

D Vitamininin Fingolimod Tedavisi Alan Multipl Skleroz Hastaları Üzerine Etkisinin Araştırılması

Furkan SARIDAŞ, Sarra Hamide LAZRAK, Emine Rabia KOÇ, Ömer Faruk TURAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Multipl skleroz (MS), genç erişkin yaşta başlayan merkezi sinir sisteminin kronik, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın önde gelen nedenidir. D vitamininin immünomodülatör özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Eksikliği MS gelişimi için çevresel bir risk faktörü olarak tanımlanmakta ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı fingolimod tedavisi alan MS tanılı hastalarda başlangıç vitamin D düzeyleri ve replasman tedavisi ile hastalığın klinik ve radyolojik sonlanımı arasındaki ilişkiyi belirlemektir. 2015-2023 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 214 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif değerlendirildi. Vitamin D düzeyi verileri tedavi öncesi için 132 ve replasman tedavisi için 98 hastada analiz edildi. Sonlanım parametreleri; radyolojik aktivasyon, yıllık atak oranı, yeni atak gelişmesi, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)'nde progresyon ve hastalık aktivitesine dair kanıtın olmaması-3 (NEDA-3) olarak belirlendi. Fingolimod tedavisi başlangıcında vitamin D düzeyleri ile hastalığın klinik veya radyolojik aktivasyonu veya progresyonu ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Vitamin düzeyi düşük olan hastalarda replasman tedavisi ile >30 µg/L sağlanamayan hastalarda belirlenen sonlanım parametrelerinde farklılık saptanmadı. Yüksek hastalık aktivasyonu olan alt grup değerlendirildiğinde de olumlu yönde herhangi bir fark ve değişim gözlemlenmedi. Sonuç olarak başlangıçtaki düşük serum vitamin D düzeyi veya yetersiz replasmanı ile klinik ve radyolojik kötüleşme arasında ilişki saptanmadı. Ancak sonuçları etkileyebilecek diğer risk faktörlerinin ve türk popülasyonuna özgü genetik polimorfizmlerin de değerlendirildiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz. Vitamin D. Terapötik tedavi. Fingolimod.

Investigation of the Effect of Vitamin D On Multiple Sclerosis Patients Using Fingolimod

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, and neurodegenerative disease of the central nervous system that begins in young adulthood. MS is the leading cause of non-traumatic disability in young adults. Vitamin D is known to have immunomodulatory properties, and its deficiency has been identified as an environmental risk factor for the development of MS and has been associated with disease activation. This study aimed to determine the effects of initial vitamin D levels and replacement on clinical and radiological outcome parameters of patients with MS diagnosed with fingolimod treatment. The medical records of 214 patients we followed up in our center for eight years were evaluated retrospectively. Vitamin level data were analyzed in 132 patients for pretreatment, 130 during treatment, and 98 for replacement therapy. Endpoints were radiological activation, annual attack rate, new attack, progression in EDSS, and no evidence of disease activity-3 (NEDA-3). No correlation was found between the initial vitamin D levels and clinical or radiological activation or progression of the disease in patients receiving fingolimod therapy. In patients with low vitamin levels, no difference was found in the outcome parameters of patients whose replacement therapy could not reach the desired values. No positive difference was observed when the subgroup with high disease activation was evaluated. In conclusion, no correlation was found between initial low serum vitamin D level or inadequate replacement and clinical and radiological worsening. However, there is a need for more comprehensive studies in which other risk factors and genetic polymorphisms specific to the Turkish population are evaluated.

Keywords: Multiple sclerosis. Vitamin D, Therapeutic treatment. Fingolimod.

Geliş Tarihi: 03.Ağustos.2023

Kabul Tarihi: 26.Ekim.2023

Dr. Furkan SARIDAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
16059 Görükle / BURSA.
Tel.: 0545 774 16 16, 0224 295 17 71
E-posta: furkansaridas@uludag.edu.tr,
furkansaridas@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Furkan Sarıdaş: 0000-0001-5945-2317
Sarah Hamide Lazrak: 0000-0001-5596-5246
Emine Rabia Koc: 0000-0002-0264-7284
Ömer Faruk Turan: 0000-0002-6752-1519

Multipl skleroz (MS), genç erişkin yaşta başlayan merkezi sinir sisteminin kronik, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan sakatlığın önde gelen nedenidir. Hastalığın en sık görülen formu olan ataklarla ve remisyonlarla ilerleyen formdur. T ve B hücreleri hem inflamasyonda hem de nörodejenerasyonda rol alırlar. Günümüzde kullanılan immünomodülatör ajanlar bu hücreler üzerinden inflamatuvar mekanizmalara etki eder.

