



Multipl Skleroz

Multiple Sclerosis

Serra ÖZTÜRK¹, Güneş AYTAÇ¹, Ferah KIZILAY², Muzaffer SİNDEL¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Muzaffer SİNDEL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-posta: sindelm@akdeniz.edu.tr

ÖZ

Multipl Skleroz (MS), genelde genç erişkinlerde santral sinir sistemini etkileyen, kronik, otoimmün ve demiyelinizan bir hastalıktır. Miyelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda aksonların ve nöronların hasarlandığı bir hastalıktır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı, her 1000 genç yetişkinde 1'dir. Türkiye'de ise gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda, MS prevalansı 1000 genç yetişkinde 0,4-1 arasında izlenmiştir. MS 20. yüzyılın başlarında nörolojide en sık görülen hastalıklardan biri haline gelmiştir. Günümüzde dünyada 2,5 milyon MS hastası vardır. Bu hastaların tedavisi ve bakımı milyarlarca dolara mal olmaktadır. Bugüne kadar MS patofizyolojisinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin önemli rol oynadığı düşünülmeye rağmen MS için spesifik bir patogenez tanımlanmamıştır. Bu bağlamda MS hayvan modelleri hastalığın başlangıcı ve progresyonunun anlaşılmasında ve hastalık için yeni tedavi yaklaşımlarının test edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz, Demiyelinizasyon, Remyelinizasyon

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune, demyelinating disease that affects the central nervous system, usually in young adults. Mostly the myelin sheaths and oligodendrocytes, and to a smaller extent the axons and neuron cells are damaged in MS. In Europe and the United States of America, the prevalence is 1 in a thousand young adults. In Turkey, epidemiological studies have shown that the MS prevalence is 0.4-1 per thousand. In the early 20th century, MS became one of the most common neurological disorders. Nowadays 2.5 million people have MS. Treatment and maintenance of these patients costs billions of dollars. Even though genetics and environmental factors are thought to play an important role in MS pathophysiology, an MS-specific pathogenesis is not yet described. In this context, understanding the onset and progression of this disease and testing new treatment approaches for MS animal models play an important role.

Key Words: Multiple Sclerosis, Demyelination, Remyelination

Geliş tarihi \ Received : 22.09.2016

Kabul tarihi \ Accepted : 02.11.2016

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), genelde genç erişkinlerde santral sinir sistemini etkileyen, kronik, otoimmün ve demiyelinizan bir hastalıktır (1). MS ilk olarak 1838 yılında tanımlanmıştır. Tanımlanmasını izleyen 6 dekat boyunca Alman ve Fransız doktorlar hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini ortaya koymuşlardır. Önceden sadece olgular şeklinde belirtilen bu hastalık 20. yüzyılın başlarında nörolojide en sık görülen hastalıklardan biri haline gelmiştir. Günümüzde dünyada 2,5 milyon MS hastası vardır ve bu hastaların tedavisi ve bakımı milyarlarca dolara mal olmaktadır (2). MS oldukça heterojen bir hastalık olup santral sinir sisteminin etkilendiği bölgeye göre motor, duyu, otonom ve kognitif bozuklukları içeren çok değişken klinik belirti ve bulguları olabilmektedir (3).

DOI: 10.17954/amj.2017.86

MS; genetik olarak yatkın kişilerde; çevresel faktörler, viral ya da bakteriyel ajanlar, inflamatuvar ve otoimmün cevap sırasında salgılanan sitokinler ve henüz tanımlanamayan bazı etiyolojik ajanların kombinasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır.

MS hastalarında santral sinir sisteminde inflamatuvar infiltrasyonlar, astrogliozis, demiyelinizasyon ve erken aksonal hasar gibi çeşitli lezyonlar görülebilir (4,5).

MS hastalığında CD4+ T helper (Th) 1 ve Th17 hücreleri miyelin kılıf bileşenlerini yabancı antijen olarak algırlar ve miyeline karşı otoreaksiyon geliştirirler (1,6).

Son yıllarda MS'in yarattığı özür lülükle mücadele, hastalıkla ilgili en önemli ve temel odak noktası olmuştur. MS'li hastaların yaşam süresi gittikçe artmaktadır, bunun önemli nedenlerden birinin semptomatik tedaviler ve modern rehabilitasyon uygulamalarının olduğu söylenmektedir (7).

Dünya çapında yaklaşık olarak 1 milyon MS hastası bulunmakla birlikte Avrupa ve Amerika'da görülme sıklığı her 1000 genç yetişkinde 1'dir (5). Türkiye'de ise gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda, MS prevalansı 1000 genç yetişkinde 0,4-1 arasında izlenmiştir (8). Türkiye'de MS'in başlangıç yaşının yaklaşık 30 olduğu ve ailesel MS görülme sıklığının %11,5 olduğu bildirilmiştir (9). Hastalık genellikle erken erişkinlik döneminde başlayıp, hastaların çoğunda 10-30 yıllık bir süre içinde ciddi ve geri dönüşü olmayan nörolojik sakathğa dönüşmektedir. MS'in klinik görünümü oldukça çeşitlidir (4,5).

Epidemiyoloji

MS hastalığının kadınlarda görülme sıklığının erkeklere oranla 2 veya 1.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Yine genç erişkinlerde görülme riski, ileri yaşlardaki kişilerden

daha fazladır ancak ileri yaş, mortaliteyi arttırmaktadır (Şekil 1) (2,10). Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık, tropikal bölgelerde daha nadir görüldüğü ortaya çıkmıştır. Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'da görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bölgelerde prevalans 1000 de 3'lere kadar çıkmaktadır. Asya'da MS seyrek görülmektedir (11).

MS hastalığının görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin Ekvator'dan uzaklaştıkça hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Farklı etnik kökenlerde ve bölgelerde yapılan çalışmalar hastalığın farklı dağılımında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu hastalığa Amerikan Kızılderilileri'nde rastlanmaz iken, Avrupa ırklarında sıklıkla rastlanmaktadır (12). Endüstrileşmiş ülkelerde hijyenin ve temizlik şartlarının da yükselmiş olduğu düşünülerek, bir grup bilimadamı MS gibi otoimmün hastalıklar için Hijyen Teorisi'ni öne sürmüşlerdir. Hijyen Teorisi'ne göre küçük yaşta hastalık etmenlerine, parazitlere, mikroorganizmalara maruz kalmayan bireylerin bağışıklık sistemi olması gerektiği gibi gelişmemektedir (13). Ekvatordan uzaklaştıkça hastalığın görülme sıklığı artmaktadır ve buna paralel olarak ekvatordan uzaklaştıkça alınan güneş ışığı miktarı da azalmaktadır. Bu da güneş ışığı alımı ile direkt olarak bağlantılı olan D vitamini ile ilgili çalışmalar yapılmasına sebep olmuştur. Bol D vitamini içeriğine sahip olan balık ile beslenen kişilerde MS prevalansı hem daha düşüktür ve hastalık daha hafif seyretilmektedir (14).

