sclerosis patients after SARS-CoV-2 vaccination. *Front Immunol*. 31 Ağustos 2022;13:980526.
17. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics*. Nisan 2022;19(3):753-73.
18. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenichutsky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, vd. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 06 Ağustos 2013;81(6):552-8.
19. Van Sleen Y, Van Der Geest KSM, Huckriede ALW, Van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol*. Eylül 2023;19(9):560-75.
20. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, vd. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care & Research*. Mart 2023;75(3):449-64.
21. Schmierer K, Wiendl H, Oreja-Guevara C, Centonze D, Chudecka A, Roy S, vd. Varicella zoster virus and influenza vaccine antibody titres in patients from MAGNIFY-MS who were treated with cladribine tablets for highly active relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. Kasım 2022;28(13):2151-3.
22. Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, Hecker M, Schweiger B, Reisinger EC, vd. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther*. Şubat 2019;25(2):245-54.
23. Vågberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurological Research*. Eylül 2012;34(7):730-3.
24. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. Haziran 2014;341(1-2):22-7.
25. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, Carmisciano L, Laroni A, Lapucci C, vd. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *eBioMedicine*. Ekim 2021;72:103581.
26. Bsteh G, Hegen H, Traxler G, Krajnc N, Leutmezer F, Di Pauli F, vd. Comparing humoral immune response to SARS-CoV2 vaccines in people with multiple sclerosis and healthy controls: An Austrian prospective multicenter cohort study. *Euro J of Neurology*. Mayıs 2022;29(5):1538-44.
27. Paybast S, Sahraian MA, Nahayati MA, Habibi MA, Shahmohammadi S, Navardi S. Investigation of the safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccination in patients with relapse-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series and review of the literature. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Eylül 2023;77:104793.
28. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, vd. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Annals of Neurology*. Mayıs 2020;87(5):688-99.

29. S. G, S. L, C. Z, A. N, M. F, L. M. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod or ocrelizumab: an initial real-life experience. *J Neurol*. Ocak 2022;269(1):39-43.
30. Mehling M, Hilbert P, Fritz S, Durovic B, Eichin D, Gasser O, vd. Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*. Şubat 2011;69(2):408-13.
31. Boulton C, Meiser K, David OJ, Schmouder R. Pharmacodynamic Effects of Steady-State Fingolimod on Antibody Response in Healthy Volunteers: A 4-Week, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study. *The Journal of Clinical Pharma*. Aralık 2012;52(12):1879-90.
32. Hilpert J, Beekman JM, Schwenke S, Kowal K, Bauer D, Lampe J, vd. Biological response genes after single dose administration of interferon  $\beta$ -1b to healthy male volunteers. *Journal of Neuroimmunology*. Ağustos 2008;199(1-2):115-25.
33. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen Å, Lartey SL, Vedeler CA, vd. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Euro J of Neurology*. Mart 2018;25(3):527-34.
34. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler*. Temmuz 2014;20(8):1074-80.
35. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology*. 27 Aralık 2005;65(12):1964-6.
36. Mehling M, Fritz S, Hafner P, Eichin D, Yonekawa T, Klimkait T, vd. Preserved Antigen-Specific Immune Response in Patients with Multiple Sclerosis Responding to IFN $\beta$ -Therapy. Oreja-Guevara C, editör. *PLoS ONE*. 05 Kasım 2013;8(11):e78532.
37. Von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, vd. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Ocak 2018;5(1):e409.
38. Solmaz I, Anlar B. Immunization in multiple sclerosis and other childhood immune-mediated disorders of the central nervous system: A review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*. Temmuz 2021;33:125-34.
39. Golli T, Kastrin A, Pokorn M, Renner-Primec Z. Immunosuppression and immunization: Vaccination in pediatric patients with neuromuscular diseases treated with steroids or immune-modulating drugs. *European Journal of Paediatric Neurology*. Kasım 2021;35:158-64.
40. John Looney R, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. Mart 2006;19(1):3-25.
41. Cardenas-Brown C, Lucas RD, Buttery J, Britton PN, Wood N, Singh-Grewal D, vd. Live vaccines following intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease: Are we vaccinating appropriately? *J Paediatrics Child Health*. Kasım 2023;59(11):1217-22.