Hastalığın etiyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin hastalık gelişme riskini belirlediğine dair

artan kanıtlar vardır. Gözlemsel çalışmalar, düşük serum 25-OH D vitamin düzeyleri ile MS gelişimi riskini arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. MS patogenezindeki basamakların daha detaylı incelenmesi ile D vitamininin patogeneze önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu durum son yıllarda ilgi konusudur. D vitaminin hastalık gelişiminden koruyucu etkisini, inflamasyon ve dejenerasyon süreçlerine etkilerini ortaya koymak için bir çok çalışma yapılmıştır. Eksikliğinde yerine koyma (replasman) tedavisi ve ek (takviye) tedavi için kanıtlar sunulmuş ve kullanımına giderek daha fazla dikkat edilmesi önerilmektedir.

D vitamini iki dönüşüm basamağından sonra aktif formunun olduğu yağda çözünen bir vitamindir. Genellikle karaciğerde kalsidiol (25(OH) D)'e, böbreklerde ise kalsitriol (1,25(OH) D2)'e dönüştürülür. Kalsitriol aktif steroid-hormon formudur ve D vitamini reseptörü ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonrası hücre içinde etkisi ortaya çıkmış olur. Ancak durumunu en iyi yansıttığı için D vitaminin serumda ölçümü kalsidiol ile yapılır. Eksikliği önlemek veya tedavi etmek için ise kolekalsiferol kullanılır.

D vitamini, kalsiyum fizyolojisinin düzenlenmesi yanı sıra MSS gelişimi, hücre çoğalması, apoptoz, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve bağışıklık tepkilerinin modülasyonu için kritik öneme sahiptir.¹ D vitamini ve metabolitleri, genellikle reseptörü ile etkileşim yoluyla çeşitli bağışıklık hücrelerinin fenotipini ve işlevini değiştirir.² Lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu, T helper hücre farklılaşması gibi bağışıklık cevabında düzenleyici etkisi olduğundan MS patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar son yıllarda belirtildi.³

D vitamini takviyesi ile IL-17 seviyelerinin değiştiği, bu sitokinleri üreten CD4⁺ T hücrelerinin bellek ve naif CD4⁺ T-hücrelerine oranını değiştirebildiği, IL-12 ve IL-23 gibi Th1 ve Th17 hücre indükleyen sitokinlerin salınımının azaldığını, IL-10 ve CCL22 üretimini arttığı gösterilmiştir. Plazma hücresi farklılaşmasını ve bellek B hücresi oluşumu gibi mekanizmaları inhibe ederek patogeneze üzerinde etkileri olabileceği belirtilmiştir. D vitamini MS gelişimi riskine katkıda bulunan çevresel bir risk faktörü olmasının yanı sıra aynı zamanda hastalık aktivitesini ve ilerlemesini de modüle edebilir. Çeşitli çalışmalarda düşük D vitamini serum seviyeleri artan nöks oranı, artan sakatlık ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) artan lezyon yükü ile ilişkilendirilmiştir.² Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın aktivasyonu ve progresyonu üzerine çelişkili sonuçlar vardır.^{4,5}

