

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI



**FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA KARACİĞER ENZİM DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu TAP

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Menderes Yusuf TERZİ

Prof. Dr. A. Taşkın DUMAN

HATAY - 2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA KARACİĞER ENZİM DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu TAP

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Menderes Yusuf TERZİ

Prof. Dr. A. Taşkın DUMAN

HATAY - 2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**FİNGOLİMOD TEDAVİSİNİN MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA KARACİĞER ENZİM DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Duygu TAP

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 26/06/2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Aylin AKÇALI
Üye: Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Menderes Yusuf TERZİ

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik (TIP) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle tanıdığım günden itibaren eşsiz kişiliği ile hayatıma paha biçilmez değerler katan, bilgilerinden ve akademik tecrübelerinden çok şey kazandığım ve bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında bana her aşamada destek olan, beraber çalışmaktan onur duyduğum saygı değer hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Taşkın DUMAN'a,

Yüksek lisans eğitimin boyunca kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan ve tezimin her aşamasında gösterdiği özveri ve katkılarından dolayı saygı değer hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Menderes Yusuf TERZİ'ye ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan sayın Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK'e, sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülay GÜLBOL DURAN'a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve tüm eğitimin boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan Annem ve Babam ile kardeşlerime;

Sonsuz teşekkürler..

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Multipl Skleroz.....	2
2. 1. 1. Tarihçe.....	2
2. 1. 2. Epidemiyoloji	2
2. 1. 3. Etiyoloji	4
2. 1. 3. 1. Çevresel Faktörler	4
2. 1. 3. 2. Genetik Faktörler.....	5
2. 1. 4. İmmunopatogenez	6
2. 1. 5. Klinik Belirtiler	8
2. 1. 6. Tanı Kriterleri.....	9
2. 1. 7. Sınıflandırma	12
2. 1. 8. Kullanılan Tedavi Yöntemleri.....	12
2. 1. 8. 1. Atak Tedavisi	13
2. 1. 8. 2. Hastalık Seyrini Değiştiren Tedaviler	13
2. 1. 8. 2. 1. İmmunmodulatör Tedaviler.....	13
2. 1. 8. 2. 2. Oral Tedaviler.....	14
2. 1. 8. 2. 3. Monoklonal Antikor Tedaviler.....	15
2. 2. Fingolimod.	16
2. 2. 1. Fingolimodun Yapısı	16