Klinik Bulgular

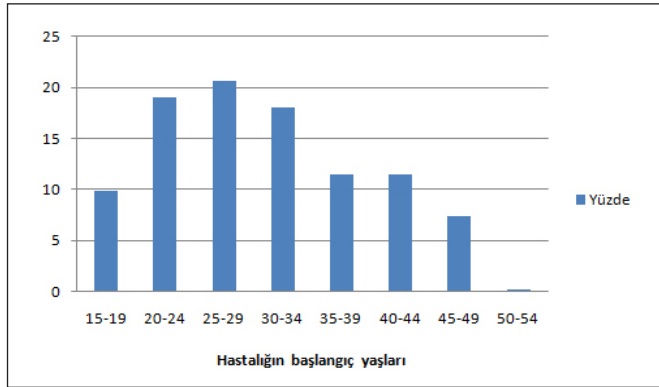
MS her yaşta görülebilen fakat genç erişkinlerde daha sık rastlanan bir hastalıktır. Hastalığın klinik semptomları oldukça çeşitlidir (Tablo I) (15).

Tablo I: Hastalığın klinik semptomları.

Motor Semptomları	Somatosensoriyal Semptomlar	Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Kortikospinal yol tutulumu	Uyuşukluk	Depresyon	Yorgunluk
Başlangıçta tek bacakta daha sonra iki taraflı tutulum	Yanma	Bipolar bozukluk	Bulanık görme
Derin tendon reflekslerinde artış	Gerilme	Görsel ve işitsel dikkat eksikliği	Dizartrik konuşma
Spasitede artış	Karınca lanma	Bellek çağırışım sorunları	Optik nörit
Spasite sebebiyle ağrı, kramp, spazm	Gövde ve ekstremitelerde bant şeklinde anormal duyular		Başlangıçta yürüme ataksisi, kronik hastalarda gövde ataksisi
	Lhermitte belirtisi (boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektriklenme, çarpılma hissi)		Miksiyon ve defekasyon bozuklukları

Hastalığın Patogenezi

MS etiyojisi hâlâ anlaşılammış olsa da MS hastalarının santral sinir sistemi dokularının temel patolojik özellikleri patogenezi için ipucu olmaktadır. MS'in otoimmün niteliği üzerindeki tartışmalar devam ederken, miyelin ve sinir hücrelerinin yıkımına immün sistemin direkt olarak katıldığı kesin olarak saptanmıştır.



Şekil 1: MS hastalığının, hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılım yüzdeleri (9).

MS'de beyaz cevher plakları, normal görünümüne beyaz cevher, gri cevher plakları, antijen sunucu hücre (APC) ve T hücre aktivasyonu, aksonal ve nöronal hasar gibi patolojik değişiklikler görülebilmektedir (Şekil 2).

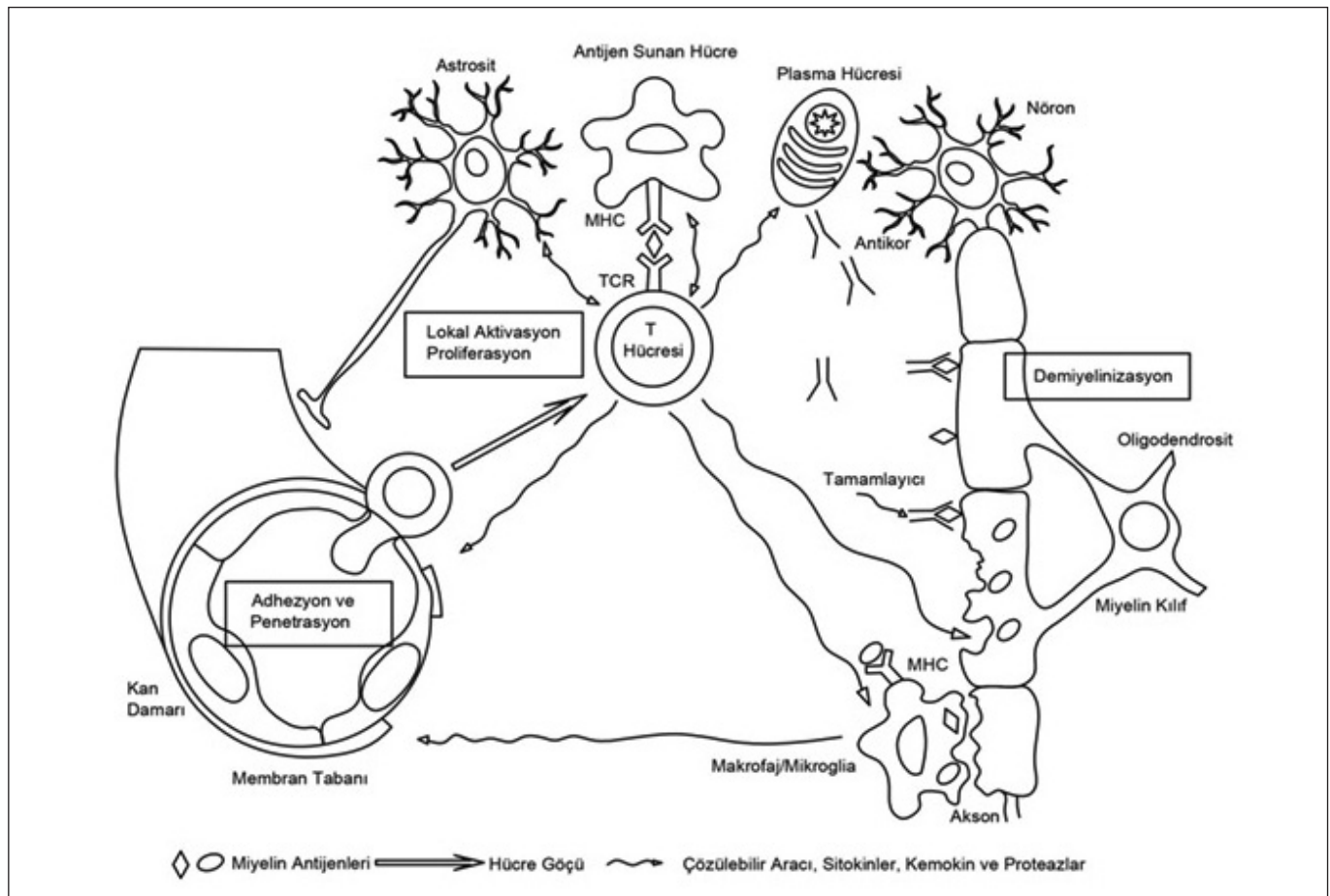
Beyaz cevher plakları

Santral sinir sistemindeki yangısal demiyelinizasyon plakları, MS'te ayırıcı bir patolojik belirtedir (2,16).

Lezyon oluşumunun en erken aşamasında akut MS plakları temsil görülür. Akut plaklarda güçlü inflamatuvar infiltrasyon ile birlikte lezyon boyunca yayılmış demiyelinizasyonla görülür (16-18).