Bu çalışmada fingolimod tedavisi alan hastalarda başlangıç vitamin D düzeyi ile ve ayrıca düzeyi düşük olan hastalarda replasman tedavisi sonrası hastalığın klinik ve radyolojik aktivasyonu arasındaki ilişkinin ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Merkezimiz MS polikliniği'nde 2015-2023 yılları arasında MS tanısı (ICD kod: G35) ile takip edilen ve en az 6 ay fingolimod tedavisi kullanan 18 yaş üzeri toplam 214 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif değerlendirildi. Fingolimod tedavisi başlangıcı öncesi 1 yıl içinde ve tedavi süresince çalışılan serum 25-OH D vitamini değerleri olan hastalar değerlendirmeye alındı. D vitamini replasmanı verilen hastaların replasman aldıkları süre içerisinde veya replasman bittikten sonra ilk 3 ay içerisinde bakılan serum 25-OH D vitamin düzeyleri değerlendirme dışı bırakıldı. Bu şartlara uygun olarak tedavi öncesi 1 yıl içinde 25-OH D vitamin düzeyi bakılan 132 ve replasman tedavisi sonrası bakılan 98 hastanın verileri analiz edildi. Fingolimod tedavisi altında sonlanım noktaları radyolojik aktivasyon, yıllık atak oranı, yeni atak gelişip gelişmemesi, EDSS'de progresyon ve yeni atak gelişimi + EDSS'de progresyon + radyolojik aktivasyon kriterlerinin üçünü de içeren NEDA-3 olarak belirlendi. Radyolojik aktivasyon; yılda en az 1 kez MS protokolüne uygun çekilen MR'da yeni t2 hiperintens lezyon veya yeni Gd(+) kontrast tutan lezyon gelişmesi, yıllık atak oranı; klinik olarak kanıtlanmış atak sayısının takip edilen yıl sayısına oranı ve EDSS'de progresyon; EDSS \geq 1,5 için takip eden nörolojik muayenelerde sebat eden 1 puan ve üzeri, EDSS=1 için ise 1,5 puan ve üzeri artış olarak tanımlandı. Fingolimod tedavisi öncesi erişkinler için yetersiz 25-OH D vitamin düzeyi olarak kabul edilen 30 μ g/L altında olan hastalar ve bu hastalardan replasman sonrası en az 6 ay \geq 30 μ g/L düzeyine ulaşılanların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirildi. Ayrıca sonlanım noktalarına D vitamini düzeyleri dışında etki edebilecek fingolimod tedavisi öncesi yıllık atak oranı yüksekliği ve hastalık tanı süresinin belirtilen parametrelere etkisi değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya frekans ve yüzde olarak sunuldu. Veriler, normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Eşleştirilmiş veriler Wilcoxon işaretli sıralama testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında tekrarlanan ölçümlerin karşılaştırılması, bazal ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim= (son ölçüm - ilk ölçüm)/ ilk ölçüm) hesaplanarak yapıldı. Kategorik değişkenler gruplar arasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. P< 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

analizler IBM SPSS ver. 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

154 kadın 60'ı erkek olmak üzere toplam 214 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $34,59 \pm 10,64$ idi. Tanıdan fingolimod tedavisine kadar geçen ortalama süre $6,48 \pm 4,34$ yıl ve fingolimod maruziyet süresi $28,92 \pm 20,83$ aydı. Bu EDSS ortalaması için $2,42 \pm 1,4$ ve $2,61 \pm 1,64$ idi. Ortalama atak sayısı fingolimod öncesi $2,39 \pm 1,35$, tedavi sırasında ise $0,15 \pm 0,39$ idi. Tedavi öncesi yıllık atak oranı $0,57 \pm 0,57$, tedavi sırasında $0,10 \pm 0,4$ idi. D vitamini replasmanı sonrası replasmana bağlı herhangi bir yan etki saptanmadı. Replasman sonrası vitamin düzeyi toksikasyon ile ilişkilendirilen $>100 \mu\text{g/L}$ üzerinde saptanan hasta yoktu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık tanı süreleri ile sonlanım parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Fingolimod tedavisi öncesi yıllık atak oranı (yani hastalık aktivitesi) daha yüksek olan hastalarda daha yüksek oranda EDSS'de progresyon geliştiği (%32.1(26/81) – %17.3 (23/133)) saptandı.

Yine benzer şekilde Fingolimod öncesi yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların NEDA-3'e ulaşma oranları da daha azdı (%50.8(33/65) – %74.3(75/101)). Bunlar dışında Fingolimod öncesi hastalık aktivitesi ile diğer parametrelerde anlamlı ilişki saptanmadı. D vitamini düzeyinin sonlanım üzerine etkisini ilaç öncesi hastalık aktivasyonundan bağımsızdı. Fingolimod öncesi serum 25-OH D vitamini düzeyinin düşüklüğü ile ($\leq 30 \mu\text{g/L}$) sonlanım parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Benzer şekilde düzeyi düşük saptanan hastalarda replasman sonrası istenilen düzeyin sağlanabilmesi ile de sonlanım parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. (Tablo I)

Hastalık aktivasyonu daha yüksek olan hasta grubunda başlangıç D vitamini düzeyi $>30 \mu\text{g/L}$ olan hastalarda tüm parametrelerde olumlu yönde düzelme gözlemlendi ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 1) Düzeyi düşük olan hastaların replasman sonrası düzeltildiğinde ise sonlanım parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı, aksine yıllık atak oranı replase edilen hastalarda daha yüksekti (%40 (4/10) – %7.7 (2/26), Tablo II).