2. 2. 2. Fingolimodun Etki Mekanizması	17
2. 2. 3. Fingolimodun Yan Etki Mekanizmaları	20
2. 3. Karaciğer Fizyolojisi	22
2. 3. 1. Karaciğer Enzimleri	23
2. 3. 1. 1. Aminotransferazlar (Transaminazlar).....	23
2. 3. 1. 1. 1. Alanin aminotransferaz (ALT).....	23
2. 3. 1. 1. 2. Aspartat aminotransferaz (AST)	24
2. 3. 1. 2. Gama glutamil transpeptidaz (GGT).....	24
2. 3. 1. 3. Alkalen fosfataz (ALP)	24
2. 4. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Değişimi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. 1. Hasta Seçimi.....	26
3. 2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	26
3. 3. Çalışma Tasarımı.....	27
3. 4. Biyokimyasal Değerlendirme.....	27
3. 5. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4. 1. Hastaların Demografik Özellikleri	28
4. 2. Hastaların Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karaciğer Enzim Düzeyleri ..	30
4. 3. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Karaciğer Enzim Düzeyleri Değişimi	33
4. 4. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Artışı ile Hasta Yaşı ve Fingolimod Kullanım Süresi Arasındaki Korelasyon	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40
EK	44
ÖZGEÇMİŞ	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. MS'nin Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı.....	4
Şekil 2.2. MS patolojisinde MRG'de demiyelinizan lezyonlar.....	6
Şekil 2.3. Fingolimodun Kimyasal Yapısı.....	16
Şekil 2.4. Fingolimodun Etki Mekanizması	19
Şekil 4.1. Fingolimod Tedavisi Öncesi ve Sonrası ALT Düzeylerinin Karşılaştırılması... 31	31
Şekil 4.2. Fingolimod Tedavisi Öncesi ve Sonrası GGT Düzeylerinin Karşılaştırılması ..31	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2. 1. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2010).....	10
Çizelge 2. 2. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2017).....	11
Çizelge 4. 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	28
Çizelge 4. 2. Hastaların Yaş Dağılımları	29
Çizelge 4. 3. Hastaların Fingolimod Kullanma Süresi	29
Çizelge 4. 4. MS Hastalarında Fingolimod Tedavi Öncesi ve Sonrası Karaciğer Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	30
Çizelge 4. 5. Kadın ve Erkek Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karaciğer Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
Çizelge 4. 6. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Karaciğer Enzim Düzeyleri Değişimi.....	33
Çizelge 4. 7. Fingolimod Tedavisi Alan Kadın ve Erkek Hastalarda Karaciğer Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
Çizelge 4. 8. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Artışı ile Hasta Yaşı ve Fingolimod Kullanım Süresi Arasındaki İlişki	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
AV	Atriyoventriküler
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DIS	Dissemination in Space
DIT	Dissemination in Time
DMT	Disease-Modifying Treatments
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr Virüs
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GA	Glatiramer Asetat
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
IFN	İnterferon
IgG	İmmünglobulin G
IFNγ	İnterferon Gama
KİS	Klinik İzole Sendromu
MBP	Miyelin Bazik Proteini
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMP	Matrix Metalloproteinaz
MOG	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MP	Metilprednisolon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OKB	Oligoklonal Band
PLP	Proteolipid Protein
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
S1P	Sfingozin-1 Fosfat
S1PR	Sfingozin-1 Fosfat Reseptörü
SGOT	Serum Glutamat Okzaloasetat
SGPT	Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VZV	Varisella Zoster Virüs

ÖZET

Fingolimod Tedavisinin Multipl Skleroz Hastalarında Karaciğer Enzim Düzeylerine Etkisi

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize otoimmün bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. Hastalığın inflamatuvar fazı için birçok ilaç üretilmiştir. Bu ilaçlardan biri de fingolimoddur. Fingolimod, lenf dğümlerinden lenfosit çıkışını inhibe eden, oto-reaktif T ve B lenfositlerin MSS'ye geçişini engelleyen bir sfingosin 1-fosfat reseptör (S1PR) modülatörüdür. Relapsing remitting MS (RRMS) hastalarında yapılan çalışmalar, fingolimod tedavisinin nöroinflamatuvar hastalığı azaltabildiğini ve MSS doku bütünlüğünü geliştirdiğini göstermiştir. Fingolimodun, terapötik etkilerinin yanında çeşitli yan etkiler de bildirilmiştir. Bunların arasında karaciğer enzim düzeylerine olan etkisi dikkat çekmektedir. Çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde RRMS tanısı ile takip edilen ve ilk kez fingolimod tedavisi başlanan hastalarda fingolimod tedavisinin, karaciğer enzimlerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hastanemiz poliklinik veritabanına kayıtlı MS hastalarından 102 RRMS hastasına ait, cinsiyet, yaş, fingolimod kullanım süresi ve karaciğer enzim düzeyleri (Alanin aminotransferaz (ALT), Gama glutamil transpeptidaz (GGT)) kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmamızda, RRMS hastalarında 0,5 mg/gün dozunda oral fingolimod tedavisi başladıktan en erken 3 ay sonrasında bakılan ALT ve GGT düzeylerinin, tedaviye başlanmadan önceki ALT ve GGT düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Erkek hastalarda tedavi sonrası ortalama ALT ve GGT düzeyleri kadın hastalara kıyasla yaklaşık iki kat yüksek bulundu. Erkek hastaların %23,4'ünün ve kadın hastaların %17,9'unun ALT düzeylerinin normalin üst sınırını geçtiği, erkek hastaların %34,6'sının ve kadın hastaların ise %32,6'sının GGT düzeylerinin normalin üst sınırını geçtiği saptandı. Karaciğer enzim yükselmesi ile hasta yaşı ve fingolimod kullanım süresi arasında korelasyon bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Fingolimod, multipl skleroz, relapsing remitting multipl skleroz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transpeptidaz.