Akut plakların histolojisinde tipik olarak kenarları düzensiz miyelin kaybı alanları, parankimal ödem ve bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu görülür (16). Lenfositler (baskın olarak T hücreleri), monositler ve makrofajlar damarların etrafına infiltre olur ve perivasküler manşet oluştururlar.

Kronik plaklar glial skarlaşma ve miyelin kaybıyla birlikte hiposelüler bölge ile karakterizedir. Post-mortem dokuların incelenmesinde, santral sinir sisteminin



Şekil 2: Multipl Skleroz patogenezi. İmmün sistemde bulunan oto-reaktif T hücreleri santral sinir sistemi dışında aktive edilir. Lokal reaktivasyondan sonra, T hücreleri mikroglia ve astrositleri stimüle edici sitokin salınımı yapar, plazma hücresi tarafından antikor üretimini stimüle eder. Anti-miyelin antikorlar, aktive makrofaj/mikroglialar ve sitotoksik T hücreleri miyelin ve akson hasarı yaratmak için işbirliği yaparlar. **MHC:** majör histokompatibilite kompleksi, **TCR:** T-hücre reseptörü.

hedeflenen alanlarında çoğunlukla kronik plakların görünümü sertleşmiş ve rengi bozulmuş olarak fark edilir. Histolojisinde, kronik plakların lezyon kenarları akut plaklarınkine göre daha belirgindir.

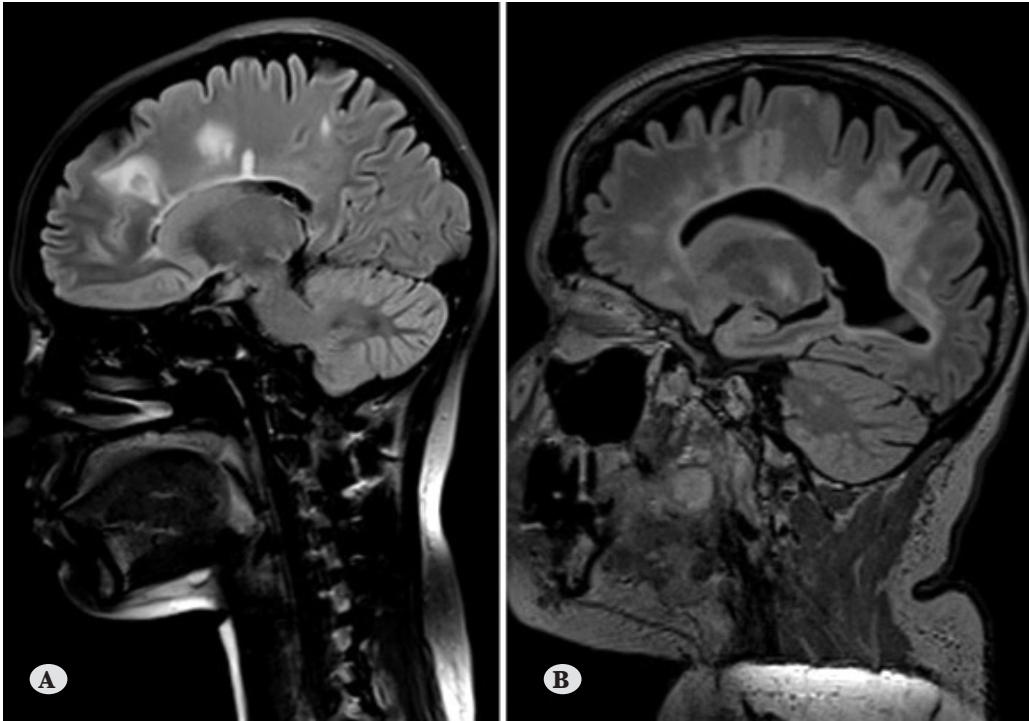
Radyolojik incelemelerde ise FLAIR ağırlıklı görüntülerde akut ve kronik MS'de birbirine benzer perikallosal demiyelinizan plaklar izlenebilir (Şekil 3A,B). Kontrast madde verilmesini takiben çekilen T1 ağırlıklı görüntülerde ise akut MS'de plaklar kontrast madde tutulumu gösterirken kronik plaklar göstermez (Şekil 4A,B) (19).

Normal Görünümlü Beyaz Cevher

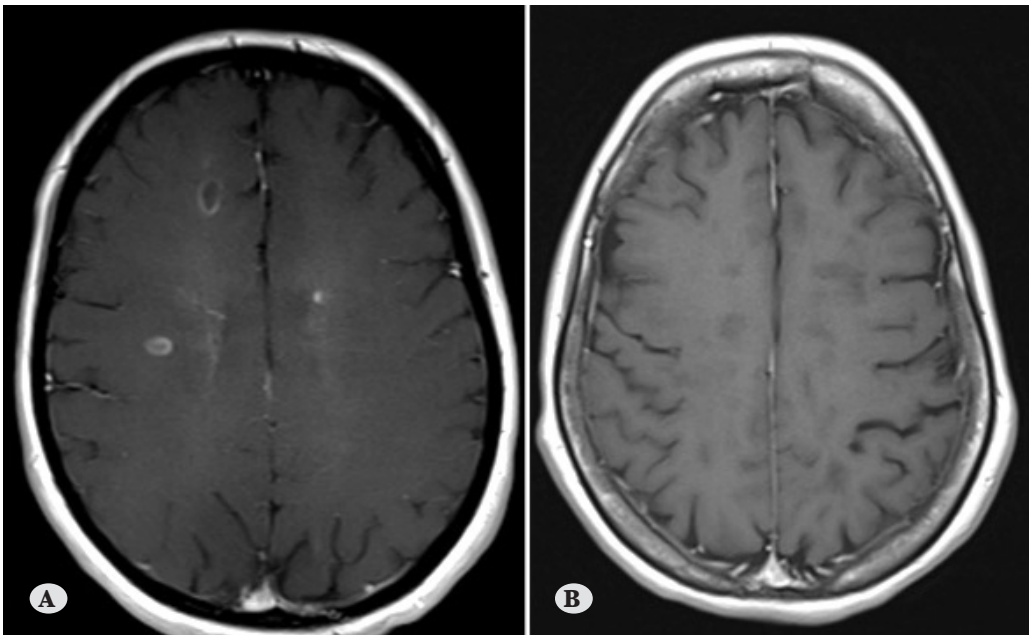
MS'li hastalarda normal görünümlü beyaz cevherin histopatolojik incelemesinde plakların etrafında görülen immüno-patolojik değişikliklere benzer değişiklikler izlenmiştir (20). Normal görünümlü beyaz cevherde mikrogial aktivasyon, T hücre infiltrasyonu ve perivasküler manşet varlığı kaydedilmiştir (19).

Gri cevher plakları

MS plakları beyaz cevherde sınırlı değildir. Gri cevher lezyonları MRI ve patolojik örneklerin incelenmesi ile



Şekil 3: FLAIR ağırlıklı görüntüde perikallosal demiyelinizan plaklar. **A)** 30 yaşında kadın hasta **B)** 24 yaşında kadın hasta.