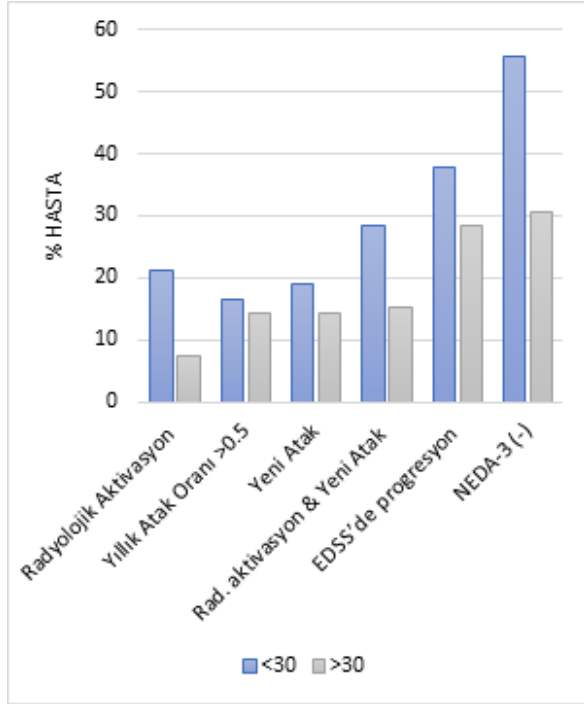
Tablo I. Fingolimod öncesi ve sonrası demografik ve klinik veriler, fingolimod öncesi D vitamini düzeyleri ve replasman sonrası değişimler ile klinik ve radyolojik parametrelerin değişimleri. ($p < 0.05$)

Demografik ve Klinik Parametreler		Fingolimod Kullanımı Altında																	
		Radyolojik Aktivasyon (n=166)			Yıllık Atak Oranı (n=212)			Yeni Atak (n=212)			Radyolojik aktivasyon veya Yeni Atak (n=168)			EDSS'de progresyon (n=214)			NEDA-3 (n=166)		
		Var (25)	Yok (141)	P	< 0.5 (186)	> 0.5 (26)	P	Var (29)	Yok (183)	P	1/2 (38)	0/2 (130)	P	Var (49)	Yok (165)	P	+	-	P
Yaş	>35	19	95	0.392	58	6	0.399	6	58	0.230	8	44	0.133	16	50	0.754	33	19	0.770
	<35	46	6		128	20		23	125		30	86		33	115		75	39	
Cinsiyet	Kadın	20	104	0.508	51	9	0.445	9	151	0.725	11	32	0.590	10	50	0.176	29	13	0.531
	Erkek	5	37		135	17		20	132		27	98		39	115		79	45	
Tanı Süresi (ay)	<72	10	69	0.410	99	15	0.669	17	97	0.573	22	66	0.439	28	88	0.638	55	32	0.601
	>72	15	72		87	11		12	86		16	64		21	77		53	26	
FNG Öncesi YAO	<0.5	53	88	0.326	68	13	0.186	15	66	0.107	20	46	0.055	23	110	0.012	75	26	0.002
	>0.5	12	13		118	13		14	117		18	84		26	55		33	32	
FNG Öncesi Dvit.	<30	12	69	1	83	12	0.515	14	81	0.353	17	65	0.777	26	69	0.101	50	31	0.156
	>30	3	23		29	2		2	29		4	22		4	27		20	6	
Rep. Sonrası Dvit.	<30	9	44	1	56	6	0.135	8	54	0.298	12	41	0.759	20	42	0.466	29	24	0.375
	>30	3	15		16	5		5	16		5	14		5	16		12	6	