ABSTRACT

The Effect of Fingolimod Treatment on Liver Enzyme Levels in Multiple Sclerosis Patients

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune central nervous system (CNS) disease characterized by inflammation, demyelination and neurodegeneration. One of these drugs is fingolimod. Fingolimod is a sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) modulator that inhibits lymphocyte output from lymph nodes and prevents the passage of auto-reactive T and B lymphocytes into the central nervous system (CNS). Studies in patients with relapsing remitting MS (RRMS) have shown that fingolimod treatment can reduce neuroinflammatory disease and improve central nervous system tissue integrity. In addition to the therapeutic effects of fingolimod, various side effects have also been reported of which, effect on liver enzyme levels is notable. The aim of this study was to investigate the effect of fingolimod treatment on liver enzymes in patients who were followed-up with RRMS diagnosis and were treated with fingolimod for the first time in the MS outpatient clinic of Neurology of Medical Faculty at Department Hatay Mustafa Kemal University. Our study was a retrospective study, and sex, age, fingolimod usage period and liver enzyme levels (Alanine aminotransferase (ALT), Gamma glutamyl transpeptidase (GGT)) of 102 RRMS patients from MS patients enrolled in the polyclinic database of the hospital were recorded and were statistically evaluated. In our study, ALT and GGT levels recorded at least 3 months after starting oral fingolimod (0,5mg/day) treatment in RRMS patients were found to be significantly higher than the ones before starting any treatment ($p < 0.001$). Mean ALT and GGT levels after fingolimod treatment were approximately two times higher in male patients than in female patients. It was found that 23.4% of male patients and 17,9% of female patients exceeded the upper limit of normal ALT levels and 34.6% of male patients and 32.6% of female patients exceeded upper limit of normal GGT levels. There was no correlation between liver enzyme elevation and patient age and fingolimod usage period.

Keywords: Fingolimod, multiple sclerosis, relapsing remitting multiple sclerosis, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase.

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), çoğunlukla genç yetişkin yaşta başlayan, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nin çeşitli bölgelerinde, kronik inflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterize, ataklarla seyreden bir hastalıktır. Hastalığın nedeni hala bilinmese de, etiolojisinde çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir.

MS'de tanı, semptomlara bağlı olarak klinik ve radyolojik bulgular dikkate alınarak konmaktadır. Hala kesin MS tanısı konulabilecek bir klinik ya da laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bu yüzden kesin tanıya ulaşmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), uyandırılmış potansiyeller, kognitif testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi önemli katkılar sağlamaktadır.

Günümüzde MS tedavisi konusunda büyük ilerlemelere rağmen halen istenilen düzeye ulaşılmış değildir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve ilk oral ilaç olan fingolimod sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptörünün antagonisti şeklinde davranır (Brinkmann 2009). Fingolimod periferik lenfoid organlarda çoğunlukla efektör T ve B hücrelerini dokuya hapseden seçici bir immünosupresandır. Lenfositler üzerindeki S1P reseptörlerine bağlanarak reseptörün görevini yapmasını engeller (Gajofatto ve ark. 2016).

Fingolimodun immun sistem üzerinde terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu tedavi ile birlikte çeşitli yan etkiler de görülmektedir. Bunlar arasında karaciğer enzim düzeyleri üzerine olumsuz etkileri yer almaktadır. Çok sayıda çalışmada MS'de fingolimod tedavisinin karaciğer üzerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda planladığımız çalışmamızda amacımız; fingolimod tedavisi alan Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası bakılan karaciğer enzim düzeylerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Multipl Skleroz

MS, MSS'de inflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize olan ve değişik klinik seyir özellikleri gösterebilen kronik bir hastalıktır.