## BÖLÜM 19

# Multiple Skleroz Morbilite Nedenleri ve Yönetimi

Ezgi ÇAĞLAR<sup>1</sup>  
Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), inflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve nöronal kayıp ile merkezi sinir sistemini etkileyen kronik inflamatuvar demiyelinizan otoimmün bir hastalıktır. Merkezi sinir sistemi (MSS)'deki miyelinli aksonlar hem miyelin hem de aksonlarda farklı derecelerde hasara neden olabilen MS ataklarının hedefidir.<sup>1</sup> Bu ataklarla birlikte hastalığın sürecinde hastalarda ek semptomlar görülmektedir. Bu bölümde bu ek sorunlar anlatılacaktır.

### YORGUNLUK

Yorgunluk, hasta ya da bakım veren kişi tarafından "hastanın gün içerisinde olağan/istenen aktiviteyi engelleyecek şekilde algılanan önemli fiziksel ve/veya zihinsel enerji eksikliği"dir.<sup>2</sup> Yorgunluk yakınması iç hastalıkları, nöroloji ve psikiyatri gibi birçok kliniğin hastalıklarına eşlik edebilir. Genel olarak hastaların %20'si yorgunluktan şikayetçidir. Kronik enfeksiyonlar, kanser veya otoimmün hastalıklar gibi bağışıklık sisteminin bozukluğunu içeren hastalıklarda bu oran %50'ye kadar çıkmakla birlikte MS'li hastalarda prevalansı %80'dir.<sup>3</sup>

MS'te yorgunluk Mills ve Young tarafından 2007 yılında "kendiliğinden ya da zihinsel/fiziksel aktivite ile oluşan, sıcak/nemli hava, akut enfeksiyon ve gıda alımıyla ortaya çıkan geri dönüşümlü, azalmış motivasyon ve dinlenme isteğiyle birlikte

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., ezgicaglar@mersin.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6184-0917

<sup>2</sup> Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., m\_it\_m82@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1815-7981

sosyal olarak geri çekilmesine neden olmaktadır. Diyet ve egzersiz üzerinde önemle durulmalıdır. Hacim genişletici ilaçlar, dışkı yumuşatıcılar, laksatifler kullanılabilir. Nardiren kolostomi gerekir.<sup>46,48</sup>

## CİNSEL BOZUKLUKLAR

MS hastalığına sahip erkeklerin %50-90'ının, kadınların %40-80'inin yaşamları boyunca MS'e bağlı bir çeşit cinsel bozukluk yaşayacağı tahmin edilmektedir. Hastalığın erken evresinde başlayabileceği gibi hastalık seyri sırasında da görülebilir. Etiyolojisi halen tartışma konusudur. İlerleyen fiziksel engellilik, psikolojik unsurlar ve ilaçların potansiyel yan etkileri gibi faktörlerin cinsel bozukluk prevalansına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Erkek hastaların %84'ünde libidoda azalma, erektil disfonksiyon ya da prematür ejakulasyon yakınmalarından biri bulunur. Psikolojik durumla da ilgili olabilir. Erkeklerde sertleşme sorunları siktir. Tedavide sildenafilin etkili olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda, sildenafilin etkili olduğuna ilişkin veri elde edilememiştir. Androjen hormon tedavisi (metil testosteron) ile östrojen kombinasyonu cinsel isteksizlikte kullanılabilir.<sup>46,48</sup>

## KAYNAKLAR

1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine* (Baltimore). 2024;23;103(8):e37297.
2. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol*. 2021; Dec 2;21(1):468
3. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, Lutterotti A, Müller A, Stephan KE. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642-651. doi: 10.1136/jnnp-2018-320050. Epub 2019 Jan 25.
4. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*. 2008 Jan;101(1):49-60. doi: 10.1093/qjmed/hcm122. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18194977.
5. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Jun;18(6):26. doi: 10.1007/s11940-016-0411-8. PMID: 27087457; PMCID: PMC4834309.
6. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022. PMID: 2803071.
7. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):198-202. doi: 10.1191/1352458505ms1148oa. PMID: 15794395.
8. Penner I, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(12):1509-1517. doi:10.1177/1352458509348519
9. Hasanpour Dehkordi A. Influence of yoga and aerobics exercise on fatigue, pain and psychosocial status in patients with multiple sclerosis: a randomized trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016 Nov;56(11):1417-1422. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26223004.
10. Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:199-212. doi: 10.1016/j.