Şekil 4: MS plaklarının postkontrast T1 ağırlıklı MR görüntüsü **A)** 30 yaşında kadın hastada görüntüde aktif plaklara ait kontrast izlenmekte. **B)** 24 yaşında kadın hastada inaktif plaklarda kontrast tutulumu olmadığı izlenmekte.

saptanır (21). Daha önceki çalışmalarda progresif MS hastalarında gösterildiği gibi santral sinir sistemi içindeki gri cevher çekirdeklerinin hemen hemen tümü etkilenebilir (22). Ancak santral sinir sisteminde bazı bölgeler özellikle motor korteks, medulla spinalis ve cerebellum gri cevher dejenerasyonuna daha hassastır.

MS'te T lenfositlerinin rolü

Plaklar ve sınırındaki alanlarda lenfosit infiltrasyonu, MS'deki inflamatuvar yıkımın miyelin ve diğer santral sinir sistemi bileşenlerinin antijen spesifik hedef olduğunu düşündürmektedir. Özellikle T lenfositler tarafından uyarılan adaptif immün yanıtın santral sinir sistemindeki miyelin ve sinirlerin yaralanmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (23).

MS'te antijen sunucu hücrelerin rolü

Antijen sunucu hücreler T hücrelerine antijen sunar ve MHC'nin katılımıyla sitokin sekresyonu ve ko-stimulatör sinyaller adaptif immün yanıtı oluşturur (24). Hayvan modellerine dayalı deneysel kanıtlar santral sinir sisteminde T hücreleri ve APC'nin antijen spesifik karşılaşmasının MS gelişiminde çok önemli olduğunu göstermektedir (19).

MS'TE AKSONAL ve NÖRONAL HASAR

MS'teki inflamatuvar santral sinir sisteminde hasarı sıklıkla aksonal hasarla ilişkilendirilmiştir. MS klasik olarak büyük oranda aksonal miyelin kaybı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlansa da aksonal hasar MS lezyonlarının erken patolojik bulgularında belirtilmiştir. Modern tekniklerle

aksonal hasarın kesin bulgularına varılmıştır. Amiloid öncü protein'lere (APP) yönelik antikorlar MS lezyonlarının aktif alanlarındaki hasarlı aksonları gösterir (25).

Hastalığın Tanısı

MS hastalığında erken dönemde tanı koyabilmek, hastaya uygulanacak uygun tedavi seçimi ve takibi için önemlidir. Hastalığın kesin tanısı için kullanılabilir bir laboratuvar yöntemi yoktur. Klinik belirtiler, hastalığın gidişi ve yardımcı laboratuvar yöntemleri kullanılarak hastalığın tanısı konur.

Klinik Sınıflandırma

MS hastalığının seyrine göre, iyi huylu (benign) MS, relapsing-remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS), progresif relapsing MS (RPMS), primer progresif MS (PPMS) klinik tiplere ayrılır.

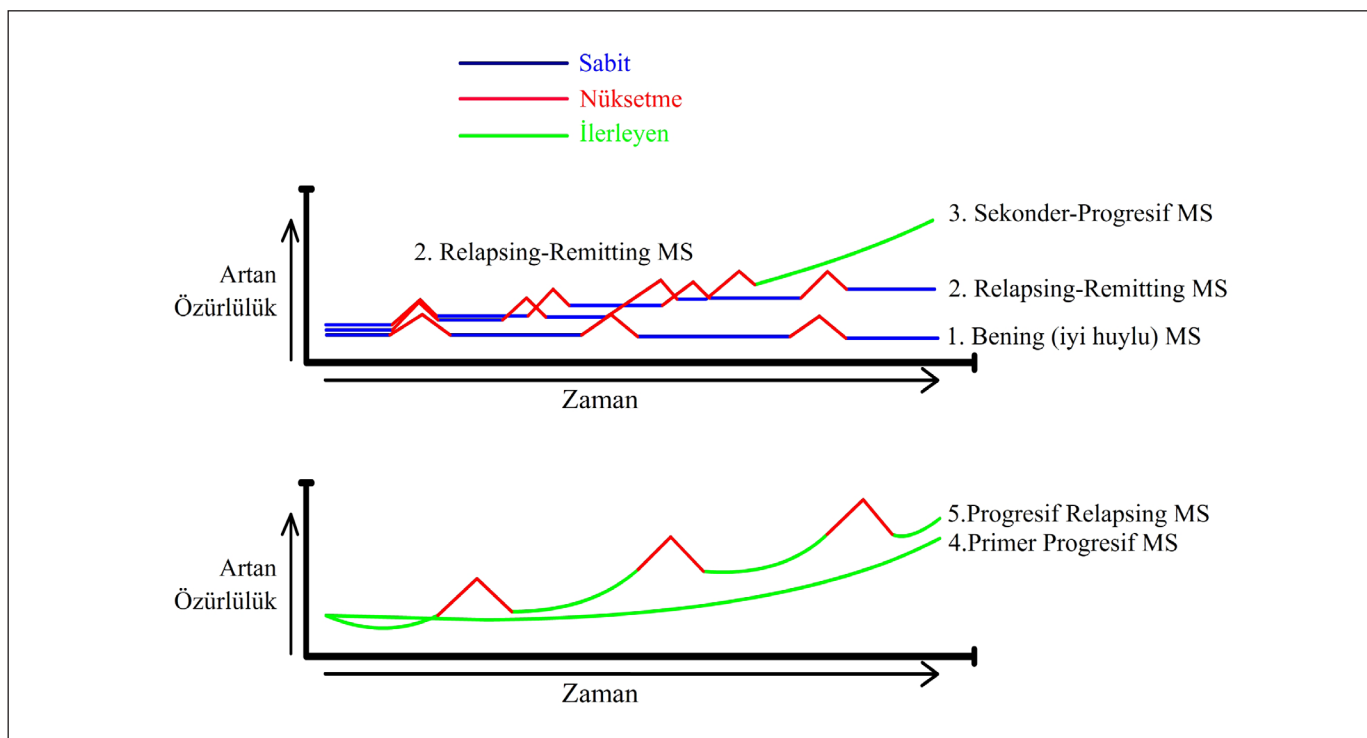
Klinik seyir beş başlık altında tanımlanmaktadır (27);

1) Benign (iyi huylu) MS:

Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez (Şekil 5).

2) Sekonder progresif MS:

Ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası ikincil ilerleyici dönemdir. Atak ve iyileşmeler ile giden bir dönemin ardından atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürülüğün giderek arttığı tablolardır (Şekil 5).



Şekil 5: Hastalığın klinik seyri.

3) Progresif- Relapsing MS:

Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme mevcuttur (Şekil 5).

4) Primer progresif MS:

Genellikle iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize klinik tablodur. Seyir hızlı ya da yavaş olabilir (Şekil 5) (26).