FNG: Fingolimod Rep.: Replasman tedavisi

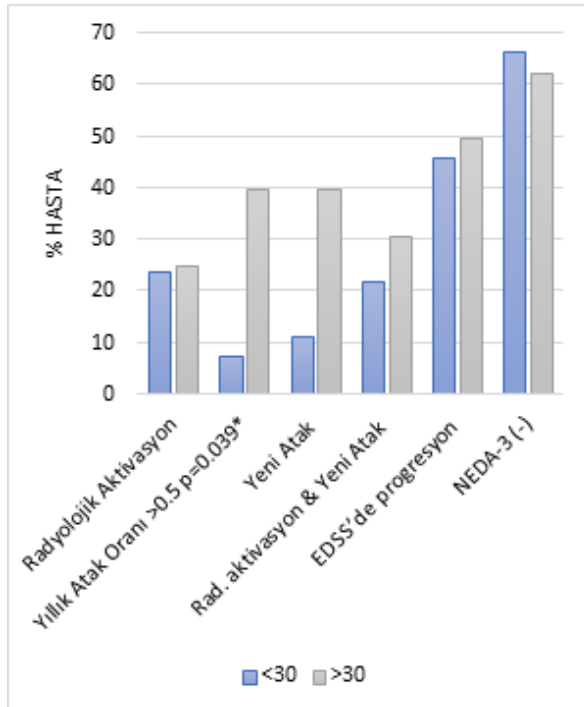
Tablo II. Fingolimod öncesi yıllık atak oranı >0.5 olan hastalarda (hastalık aktivitesi daha yüksek olan) başlangıç D vitamini düzeyleri, replasman sonrası değişimler ile klinik ve radyolojik parametrelerin değişimleri. ($p < 0.05$)

D vitamini düzeyleri		Radyolojik Aktivasyon			Yıllık Atak Oranı			Yeni Atak			Radyolojik aktivasyon veya Yeni Atak			EDSS'de progresyon			NEDA-3		
		Var	Yok	P	< 0.5	> 0.5	P	Var	Yok	P	1/2	0/2	P	Var	Yok	P	+	-	P
FNG Öncesi Dvit.	<30	6	28	0.655	35	7	1	8	34	1	10	25	0.469	16	26	0.749	15	19	0.123
	>30	1	12		12	2		2	12		2	11		4	10		9	4	
Rep. Sonrası Dvit.	<30	5	16	1	24	2	0.039	3	23	0.076	6	21	0.431	12	14	1	7	14	1
	>30	2	6		6	4		4	6		4	9		5	5		3	5	



Şekil 1:

Fingolimod öncesi serum 25-OH D vitamin düzeyinin klinik ve radyolojik sonlanım parametreleri ile ilişkisi. ($\mu\text{g/L}$, hasta yüzdesi)



Şekil 2:

Replasman tedavisi ile klinik ve radyolojik sonlanım parametrelerinin değişimi. ($\mu\text{g/L}$, hasta yüzdesi)

Tartışma ve Sonuç

D vitamininin immünomodülatör özelliklere sahip olduğu bilinmektedir ve eksikliği multipl skleroz da dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların gelişimi için çevresel bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B hücreleri de dahil olmak üzere immün hücreler D vitamini reseptörünü ve böbreklerde aktif forma dönüşü sağlayan 1α -hidroksilaz'ı eksprese eder. Klinik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin hashimoto tiroiditi, tip-1 diabetes mellitus (T1DM), addison hastalığı ve graves hastalığı, romatoid artrit veya sistemik Lupus eritamotozus gibi çeşitli otoimmün hastalıkların başlangıcı veya alevlenmesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir.⁶ Bununla birlikte aktif D vitamini veya D vitamini takviyesinin otoimmün hastalık patolojisini iyileştirip iyileştirmediği konusunda tartışmalar vardır.

Son yıllarda D vitamini eksikliği ile MS arasındaki ilişki ilgi konusu haline gelmiştir. MS, muhtemelen güneş ışığına maruz kalmanın azalması ve bunun sonucunda D vitamini sentezindeki azalma nedeniyle yüksek enlem bölgelerinde yaygındır.⁷ Serum 25-OH D ve 1, 25-OH D seviyeleri MS hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşüktür ve serum 25-OH D seviyelerinin hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸ ABD askerlerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, 25-OH D eksikliği Kafkaslarda MS için bir risk faktörü olarak tanımlandı ve D vitamini eksikliğinin MS patogenezi ile ilişkili olduğunu gösterdi.⁹ Ancak D vitamini eksikliği ile MS arasında nedensel bir ilişki kurmak zordur.