- msard.2019.01.006. Epub 2019 Jan 3. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jul;32:139-140. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.027. PMID: 30623859.
11. Pommerich UM, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:282-291. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.017. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30170268.
  12. Chalah MA, Ayache SS. Cognitive behavioral therapies and multiple sclerosis fatigue: A review of literature. *J Clin Neurosci*. 2018;52:1-
  13. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, Eichau-Madueño S, Romero-Imbroda J, Vidal-Jordana Á, Pérez-Miralles F. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021 Dec;42(12):5183-5193. doi: 10.1007/s10072-021-05165-7. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33796947; PMCID: PMC8642331.
  14. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023 Jul 19;13(1):264. doi: 10.1038/s41398-023-02555-7. PMID: 37468462; PMCID: PMC10356956.
  15. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:568-578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28890199.
  16. Amato MP, Morra VB, Falautano M, Ghezzi A, Goretti B, Patti F, Riccardi A, Mattioli F. Cognitive assessment in multiple sclerosis-an Italian consensus. *Neurol Sci*. 2018 Aug;39(8):1317-1324. doi: 10.1007/s10072-018-3427-x. Epub 2018 May 15. Erratum in: *Neurol Sci*. 2019 May;40(5):1097. doi: 10.1007/s10072-019-03852-0. PMID: 29766386.
  17. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, Moiola L, Falautano M, De Caro MF, Lopez M, Patti F, Vecchio R, Pozzilli C, Bianchi V, Roscio M, Comi G, Trojano M; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008 May 13;70(20):1891-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000312276.23177.fa. PMID: 18474844.
  18. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 2012 Jun;24(3):218-26. doi: 10.3275/7800. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21691143.
  19. Va Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206827; PMCID: PMC5405816.
  20. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680. doi: 10.1177/1352458518803785. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30303036; PMCID: PMC6238181.
  21. Efendi, H., & Kuşcu, D. Y. (2018). Multipl skleroz tanı ve tedavi rehberi. *Galenos Yayınevi, İstanbul*.
  22. Jellinger KA. Depression and anxiety in multiple sclerosis. Review of a fatal combination. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024 Aug;131(8):847-869. doi: 10.1007/s00702-024-02792-0. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38869643.
  23. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018 Feb;32(2):117-133. doi: 10.1007/s40263-018-0489-5. PMID: 29417493.
  24. Briones-Buixassa L, Montañés-Masias B, Milà-Villaroel R, Arrufat FX, Aragonès JM, Norton S, Bort-Roig J, Moss-Morris R (2023) The bidirectional effect of stress and functionality in multiple sclerosis and the interaction role of anxiety, coping and social support. *J Psychosom Res* 170:111375 Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Freseigna D
  25. Nick ST, Roberts C, Billioudaux S, Davis DE, Zamanifekri B, Sahraian MA, Alekseeva N, Munjam-palli S, Roberts J, Minagar A. Multiple sclerosis and pain. *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):829-41. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000082. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22909889.
  26. Shkodina AD, Bardhan M, Chopra H, Anyagwa OE, Pinchuk VA, Hryn KV, Kryvchun AM, Boiko DI,