5) Relapsing-Remitting MS:

Bu formda hasta önceden kestirilemeyen ataklarla kötüleşmekte, ara dönemlerde ise düzelmeye göstermektedir, 3.tip lezyona sahip olan hastalar genel olarak kısa RR tipi MS seyri gösterir (Şekil 5).

Birincil ilerleyici formda ise hastalık sürekli olarak kötüye giderek seyretmektedir. Birincil ilerleyici formda atak görülmez, 4.tip lezyonlara sahip olan hastalar genel olarak birincil ilerleyici formda hastalık seyri gösterir (27).

İlerleyici ataklı formda ise ataklar ve kısmi düzelmeye dönemleri olmakta fakat hastalık sabit bir eğilimle kötüye gitmektedir. İkincil ilerleyici formdaki MS ise RR formunda başlamakta ve sonra ilerleyici forma dönmektedir. RR formunda MS gösteren hastaların çoğu 8-15 yıl içinde, aksonal kayıp belli bir eşik değeri aştığında ikincil ilerleyici forma geçmektedir (28).

Aslında MS, primer progresif MS hariç bir veya birkaç sistemi tutan klinik izole sendrom (KİS) ile başlar. En iyi bilinen KİS'ler optik nörit, beyin sapı/serebellar tutulum ve omurilik parsiyel etkilenmesidir. Her KİS MS'e dönüşmemektedir. Yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm % 30, BOS ve MRG'den biri pozitif ise % 50, her ikisinde pozitif ise bu oran % 80'e çıkmaktadır (15).

MS hastalığını klinik gidişatından sorumlu olan mekanizmalar özellikle de relapsing-remitting formdan progresif forma geçiş mekanizmaları henüz anlaşılammıştır (29).

Olguların %90'ı nörolojik defisitleri tam veya kısmi iyileşme gösterir (relapsing-remitting MS). Bu hastaların %50'si nörolojik fonksiyonların progresif olarak kaybolduğu ve iyileşmenin artık gerçekleşmediği progresif faza girer (sekonder progresif MS). Hastaların %10'unda, hastalığın başlangıcından itibaren nörolojik defisitler görülür (primer progresif MS) (4, 5).

Tedavisi

MS Atak Tedavisi

Metilprednizolon

MS ataklarında intravenöz metilprednizolon tedavisi altın standarttır (30). Steroidler hücre nükleusunun içine

girerler ve IL-1, IL-2, TNF-alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Proinflamatuvar enzimleri inhibe eder (31). Metilprednizolon kan-beyin bariyerini geçebiliyor ve biyoyararlanımı yüksektir (32). Önerilen doz 500-1000mg/gün, 100-150cc %5 Dextroz içinde 1 saatte gidecek şekilde verilir. 3-10 gün süre ile kullanılır. Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanır. Diyet kısıtlaması tedavi süresini geçince 1 hafta içinde azaltılarak sonlandırılır.

Plazmaferez

Her ne kadar ataklar yüksek doz pulse steroide yanıt verse de, bir kısım hastada yanıt alınmamaktadır. Steroide yanıt vermeyen ya da ciddi steroid yan etkisi olan hastalarda plazmaferez tercih edilmektedir. Plazmaferez, özel bir sistemle kamı şekilli elemanlarından ayırıp plazmayı değiştirerek şekilli elemanları hastaya geri vermek temeline dayanmaktadır. Alınan sıvı yerine, verici plazması ya da SF içinde insan albumini verilmektedir. Esas mekanizma dolaşımdan patolojik antikorları ve sitokinleri çıkarmaktır (33).

İntravenöz İmmüno globulin (İVİG)

İVİG, sağlıklı insan vericilerinin plazma havuzundan saflaştırılmış bir kan ürünüdür. Etki mekanizması: 1) Patolojik otoantikorları nötralizasyonu, 2) Kompleman inhibisyonu, 3) Sitokin modülasyonu, 4) Sitokin antagonistleri üretimi, 5) T ve B hücre işlevlerinin modülasyonu, 6) Mikrobial ve toksin inhibisyonu. Atak önlemede yapılmış sistematik bir çalışma bulunmamaktadır. Daha çok atak tedavisine yönelik yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Gebelikte atakta tercih edilmektedir (33).

Hastalık Seyrini Değiştiren İmmüno modulator Tedaviler

Enjeksiyon Tedavileri

İnterferonlar

INF Beta antiviral etkisi nedeni ile MS'te ilk denenen tedavidir. Antiviral etkinliği ile değil immünmodulator ve antiproliferatif etki nedeni ile kullanılır. INF Beta anti-inflamatuvar sitokinleri artırır (IL-10, IL-4), inflamatuvar sitokinleri (INF γ , TNF α , IL-17) azaltır. Serbest oksijen radikallerinin üretilmesini bloke eder. KBB (Kan-beyin bariyeri)'nin yıkımında görevli metalloproteinazların aktivitesini azaltır. İnterferon Beta 1b (Betaferon) 1993'te Relapsing Remitting MS'te FDA onayı alan ilk interferondur (34). İnterferon Beta-1a'nın intramusküler formu (Avonex) haftada bir kez, subkutan formu (Rebif) haftada 3 kez uygulanır. İnterferon Beta 1a'nın 2 haftada bir olan formu henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir. İnterferonların grip benzeri halsizlik yorgunluk titreme gibi yan etkileri, KC fonksiyon testlerinde yükselme ve beyaz küre sayısında azalma gibi yan etkileri bulunmaktadır. İnterferon seçimi hastaya ve klinik tabloya göre seçilmektedir.

Glatiramer Asetat

MBP (miyelin basic protein)'in bir analogu olarak 4 aminoasidin birleşmesi ile oluşturulmuş sentetik bir immünomodülatör ajandır. Lenfosit polarizasyonunu proinflatuvar Th1'den anti-inflatuvar Th2'ye kaydırır. İyi tolere edilir. Grip benzeri semptomlara yol açmaz. Lokal enjeksiyon yeri yakınmaları ve lipoatrofiye neden olabilir. Glatiramer Asetat (Copaxone) günde bir kez subkutan 20mg kullanılır. 1995'te RRMS için FDA onayı almıştır. Gebelik kategorisi B dir. Yurt dışında 40mg haftada 3 kez subkutan formu da mevcuttur (34, 35).

Oral Tedaviler

Teriflunomid

Romatid Artrit tedavisinde 1998'den beri kullanılan immünomodülatördür. Teriflunomide (Aubagio), mitokondrial dihidro-orotat dehidrogenaz enzimini spesifik, non-kompetitif, reversibl olarak inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini engeller. Spesifik olarak antijen ile indüklenmiş hızlı proliferen olan lenfositler üzerine etkilidir. Aktive T ve B lenfosit sayısında azalmaya yol açar (35, 36). Günde bir kez alınan 7 ya da 14 mg'lık tabletleri mevcuttur. Teriflunomid'in yarılanma süresi 2 haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkilerin ortaya çıkması halinde, ilacın eliminasyonunu hızlandıran kolestiramin verilmesi önerilmektedir. İlacın 7 mg'lık dozunun yıllık relaps hızını düşürdüğü, ancak özürülük birikimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özürülük üzerine etkin olan doz 14mg'dir. Genelde 14 mg lık doz tercih edilmektedir. TEMSO ve TOWERS çalışmalarında, yıllık atak oranında %31-36 oranında azalma gözlenmiştir (36, 37).