Son yıllarda, MS'li hastalarda başlangıç D vitamini eksikliği ile hastalık başlangıcı ve progresyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu birçok çalışmada vurgulandı.¹⁰⁻¹² D vitamini replasmanı veya takviyesinin olası yararlı etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar belirtildi. Birçok klinik çalışmada hastalık aktivitesinde ve şiddetinde azalma olduğu saptandı.¹³⁻¹⁷ Hatta bu etkinin uzun dönemde (on yıl) halen devam ettiği¹⁸, MS öncülü olarak değerlendirilen klinik izole sendrom tanımlı hastalarda da benzer olumlu sonuçlar bildirildi.¹⁹ Bazı çalışmalarda ise hastalık gelişimi ve inflamasyon süreci için etkili olduğu ancak esas olarak nörodejenerasyonun bir göstergesi olan progresyon üzerine etkisinin olmadığı belirtildi.²⁰ Daha az sayıdaki MS'in radyolojik yansımalarını değerlendiren çalışmalarda da olumlu sonuçlar bildirildi.^{21, 22} Ayrıca replasman dozuna bağlı olarak immün mekanizmaların değişebileceği de düşünülmektedir. Örneğin orta seviyelerde replasman ile doğrudan immünomodülatör olumlu bir etkinin gözlemlendiği, ancak yüksek doz replasman sonrası kalsiyum seviyelerinin

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

yükselerek T hücre uyarımı aracılı hastalık aktivitesini şiddetlendirebileceğini öne süren sonuçlar da vardır.²³

Hastalığın gelişimi, aktivasyonu veya progresyonu ile son yıllarda ilişkilendirilmiş bazı serum biyobelirteçleri, sitokinler veya kemokinler ile dolaylı yoldan çıkarımda bulunmamızı sağlayabilecek çalışmalar da vardır. IL-27, TGF- β 1, IL-10, IL-17A ve IL-6 plazma seviyeleri D3 vitamininin uygulanmasını takiben önemli ölçüde değiştiği²⁴, D vitamini artışıyla birlikte, anti-inflamatuar sitokin seviyeleri (IL10, TGF- β) ve IFN- γ artarken, proinflamatuar IL-17'nin değişmeden kaldığı²⁵, anti-inflamatuar sitokinlerin artışı ile D vitamini immünomodülatör fonksiyonlarda önemli bir rolü olduğu ve MS'in patofizyolojik sürecinin önlenmesine katkıda bulunabileceği bu çalışmalarda vurgulandı. MS şiddeti, progresyonu ve tedavi yanıtı için potansiyel bir biyobelirteç olan serum nörofilament hafif zincir (sNFL) düzeyi ile D vitamini arasında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.²⁶⁻²⁸ MS'in gelişiminde ve hastalık sürecinde epigenetik mekanizmalarda rol oynadıkları günümüzde kabul edilen diğer risk faktörlerinden vücut kitle indeksi, sigara veya EBV enfeksiyonu gibi faktörlerin bu sonuçlara etkileri olabilir.

Ancak literatürde olumlu etki saptanmayan çalışmalar da azımsanmayacak kadar vardır.^{29,30} Örneğin yakın geçmişteki sistematik bir derleme ve meta-analizde bu konu değerlendirildi ve MS hastalarında tedavi sırasında yüksek veya düşük doz D vitamini takviyelerinin atak oranı ve özürlülük üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterildi.³¹ Ayrıca MS'e en yakın deneysel bir prototipi olan EAE modeli üzerinde yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirildi.³²

D vitamininin MS patogenezi üzerinde immünomodülasyonu teşvik edici etkisi belirtilse de kabul görmüş bir sınır değer yoktur. Çalışmalarda kabul edilen sınır değerlerin değişken olması sonuçların çelişkili olmasının nedenlerinden olabilir. Ayrıca kullanılan hastalık modifiye edici tedavilere göre D vitamini etkisi değişiyor olabilir. Kullanılan tedavilere göre D vitamini etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; interferon tedavisi alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında vitamin takviyesinin sNFL üzerinde etkisiz olduğu²⁷, fingolimod tedavisi alan hastalarda <50 nmol/l altındaki düzeyler ile hastalık aktivasyonu arasında net bir ilişki saptanmasa da iki yıllık takipte beyin MR'da daha düşük sayıda Gd(+) kontrast tutan lezyon sayısı ile ilişkilendirildi ve yeterli kabul edilen düzeylerin üstünde olacak şekilde D vitamini takviyesinden yararlanılabileceği belirtildi.²² Glatiramer asetat, fingolimod ve interferon tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ilk atak, progresyon ve MR'da kontrastlanan lezyon görülme zamanları için farklı sonuçlar bildirildi.³³ Ayrıca 1, 25-OH D ve S1P_{1,5} reseptörlerinin agonistleri/antagonistleri (fingolimod) ile kombine tedavilerin in