- Suresh V, Verma A, Delva MY. Pharmacological and Non-pharmacological Approaches for the Management of Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2024 Mar;38(3):205-224. doi: 10.1007/s40263-024-01072-5. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38421578.
27. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand*. 1982;65:182-9.
  28. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019;20:20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0969-0>
  29. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:572-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.180>
  30. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019 Feb 19;20(1):20. doi: 10.1186/s10194-019-0969-0. PMID: 30782116; PMCID: PMC6734488.
  31. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Ból w przebiegu stwardnienia rozsianego [Pain in the course of multiple sclerosis]. *Neurol Neurochir Pol*. 2002 Mar-Apr;36(2):275-84. Polish. PMID: 12046504.
  32. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Ból w przebiegu stwardnienia rozsianego [Pain in the course of multiple sclerosis]. *Neurol Neurochir Pol*. 2002 Mar-Apr;36(2):275-84. Polish. PMID: 12046504.
  33. Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2010 Jul 9;70(10):1245-54. doi: 10.2165/11537930-000000000-00000. PMID: 20568832.
  34. Osterberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis - sensory abnormalities. *Eur J Pain*. 2010 Jan;14(1):104-10. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.03.003. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19359204.
  35. Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 May 4;12:14. doi: 10.5334/tohm.671. PMID: 35601204; PMCID: PMC9075048.
  36. Sünter G, Kilinç Ö, Berk A, Akçabey S, Saldüz E, Öztürkçü H, Günel Dİ, Agan K. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease in Multiple Sclerosis Patients with Spinal Cord Lesions. *Noro Psikiyatr Ars*. 2019 Mar 28;57(4):299-302. doi: 10.29399/npa.23351. PMID: 33354122; PMCID: PMC7735149.
  37. Li Y, Munger KL, Batool-Anwar S, De Vito K, Ascherio A, Gao X. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology*. 2012 May 8;78(19):1500-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c5b. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22539566; PMCID: PMC3345617.
  38. Aljarallah S, Alkhawajah N, Aldosari O, Alhugbani M, Alqifari F, Alkhuwaitir B, Aldawood A, Alshenawy O, BaHammam AS. Restless leg syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Front Neurol*. 2023 Jun 19;14:1194212. doi: 10.3389/fneur.2023.1194212. PMID: 37404942; PMCID: PMC10315471.
  39. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Feb;254(2):133-45. doi: 10.1007/s00415-006-0296-7. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17318714; PMCID: PMC1915650.
  40. Pourmohammadi A, Riahi R, Hosseini SM, Adibi I. Pharmacological treatment of tremor in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Apr;60:103722. doi: 10.1016/j.msard.2022.103722. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35339007.
  41. Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, Foti C. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 Nov;97(11):793-807. doi: 10.1097/PHM.0000000000000970. PMID: 29794531.
  42. Guillermo Izquierdo (2017) Multiple Sclerosis Symptoms and Spasticity Management: New Data, Neurodegenerative Disease Management, 7:sup6, 7-11, DOI:10.2217/nmt-2017-0034
  43. Hughes C, Howard IM. Spasticity management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Nov;24(4):593-604. doi: 10.1016/j.pmr.2013.07.003. PMID: 24314678.
  44. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2014 Mar;129(3):154-62. doi:10.1111/ane.12202. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24256407.
  45. Vecchio M, Chiaramonte R, Di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Jun;58(3):387-396. doi: 10.23736/S1973-9087.22.07217-3. Epub 2022 Feb 1.

46. Bir LS. Multipl sklerozda belirtilere yönelik sağıaltım. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel (Multiple Skleroz Özel Sayısı). 2020. p.94-100.
47. Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013 Nov;24(4):673-86. doi: 10.1016/j.pmr.2013.06.004. Epub 2013 Aug 27. PMID: 24314685.
48. Tota V, Briganti G, Ris L. Algorithms for the first-line management of bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: Present and future. Mult Scler Relat Disord. 2024 Nov;91:105884.

## BÖLÜM 20

# Multipl Sklerozda Prognoz ve Mortalite

Meryem HİLAL ALTAŞ<sup>1</sup>  
Nesrin CEYLAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin kronik, immün sistem aracılı hastalığıdır. Pediatrik başlangıçlı multipl skleroz, uzun vadede hastanın prognozu üzerinde fiziksel ve bilişsel önemli etkiye sahip nadir bir nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıktır. Tüm MS hastalarının çok düşük bir yüzdesi 18 yaşından önce tanı almaktadır. Hastaların %3-5'inde hastalık 18 yaşın altında ve %2'sinden azında ise 10 yaş altında başlamaktadır.<sup>1,2</sup> MS tanısı alan hasta sayısının giderek artması, ciddi ekonomik yük nedeniyle önemli bir sağlık hizmeti zorluğu teşkil etmektedir. Son 20 yılda, giderek artan sayıda hastalığı değiştiren tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ve tedavi stratejilerindeki iyileştirmeler hastalığın uzun dönem etkilerini azaltmıştır. Ancak, disabilitenin ilerlemesini etkili bir biçimde önlemek ve iyileştirmek, büyük ölçüde karşılanmamış ihtiyaçlar olmaya devam etmektedir. Son araştırmalardaki en kayda değer ilerlemelerden biri, hastalığın klinik seyrine ve altta yatan patojenik süreçlere dair bilginin artmasıdır. Farklı klinik belirtileri belirli patogenetik mekanizmalarla ilişkilendirmek ve buna bağlı olarak belirli tedavi modaliteleri geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu zorlukların ele alınması, hastalığın kişiselleştirilmiş bir fenotiplenmesine ve buna uygun bir farmakolojik yaklaşıma, bu da özürüllük artışının önlenmesine olanak tanıyacaktır.<sup>3</sup>