Yan etkileri, nazofarenjit, hepatotoksisite (ilk 6 ay düzenli KCFT takibi), enfeksiyonlara yatkınlık, influenza enfeksiyonu, saç dökülmesi ya da saçlarda seyrelme, başağrısı, bulantı, diyaredir. Warfarin alan hastalarda dikkat etmek gerekir. Gebelerde kontrendikedir. Erkek hasta kullanıyorsa eşi de korunmalıdır (36).

Dimetil Fumarat

Fumarik asit esterleri 1958'den beri Psöriazis tedavisinde kullanılan moleküllerdir. Komorbid olarak Psöriazis'i olan ve Fumarik asit esterleri kullanan MS'li hastalarda semptomların stabilize olduğunun gözlenmesi üzerine bu iki hastalığın benzer otoimmün doğada olduğu ve aynı molekülden faydalanacağı düşünülmüştür. RRMS'de Faz III çalışmaları, Dimetil Fumarat (BG-12)'in relaps ve dizabilite progresyonunu azalttığını göstermiştir. Dimetil Fumarat (DMF), lenfosit apoptozunu indükler. Immünitinin Th1'den Th2'ye kaymasına yol açar. Oksidatif stresin sitotoksik etkisine karşı primer hücrel defans yolu olan Nrf2 antioksidan yanıt yolunu aktive eder. İnflatuvar sitokinleri regüle eder. DMF, antioksidan

yanıtı artırır, inflamatuvar yanıtı azaltır. DMF'in Faz III çalışmalarında (DEFINE ve CONFIRM) yıllık atak oranında %44-53 azalma gözlenmiştir. DMF günde 2 kez 240 mg alınır (36, 37).

Yan etkileri, flushing, GİS belirtileri, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma, lenfopeni. DMF ile ciddi enfeksiyonlar plasebo ile benzerdir. Ama DMF ile bildirilmiş PML olguları mevcuttur. Lenfosit sayısı >0.500 olmalıdır. Gebelik kategorisi C dir (38, 39).

Fingolimod

Fingolimod (Fingya) 2010 yılında FDA onayı almıştır. Fingolimod, sfingozin 1 fosfat reseptör modülatörüdür. Lenfositleri lenf nodlarında tutar. Lenfosit fonksiyonu korunur. İlaç kesildikten sonra bir kaç gün içinde periferik lenfosit sayısı artmaya başlar, birkaç hafta içinde normal düzeylere ulaşılır. Fingya, 0.5 mg/gün dozda kullanılır. Faz III çalışmalarında (FREEDOMS, TRANSFORMS) yıllık relaps oranında % 52-54 azalma, disabilite progresyonunda %25-30 azalma göstermiştir. Relapsız olgu sayısında plaseboya göre artış gözlenmiştir (34, 37).

Yan etkileri; Bradikardi (İlk dozda dikkat), geçici atrioventriküler bloklar, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lenfopeni, lipid profilinde bozulma, enfeksiyonlara yatkınlık (Influenza, Varisella enfeksiyonu, Kriptokokal menenjit), maküla ödemi, hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, sırt ağrısı, öksürüktür. İlk dozdan sonra bir saat içinde kalp hızı azalmaya başlar. Bu azalma, 4.5. saatte maksimuma ulaşır. Çok nadir 40↓ / dak gözlenir. O zaman ilaç kesilir. Bu yan etki, Fingolimodun kalp kasındaki SİPİR'e bağlanması sonucu gelişir. QT uzaması açısından risk taşıyan hastalarda ve QT aralığını uzatan ilaçlarla kullanılmamalıdır. Hipokalemi, KKY'de, Kinidin, Disopiramid, Amiodaron gibi anti-aritmiklerle eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Maküler ödem, tedavinin ilk 3-4 ayında gelişmektedir. Tedaviye başlandıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme ve 6 ayda bir OCT ile değerlendirilmelidir. Maküla ödemi ılımlı ve asemptomatik, ancak görme keskinliğini bozabilir.

Suçiçeği geçirmemiş ya da VZV aşısı olmayanlarda VZV antikoru açısından test edilmeli. Antikor negatif hastalara VZV aşısı yapılmalı ve Fingolimod başlanması 1 ay ertelenmelidir. Fingolimod kullanırken canlı attenüe aşılardan kaçınılmalıdır. KC fonksiyonları, tedavinin 1, 3, ve 6. ayında ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. Artışların çoğu 3-4 ay içinde gözlenir. İlaç kesilince 2 ay içinde normale döner. KC fonksiyon testlerinin 5 kat üzerinde olduğu doğrulanırsa, Fingolimod kesilmeli ve transaminaz değerleri normale döndüğünde tekrar başlatılmalıdır. Gebelik kategorisi C dir. Bebek emzirilmemelidir (40).

Fingolimod kontroendikasyonları; Son 6 ayda geçirilmiş AMI, unstabil anjina, stroke, geçici iskemik atak, II-IV derece kalp yetmezliği, Mobitz tip II 2. ve 3. derece AV bloklar, Hasta sinus sendromu, basal QT interval ≥ 500 ms, sınıf Ia ya da sınıf III antiaritmik ilaç kullanımınıdır (40).

Fingolimod kullanımından sonra (öncesinde NTZ ya da immünsüp kullanımı olmayan) birkaç PML olgusu bildirilmiştir. Öncesinde immünosüpresif tedavi ya da Natalizumab alan olgularda bu risk artmaktadır. Lenfosit sayısı 200'ün altına düşünce ilaç kesilmelidir.

Lakuinimob

Carboksamid derivativesidir. Crohn ve Lupus hastalarında kullanılmaktadır. CD4 ve CD8 lenfositlerin ve makrofajların SSS'e infiltrasyonunu azaltır. Daha çok immünomodülatör etkilidir. IL-12 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini azaltır. Antiinflamatuvar sitokinlerin (TGFB, IL-10, IL-4) düzeyini artırır. Genel immünsüpresyon yapmaz. Nöroprotektif etkilerinin de olduğu öne sürülmektedir. ALLEGRO çalışmasında, plasebo ile karşılaştırmalı hastalar 24 ay izlenmiş. Atak sayısında orta derece (0.30, 0.39) azalma ve EDSS ile ölçülen hastalık progresyonunda azalma gözlenmiştir. Aktif veya yeni lezyon sayısında azalma, 3D T1 ağırlıklı sekanslarda beyaz, gri cevher ve talamus volüm kaybında ve persistan kara delik sayısında azalma gözlenmiştir. BRAVO çalışmasında INF B1a ve plasebo ile karşılaştırmalı 24 ay izlenmiş, yıllık atak oranında %21 azalma, EDSS ile ölçülen hastalık progresyonunda azalma ve MRG ile ölçülen beyin atrofisinde azalma gözlenmiştir (41). Ülkemizde henüz kullanımda değildir. Yan etkileri; KC enzimleri yükselmesi, karın ağrısı, baş ağrısı, diyare, solunum yolu enfeksiyonu. Gebeliğe etkisi bilinmemektedir (41). CONCERTO çalışması, daha yüksek dozda devam etmektedir. ARPEGGIO çalışması Primer Progresif MS' te devam etmektedir.