2.1.1. Tarihçe

MS'nin patolojik tanımı ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Robert Carswell lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalıkla ilgili klinik kanıtlar sunamamıştır. Jean Cruveilhier ise hastalığın klinik özelliklerini anlattığı 4 vaka bildirmiştir. Daha sonra 1849 yılında Alman patalog Freidrich Theodore von Frerichs, bir vakada hastalıkla ilgili bulguları açıklayarak ilk klinik tanıyı koymuştur (Ferrante 2000, Miller ve ark. 2003, Komiyama ve ark. 2006). Fransız nörolog Jean Martin Charcot 1868 yılında MS'nin günümüzdeki klinik ve patolojik özelliklerini ortaya koyan ilk tanımını yapmıştır. Charcot, patolojik sürecin miyelinin yıkımı ile başladığını ve demiyelinizasyon alanında skleroz oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle hastalığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamıştır (Miller ve ark. 2003).

1930'ların başlarında, Thomas Rivers ve meslektaşları, bağışıklık hücrelerinin beyne saldırabileceğinin ilk kanıtını göstermişlerdir. MS'nin hayvan modelinde yaptıkları bu çalışmada deneysel otoimmün ensefalomyeliti (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlardır (Van Hepps 2003).

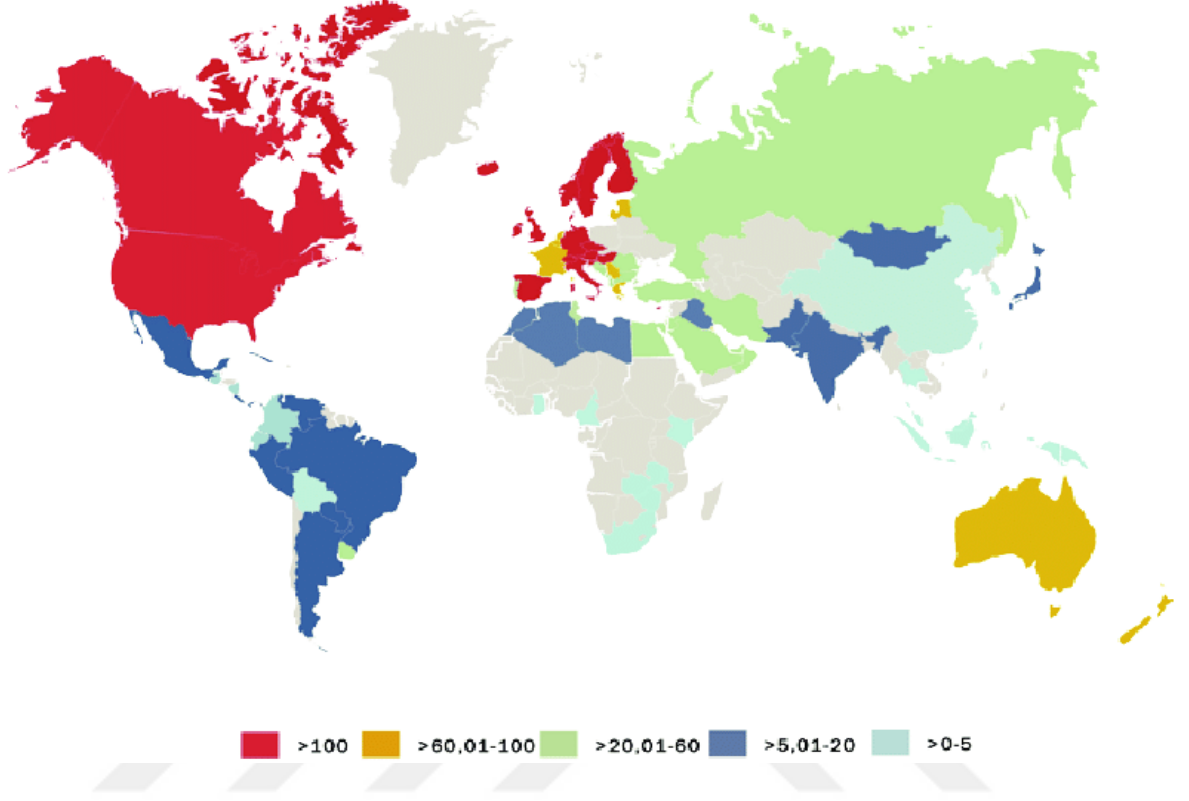
2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında yaklaşık 2.3 milyon insanı etkilediği bilinen MS, en fazla 20-40 yaş arası dönemde başlangıç göstermektedir. Özellikle çocukluk çağında MS insidansı çok düşük görülmekle birlikte 18 yaşından sonra artmaktadır (Confavreux ve Vukusic 2006). MS kadınlarda erkeklere kıyasla 1.5 veya 2 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre ortalama beş yıl daha erkendir (Pugliatti ve ark. 2006).