vivo olarak protein agregasyonu kaynaklı nörotoksiteyi anlama ve tahmin etme yeteneği açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.³⁴ Okrelizumab kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada 25-OH D takviyesi ve serum düzeyleri, ocrelizumab ile tedavi edilen MS'li hastaların B hücre kinetiği ve radyolojik aktivitesi ile ilişkili olabileceği, eksikliğin erken B hücresi yeniden popülasyonu ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtildi.³⁵ Tüm bu faktörlerin dışında serum D vitamini düzeyinden bağımsız olarak hücre içinde D vitamini reseptörü uyarımı sonrası etkinliğin ortaya çıkıyor olması, bu reseptörün polimorfizminde istenilen serum vitamin düzeylerine ulaşılabilse de hastalık patogenezi üzerine etkinlik değişebilir veya hastalığın addison hastalığında CYP27B1 polimorfizminin tespit edilmiş olması gibi hastalık gelişimi ile direkt ilişkili olabilir.³⁶ D vitamini eksikliğinin MS'i tetiklemeye katkıda bulunup bulunmadığını veya hastalığın kendisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı halen önemli bir tartışma konusudur.

Sonlanım parametresi olarak hastalığa klinik veya radyolojik inflammatuar aktivasyon veya progresyon dışında kognitif değerlendirmelerin³⁷ ve depresyon bulgularının değerlendirildiği çalışmalarda^{15,38} da hastalığın ana sonlanımları üzerine etki görülmesi de günlük yaşam aktivitelerini kötüleştiren bu tablolar üzerinde olumlu etki belirtilmiş ve bu açıdan da takviye tedavi önerilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki çalışmaların bir kısmı ile uyumlu iken bazıları ile uyumsuz sonuçlara sahipti. Çalışmamızda belirlediğimiz tüm sonlanım parametreleri için başlangıç D vitamini düzeyinin 30 μ g/L'nin altında veya üstünde olması herhangi anlamlı fark oluşturmadı. Başlangıçta vitamin düzeyi yetersiz olup replasman sonrası >30 μ g/L düzeyinde seyreden hastalarda da sonlanım parametreleri için anlamlı fark saptamadık. Sonlanım kriterlerini etkileyebilecek faktörlerden fingolimod öncesi yıllık atak oranı yüksek olan (daha yüksek hastalık aktivitesi ile fingolimod tedavisine geçilmiş) hastalarda vitamin düzeylerinden bağımsız olarak özürlülük progresyonu (EDSS) ve NEDA-3'ün daha kötü sonuçlandığını saptadık. Bu hasta alt grubunda yaptığımız analizlerde ise hem başlangıç vitamin düzeyi hem de replasman tedavisi tamamlanan hastalar için sonlanım kriterlerinde fark yoktu.

D vitamininin MS de dahil olmak üzere nöroinflammatuar hastalıkların patogenezi ve seyrinde önemli bir rol oynadığına dair ortaya çıkan kanıtlar vardır. Bu nedenle, çeşitli çalışmalarda D vitamini takviyesi yoluyla potansiyel yararlı etkileri araştırmıştır. Çalışmaların yetersiz olması çelişkili sonuçlar doğurabilmektedir. Replasmanın etkisini tam olarak belirlemek için farklı hastalık evrelerinde, kullanılan farklı immunomodülatör ajanlar ile daha büyük randomize kontrollü çalışmalar gerekir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

MS etiopatogenezinde tetikleyici veya hastalık aktivitesini agra ve edici diğer faktörlerden VKİ, sigara içimi ve EBV hastalık öyküsü kohortumuzda değerlendirilmemiştir. D vitamini replasmanı için hastaların hepsi tedavi uyum sorunundan dolayı standart bir protokolle tedavi edilememiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 14 Şubat 2023
Karar No: 2023-3/21