### PROGNOZ

Pediatrik başlangıçlı MS'in patofizyolojisi yetişkin hasta grubuyla benzer olsa da prognozu, yetişkin başlangıçlı MS hastalarından farklıdır. Nadir de görülse pediatrik baş-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, dr.hilalaltas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3177-7018

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, drnesrinceylan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5844-1261

Sonuç olarak, multiple skleroz hastalarının genel sağkalım sürelerinin MS'li olmayan akranlarına kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup>

## KAYNAKLAR

1. Carotenuto A, Di Monaco C, Papetti L, et al. Pediatric-onset Multiple Sclerosis treatment: a multi-centre observational study comparing natalizumab with fingolimod. *J Neurol*. 2024;271(10):6773-6781.
2. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(1):45-59.
3. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:100977. Published 2024 Aug 22.
4. Baroncini D, Simone M, Iaffaldano P, Brescia Morra V, Lanzillo R, Filippi M, et al. Risk of persistent disability in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):726-735.
5. Yan K, Balijepalli C, Desai K, Gullapalli L, Druyts E. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102260.
6. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol*. 2014; 21(3): 441-446.
7. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci*. 2004; 25 Suppl 4: S326-S335.
8. Brola W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(6):508-517.
9. Bartels F, Nobis K, Cooper G, Wendel E, Cleaveland R, Bajer-Kornek B, et al. Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Mult Scler*. 2019;25(7):927-936.
10. Wallach AJ, Waltz M, Casper TC, Aaen G, Belman A, Benson L, et al. Cognitive processing speed in pediatric-onset multiple sclerosis: Baseline characteristics of impairment and prediction of decline. *Mult Scler*. 2020;26(14):1938-1947.
11. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 27.
12. Benson LA, Healy BC, Gorman MP, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3(2): 186-193.
13. Renoux C, Vukusic S, Confavreux C, et al. Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007; 356(25): 2603-2613.
14. Miller D, Leary S. Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2007; 6(10): 903-912.
15. Galardi MM, Gaudio C, Ahmadi S, et al. Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children (Basel)*. 2019; 6(6).
16. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. KIDMUS Study Group. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004; 144(2): 246-252.
17. Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Adv Pediatr*. 2019;66:209-229.
18. Till C, Noguera A, Verhey LH, et al. Cognitive and Behavioral Functioning in Childhood Acquired Demyelinating Syndromes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016; 22(10): 1050-1060.
19. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*. 2005; 64(5): 891-894.
20. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology*. 2014; 83(16): 1432-1438.
21. Cardoso M, Olmo NR, Fragoso YD. Systematic Review of Cognitive Dysfunction in Pediatric and Juvenile Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2015; 53(4): 287-292.

22. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Pediatric multiple sclerosis: developments in timely diagnosis and prognostication. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(5):393-403.
23. Van der Vuurst de Vries RM, Wong YYM, Mescheriakova JY, et al. High neurofilament levels are associated with clinically definite multiple sclerosis in children and adults with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2019;25(7):958-967.
24. Smyrke N, Dunn N, Murley C, Mason D. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(3):360-370.
25. Sumelahti ML, Verkko A, Kytö V, Sipilä JOT. Stable excess mortality in a multiple sclerosis cohort diagnosed 1970-2010. *Eur J Neurol*. 2024;31(12):e16480.
26. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):324-331.
27. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, et al. Excess mortality in patients with multiple sclerosis starts at 20 years from clinical onset: data from a large-scale French observational study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132033.
28. Willumsen JS, Grytten N, Aarseth J, Myklebust TÅ, Myhr KM, Midgard R. Mortality and cause of death in multiple sclerosis in western Norway 1950–2021: a registry-based linkage study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:1154-1161.
29. Ng HS, Zhu F, Kingwell E, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and association with survival. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e200005.
30. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):123-127.
31. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2020; 11: 851.
32. Muhtaroglu M, Ertugrul Mut S, Selcuk F, Malkoc M. Evaluation of respiratory functions and quality of life in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120(5): 1107-1113.
33. Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler*. 2017; 23(7): 923-927.
34. Pompili M, Forte A, Palermo M, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res*. 2012; 73(6): 411-417.