MS'nin prevalans ve insidans oranları ülkelere ve coğrafi dağılıma göre değişiklik göstermektedir. Hastalığın görülme riski beyaz ırklarda ve Avrupa ülkelerinde daha yüksek iken, siyah ırklarda ve Asya ülkelerinde daha düşüktür (Rosati 2001). Ekvatordan uzaklaştıkça hastalığın prevalansı artmaktadır. Örneğin; Kuzey Amerika, Güney Kanada, Kuzey Avrupa, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'da prevalans $>100/100,000$ iken, Asya'da $2/100,000$ olarak görülmektedir (Leray ve ark. 2016) (Şekil 2.1).

Türkiye hastalığın sık görüldüğü bölgeler arasında yer almakla birlikte MS insidansı ve prevalansı ile ilgili ulusal geniş çaplı bir çalışma henüz yapılmış değildir. Az sayıdaki bölgesel çalışmalar hastalığın prevalansı ile ilgili kısıtlı da olsa veri sağlamıştır. Örneğin; İstanbul Maltepe'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada, prevalans oranı $101,4/100,000$ olarak bulunmuş ve bu oran kadınlarda $118,7/100,000$ iken, erkeklerde $76,0/100,000$ olarak saptanmıştır (Türkbörü ve ark. 2006). Türkiye'nin Kuzey Doğusunda 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada prevalans $68,97/100,000$ bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kadın erkek oranı 4/1 olarak saptanmıştır (Alp ve ark. 2012).

Multiple Sclerosis Prevalence (per 100 000 people)



Şekil 2. 1. MS'nin coğrafi bölgelere göre dağılımı (MS Uluslararası Federasyonu, 2013).

2.1.3. Etiyoloji

MS'nin tam olarak nedeni hala anlaşılamamış olsa da, yapılan çalışmalarda çevresel ve genetik faktörlerin hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Hastalığın görülme sıklığının coğrafi farklılık göstermesinde genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. MS'de göç toplulukları üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Yüksek riske sahip bölgelerde doğan bireyler eğer 15 yaşından önce düşük riske sahip bölgelere göç ederse MS olma riskleri

azalmaktadır. Tam tersine, 15 yaşından önce yüksek riske sahip bölgeye göç ederse MS olma riskleri artmaktadır (Files ve ark. 2015, Fromont ve ark. 2010). Bu duruma, yaşamın erken dönemlerinde etkili olan çevresel faktörlerin veya bazı enfeksiyöz ajanların neden olduğu düşünülmektedir.

Hastalık prevalansının coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesi aynı zamanda güneş ışığına maruziyet ile D vitamini sentezi arasındaki ilişkisinin sorgulanmasına neden olmuştur (Files ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda yüksek enlem bölgelerinde yaşayan ve yüksek D vitamini alan gruplarda MS prevalansı yaşadıkları enleme göre düşük bulunmuştur (Ascherio ve ark. 2010).

Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu geçirmiş olmak ile MS gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yüksek titreli EBV antikörlerine sahip olan bireylerde düşük titreli antikörleri olanlara göre MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (Ramagopalan ve Sadovnick 2011).

Sigara kullanan bireylerde, içilen sigara miktarındaki artışın MS gelişim riski ve gidişi üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (Ramagopalan ve Sadovnick 2011, Hernan ve ark. 2001). Ayrıca, sigara kullanan Klinik İzole Sendromu (KİS) hastalarda klinik olarak MS'e dönüşme riskinin kullanmayanlara göre daha daha kısa sürede ve daha yüksek olduğu saptanmıştır (Arikanoglu ve ark. 2013).

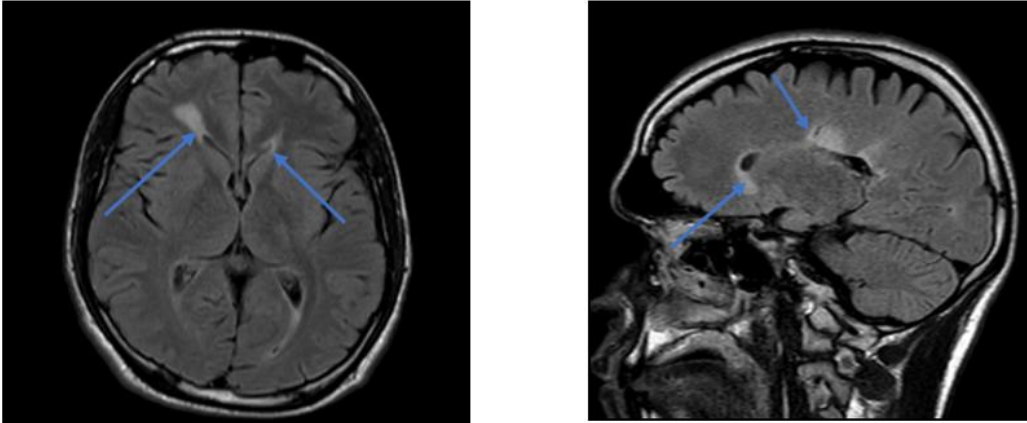
2.1.3.2. Genetik Faktörler

MS hastalarının birinci derece yakın akrabalarında riskin 15-35 kat fazla olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması gibi genetik faktörlerin önemi giderek artmaktadır (Ramagopalan ve Sadovnick 2011). İkizlerde yapılan çalışmalarda MS gelişme riskinin monozigot ikizlerde %25-34 oranında, dizigot ikizlerde ise %3-5 oranında artmış olduğu gösterilmiştir (Sadovnick 1993). Bu oranların değişiklik göstermesi, bu hastalıkta birden fazla genin rol oynadığını düşündürmektedir.

MS gelişme riskinin majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) sınıf I ve sınıf II alelleri (HLA DR ve HLA DQ) ile özellikle de 6. Kromozomda yer alan HLADRB1 gen lokusu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lincoln ve ark. 2005). Bu kompleks sistem T hücrelerine antijen sunarak, bağışıklık yanıtını tetikleyen HLA'ların üretiminde rol alır (Ramagopalan ve Sadovnick 2011, Arıkanoglu ve ark. 2013, Çevik 2013). Buna ek olarak, IL-7R gen polimorfizminin de MS gelişme riskini hafif olarak artırabileceği düşünülmüştür (Lundmark 2007). Ayrıca, Türkiye'de yapılan genetik çalışmalarda HLA DQ2 ve HLA DR14 antijenlerine sık rastlandığı tespit edilmiştir (Sawcer 2008, Eraksoy ve ark. 2003).