İnfüzyon Tedavileri

Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab, $\alpha 4\beta 1$ adezyon molekülünün $\alpha 4$ subünitine karşı humanize antikordur. USA'da 2004'te onay aldı ancak PML riski nedeni ile 2005'te geri çekildi. Sonra 2006'da tekrar pazara sürüldü. Lenfositlerdeki adezyon moleküllerinin $\alpha 4$ - integrin komponentine bağlanır. Otokoreaktif lökositlerin kan-beyin bariyeri dışına çıkmasını önler. İnflamasyonu önler. AFFIRM çalışmasında yıllık atak oranında %68 azalma, 24 haftalık disabilite progresyonunda %42 azalma, SENTINEL çalışmasında yıllık atak oranında %55 azalma, 24 haftalık disabilite progresyonunda %23 azalma gözlenmiştir. Eylül 2015 yılına kadar bildirilen PML olgusu 588 tanedir (34)

PML Risk Yönetimi:

I- Tedavi süresi ≥ 2 yıl

II- Önceden immünosüpresif tedavi

III- Anti-JCV antikor varlığı

Anti JCV antikoru pozitif hastalar PML gelişim riski açısından Natalizumab kullanan tüm hastalara göre 2 kat artmış riske sahiptir. Anti JCV antikoru pozitif hastaların PML gelişim riski anti JCV antikor negatif hastalardan 17 kat daha yüksektir. PML için en düşük risk, anti-JCV antikor negatif olgularda 0.09/1000 hasta. Üç risk faktörü olan hastalarda PML gelişim riski en yüksek, 10/1000 hasta (42). Uygun hastalarda risk yönetimi planlanarak kullanılmalıdır.

Alemtuzumab(Lemtrada)

Alemtuzumab, Kasım 2014'te FDA onayı almıştır. CD-52'yi hedef alan humanize monoklonal antikordur. Dolaşımdaki monositler ve NK hücrelerde azalma sağlar. CARE MS I (2011) çalışmasında daha önce tedavi almamış 550 RRMS'li olguda interferon beta-1a sc ve Alemtuzumab 12mg /gün IV infüzyon, 5 gün ve 1 yıl sonra 3 gün olarak kullanılmış. 2 yıl sonunda Alemtuzumab grubunda belirgin relaps azalması (%54.9) gözlenmiştir. Dizabilite açısından gruplar arası anlamlı farklılık ve MRG'de T2 lezyon volumünde gruplar açısından farklılık gözlenmemiştir. CARE MS II (2012) çalışmasında 800 RRMS hastada Alemtuzumab ve interferon beta-1a sc karşılaştırılmış. Alemtuzumab grubunda relaps oranında %49.4. azalma, dizabilitede %42 azalma gözlenmiştir (43).

Yan etkiler: Baş ağrısı, ateş, deri döküntüsü, bulantı, titreme, ürtiker, üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu, Herpes enfeksiyonu, ciddi yaşam tehdit eden otoimmün hastalık, ITP, infüzyon reaksiyonu, tiroid kanseri, melanom, lenfoproliferatif hastalıklardır (36).

Okrelizumab

B lenfosit antijeni CD20'yi hedef alan rekombinant humanize antikordur. B hücre depleksiyonu yapar. Bir Faz II (NCT00676715) çalışmasında, Okrelizumab 600mg ya da 2000mg, interferon beta Ia haftada bir ve plasebo karşılaştırılmıştır. Gadolinium tutan T1 lezyon sayısında 600mg'da %89, 2000mg'da %96 azalma gözlenmiştir. Yıllık atak oranında ise 600 mg'da %80, 2000 mg'da %73 azalma gözlenmiştir. OPERA I ve OPERA II çalışmaları devam etmektedir. ORATORIO çalışması (PPMS'te Disabilite değerlendirilmesi) devam etmektedir (44).

İmmünosüpresan tedaviler

Mitoksantron

Mitoksantron sentetik antrakenidion derivativesi, proliferen immün hücreleri hedef alan potent bir immünosüpresan ajandır. Bir Faz III çalışmasında kötüleşmekte olan

RRMS'te ve SPMS'te metrekaireye 5 ya da 12mg, her 3 ayda bir iv infüzyon şeklinde verilmiş, yıllık atak hızında plasebo ile karşılaştırılarda %66 azalma gözlenmiştir. Ancak kardiyotoksik yan etkisi ve akut myeloid lösemi yan etkisi kullanımını sınırlamaktadır (37).

Siklofosfamid

Siklofosfamid, otoimmün hastalıklar ya da kanser tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu alkilleyici bir bileşiktir. T ve B hücrelerini etkileyen sitotoksik bir ajandır. Refrakter, kötü gidişli progresif MS'te potansiyel yararları olduğunu gösteren küçük tek merkezli çalışmalar mevcuttur (43).

MS'in Semptomatik tedavisi

Hasta ile hastalığı ve semptomları ile ilgili ayrıntılı ve sabırlı bir şekilde konuşulmalıdır. Hastanın kaygıları azaltılmalıdır. Semptomları hakkında bilgi verilmelidir. En sık gözlenen semptomlardan biri spastisitedir. Spastisitede uygun germe egzersizleri önerilir. Fayda sağlamazsa kas gevşetici ilaçlar kullanılır. Lokal spastisitede botulinium toksinini kullanılabilir. Baklofen, Tizanidin ve benzodiazepinler kas gevşetici olarak kullanılabilir. Yorgunluk için potasyum kanal blokörleri, Modafinil, Amantadin önerilebilir. Depresyon için SSRI'lar önerilmektedir. Ağrılı kas spazmları ve/veya Trigeminal Nevralji için antikonvülzan ilaçlar verilir. Seksüel fonksiyon bozukluğu ve üriner problemler için Üroloji desteği istenir (45).

Hayvan modelleri

MS hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sayesinde günümüzde az da olsa MS patogenezi aydınlatmıştır. Bu çalışmalar sayesinde hastalık sebeplerini daha iyi anlayabilmekte ve o doğrultuda yeni ilaçlar geliştirilebilmektedir. Bu nedenle yapılan hayvan çalışmaları önemli bir yere sahiptir. Bu modelleri kısaca otoimmün modeller, mutant modeller, viral modeller ve kimyasal temelli modeller şeklinde sıralamamız mümkündür (46).

Otoimmün modellere denildiğinde temel olarak, Deneysel Otoimmün Ensefalomyelitis (EAE) den bahsedilmektedir. MS araştırmaları için kullanılan en yaygın modeldir.