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.S., Ö.F.T. Veri toplama ve işleme: F.S., S.H.L. Analiz ve verilerin yorumlanması: F.S., E.R.K. Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.S.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Prof.Dr. Güven Özkaya'ya verdiği destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, *Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator*. Nutrients, 2018. **10**(11).
- Feige, J., et al., *Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats*. Nutrients, 2020. **12**(3).
- Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 27-40.
- Soilu-Hanninen, M., et al., *A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 565-71.
- Stein, M.S., et al., *A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neurology, 2011. **77**(17): p. 1611-8.
- Murdaca, G., et al., *Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications*. Autoimmun Rev, 2019. **18**(9): p. 102350.
- Sellner, J., et al., *The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(8): p. 495-502.
- Hiremath, G.S., et al., *Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2009. **15**(6): p. 735-40.
- Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. JAMA, 2006. **296**(23): p. 2832-8.
- Gandhi, F., et al., *Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis*. Cureus, 2021. **13**(10): p. e18487.
- Moosazadeh, M., et al., *Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. AIMS Neurosci, 2021. **8**(2): p. 239-253.
- Fatima, M., et al., *Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept*. Cureus, 2022. **14**(6): p. e26186.
- Laursen, J.H., et al., *Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab*. Mult Scler Relat Disord, 2016. **10**: p. 169-173.
- Jelinek, G.A., et al., *Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2015. **15**: p. 132.
- Glabska, D., et al., *Vitamin D Supplementation and Mental Health in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review*. Nutrients, 2021. **13**(12).
- Mansoor, F., et al., *Association Between Serum Vitamin D Levels and Frequency of Relapses in Patients With Multiple Sclerosis*. Cureus, 2021. **13**(4): p. e14383.
- Vandebergh, M., B. Dubois, and A. Goris, *Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022. **9**(3).
- Wesnes, K., et al., *Low vitamin D, but not tobacco use or high BMI, is associated with long-term disability progression in multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2021. **50**: p. 102801.
- Piedel, F., et al., *Correlation between vitamin D and alterations in MRI among patients with multiple sclerosis*. Ann Agric Environ Med, 2021. **28**(3): p. 372-377.
- Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci, 2020. **411**: p. 116668.
- Akhtar, A., et al., *Radiological Association Between Multiple Sclerosis Lesions and Serum Vitamin D Levels*. Cureus, 2022. **14**(11): p. e31824.
- Ferre, L., et al., *Basal vitamin D levels and disease activity in multiple sclerosis patients treated with fingolimod*. Neurol Sci, 2018. **39**(8): p. 1467-1470.
- Hausler, D., et al., *High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium*. Brain, 2019. **142**(9): p. 2737-2755.
- Hashemi, R., et al., *The impact of vitamin D3 intake on inflammatory markers in multiple sclerosis patients and their first-degree relatives*. PLoS One, 2020. **15**(4): p. e0231145.
- Walawska-Hrycek, A., et al., *The Impact of Vitamin D Low Doses on Its Serum Level and Cytokine Profile in Multiple Sclerosis Patients*. J Clin Med, 2021. **10**(13).
- Zorzella-Pezavento, S.F.G., et al., *Is there a window of opportunity for the therapeutic use of vitamin D in multiple sclerosis?* Neural Regen Res, 2022. **17**(9): p. 1945-1954.
- Hanninen, K., et al., *Vitamin D supplementation and serum neurofilament light chain in interferon-beta-1b-treated MS patients*. Brain Behav, 2020. **10**(9): p. e01772.
- Smolders, J., et al., *Vitamin D(3) supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2020. **141**(1): p. 77-80.
- Shaygannejad, V., et al., *Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial*. Mult Scler Int, 2012. **2012**: p. 452541.
- Zheng, C., et al., *The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2018. **23**: p. 56-61.
- Hanaei, S., et al., *Effect of Vitamin D Supplements on Relapse Rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in Multiple Sclerosis (MS): A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Prev Med, 2021. **12**: p. 42.
- Wasnik, S., et al., *Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We?* Int J Mol Sci, 2020. **21**(9).
- Rotstein, D.L., et al., *Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015. **2**(6): p. e167.

Multiple Sklerozda D Vitamininin Etkisi

34. Garcia-Gil, M., et al., *Crosstalk between sphingolipids and vitamin D3: potential role in the nervous system*. Br J Pharmacol, 2017. **174**(8): p. 605-627.
35. Miele, G., et al., *Association of vitamin D serum levels and vitamin D supplementation with B cell kinetics and disease activity in Multiple Sclerosis patients treated with ocrelizumab: an Italian multi-center study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **68**: p. 104395.
36. Fichna, M., et al., *Association of the CYP27B1 C(-1260)A polymorphism with autoimmune Addison's disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010. **118**(8): p. 544-9.
37. Cortese, M., et al., *Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT*. Neurology, 2020. **94**(18): p. e1950-e1960.
38. Hongell, K., et al., *Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials*. J Neurol, 2018. **265**(2): p. 348-355.