EAE modelinde miyelini oluşturan Myelin Basic Protein (MBP), Proteolipid Protein (PLP), Myelin Oligodendrosit

Glikoprotein (MOG) gibi çeşitli proteinler bütün ya da kısmi (antijen) olarak tam Freund adjuvanı ile birlikte denek hayvana enjekte edilir ve beyin kan bariyeri (BBB) bütünlüğünü kaybeder. Bunun sonucunda MSS ye infiltre olan immün sistemi hücreleri kendi miyelin dokusuna karşı reaksiyon oluşturur (47). EAE sürekli olarak kötüye giden, inflamatuvar ve demiyelinizasyona sebep olan bir hastalık oluşturur. EAE modelinde görülen klinik durum, kullanılan denek hayvanın soyuna, türüne ve otoimmüniteyi oluşturmak için kullanılan antijenin türüne göre değişir (48). MS hastalarının ve EAE'ye sahip hayvan modellerinin araştırılması, lezyon oluşumlarını ve nörolojik bozulmaları içeren patojenik mekanizmaların anlaşılmasını artırmıştır. Böylece yeni tedavi prensipleri başarıyla EAE modelleri üzerinde test edilmiştir (49). EAE modelinde çeşitli organizmalar kullanılmaktadır, bu organizmalar fare, sıçan, gine domuzu, marmoset, rhesus maymunu, makaktır (46).

Mutant model olarak Shiverer mutant (Myelin Bazik Protein Mutantı), Rumpshaker-Jimpy (Proteolipid protein mutantı) gibi miyelin yapısında yer alan proteinlerin mutant versiyonlarını içeren mutant fareler geliştirilmiştir. Bunun yanında miyelin yapısında yer alan Miyelin bağlantılı glikoprotein (MAG) için knockout olan fareler de geliştirilmiştir (48).

Viral model olarak ise en yaygın Theiler'in Mürin Ensefalomyelitis Virüsü (TMEV) kullanılmaktadır. Santral sinir sisteminde özellikle oligodendrositler için nörotrofik enfeksiyonu indüklemektedir. Bazılarında ise enfekte olmuş hücreler T-hücreleri ve humoral bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğramaktadır (48).

Kimyasal temelli modellerde ise çeşitli metotlarla hayvana verilen kimyasal sayesinde demiyelinizasyon oluşturulmaktadır. Toksik temelli model olarak da adlandırılan bu modelde kullanılan kimyasallar maddeler; etidyum bromür, lisolesitin, 6-aminonikotinamid, anti galaktoserebrozid+antikör komplemant, kuprizondur (46).

Yapılan hayvan modeli çalışmaları, MS hastalığının tedavisi ile ilgili yapılacak çalışmalar için önemli bir basamak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. Immunological Reviews 2005;204:208-31.
2. Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J. The story of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006:3.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. New England Journal of Medicine 2000;343:938-52.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002;359:1221-31.
5. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. Annals of Neurology 2000;47:707-17.

6. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual Review of Immunology* 2005;23:683-747.
7. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, Atkins HL, Bowen JD, Chen JT, Freedman MS, Kraft GH, Mancardi GL, Martin R, Muraro PA, Nash RA, Racke MK, Storek J, Saccardi R. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biology of blood and marrow transplantation. Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:1076-83.
8. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21.
9. Bulut S, Kılıç H, Demir C. Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011;16:84-90.
10. Paradiso S. Neuroimaging: A companion to Adams and Victor's principles of neurology - Greenberg, JO. *Am J Psychiat* 1996;153:729-729.
11. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, Melbye M. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2005;162:774-8.
12. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
13. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: Fact or fiction? *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2004;12:232-6.
14. Hayes CE. Vitamin D: A natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000;59:531-5.
15. Karabudak R. Klinik nöroimmünolojiye giriş. In: Karabudak R. ed, *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. Ankara: ADA Basın Yayın Ltd. Şti., 2013:177.
16. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 2006;354:942-55.
17. Love S, Louis D, Ellison DW. *Greenfield's Neuropathology*, 2-Vol. 8th ed. USA, Taylor & Francis, 2008.
18. Perry A, Brat DJ. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach*. Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.
19. Ikeda K, Ito H, Hidaka T, Takazawa T, Sekine T, Yoshii Y, Hirayama T, Kawabe K, Kano O, Iwasaki Y. Repeated non-enhancing tumefactive lesions in a patient with a neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 2011;50:1061-4.
20. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
21. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: Improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236:254-60.
22. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009;80:182-87.
23. Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2011;29:257-78.
24. Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM, Miller SD. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011;1812:265-74.
25. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120 (Pt 3):393-9.
26. Ünal A, Mavioğlu H, Emre U. *Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Multipl Skleroz. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2013.
27. Oh S, Cudrici C, Ito T, Rus H. B-cells and humoral immunity in multiple sclerosis. Implications for therapy. *Immunologic Research* 2008;40:224-34.
28. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1998;338:278-85.
29. Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:1463-78.
30. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics: Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics* 2013;10:97-105.
31. Schweingruber N, Reichardt SD, Luhder F, Reichardt HM. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2012;24:174-82.
32. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stuve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics* 2007;4:618-26.
33. Gedizlioglu M. Nörolojik Hastalıklarda IVIG Kullanımı ve Plazma Değişimi. Karabudak R ed. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*, Ankara: ADA Basın Yayın, Sincan Matbaası 2013;429.

34. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016;13:47-57.
35. Michel L, Larochelle C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med* 2015;44:e137-51.
36. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:460-9.
37. Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European Journal of Neurology* 2016;23 Suppl 1:18-27.
38. Dubey D, Cano CA, Stuve O. Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2016;29:278-85.
39. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: Appropriate patient selection and special considerations. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12:339-50.
40. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term experience and an update on the clinical evidence. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016;9:130-47.
41. Thone J, Linker RA. Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: A review of the data so far. *Drug Des Dev Ther* 2016;10:1111-8.
42. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, Schlain B, Campagnolo D, Belachew S, Ticho B. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology* 2014;76:802-12.
43. Babji R, Perumal JS. Comparative efficacy of alemtuzumab and established treatment in the management of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:1221-9.
44. Palavra F. Monoclonal antibodies for multiple sclerosis treatment. *Acta Medica Portuguesa* 2015;28:640-51.
45. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, O'Riordan J, Sellebjerg F, Stankoff B, Vass K, Walczak A, Wiendl H, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: A review for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2011;4:139-68.
46. Terzioglu G. Multiple skleroz kuprizon fare modelinde gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin gerçek zamanlı (qRT) PCR yöntemi ile tayin edilmesi. *İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi*, 2012:73.
47. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science* 1999;283:1908-11.
48. Baker D, Jackson S. Models of multiple sclerosis. *ACNR* 2007;6:10-2.
49. Brok HP, Bauer J, Jonker M, Blezer E, Amor S, Bontrop RE, Laman JD, t Hart BA. Non-human primate models of multiple sclerosis. *Immunological Reviews* 2001;183:173-85.