2.1.4. İmmunopatogenez

MSS'deki enflamatuvar demiyelinizan sonucunda akson zedelenmesi ile birlikte beyin ve omurilikte fokal demiyelinizan plaklar, oligodendrosit kaybı ve astrositik gliyosiz görülmektedir (Şekil 2.2). Bu durum inflamasyon T hücreleri, aktive makrofaj veya mikroglia hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (McFarland ve Martin 2007). MS patolojisi hala netlik kazanmamış olsa da bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, miyelin-reaktif T hücreleri kan-beyin bariyerini (KBB) aştığı ve orada aktive olan lenfositlerin MSS otoimmünitesini indüklediği düşünülmektedir (Fletcher ve ark. 2010).



Şekil 2. 2. MS patolojisinde MRG'de demiyelinizan lezyonlar (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, MS Polikliniği arşivinden alınmıştır).

MSS endotel hücrelerinde hücre içi ve hücre dışı değişimleri denetleyen matriks metalloproteinazlar (MMP'ler)'in, aktive olan immun hücreleri endotele yapıştırarak KBB'yi geçişlerinde kolaylık sağladığı düşünülmektedir. İmmun hücreleri KBB'yi geçtikten sonra sitokin reseptörlerinin ve hücre adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu gerçekleştirir ve bazı pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur (Milo ve Miller 2014).

MS'nin hayvan modellerinde CD4 (+) T hücreleri kullanıldığı için MS'nin CD4 (+) T hücre aracılı bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Miyelin proteinlerine özgü olan CD4 (+) T hücreleri hastaların kanlarında ve BOS'larında tespit edilmiştir. Fakat bu hücrelerin sağlıklı kontrollerde de saptanması, doğrudan MS ile ilişkilendirilmelerini zor kılmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda CD8 (+) T hücrelerinin de MS patolojisinde rol aldığı ve MS plaklarında klonal ve oligoklonal olarak çoğaldığı gösterilmiştir (Pette ve ark. 1990).

MS immünopatogenezinin temelinde tahminen periferde yer alan bir antijenin veya miyeline özgü T hücre aktivasyonunun yer aldığı düşünülmektedir. T lenfositler miyelin bazik proteini (MBP), heat shock protein, proteolipid protein (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi antijenlere karşı otoreaktif hale gelir (Saresella ve ark. 2008). Otoreaktif T hücreleri tam olarak açıklanamayan bir mekanizmayla aktif hale gelir ve KBB engelini aşarak MSS'ye geçer. MSS'de perivasküler antijen sunan hücreler gerekli sinyalleri oluşturarak Th1 hücrelerinden proinflamatuvar sitokin (tümör nekroz/nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IFN γ), lenfotoksin, IL-1 ve IL-2) salınımını başlatırlar. Aktive T hücrelerin beyine geçişi ve MSS içinde yeniden aktive olması sitokin kaskadını başlmasına neden olur. IL-2, IFN- γ ve TNF- α makrofajları aktif hale getirdikten sonra nitrikoksit ve TNF- α salınımı gerçekleşir (McFarland ve Martin 2007).

Son zamanlarda bildirilen MS patoloji çalışmaları B hücrelerinin immunopatogenezde aktif bir rol oynadığını göstermektedir. Bunu T hücrelerine antijen sunma özelliği gibi yollarla yaptığı düşünülmektedir. MS lezyonlarında plazma hücreleri tarafından oluşturulan otoreaktif antikolar MSS'de sitotoksikite aracılı enflamatuvarı ve fagositozu indükleyerek enflamasyon ile birlikte demiyelinizan süreci başlatırlar. Ayrıca, yapılan bir çalışmada, immunglobulin G (IgG) ve bileşenleri miyelin hasarının olduğu

lezyon alanlarında saptanmıştır ve spesifik antikorların demiyelinizan lezyon oluşumunda rol aldığı görüşü desteklenmiştir (Saresella ve ark. 2008, Weber ve Hemmer 2010).

2.1.5. Klinik Belirtiler

MS'nin en önemli özelliklerinden biri ataklar ve ilerlemeler ile seyretmesidir. Klinik belirtiler, MSS'nin etkilenen bölgelerine göre çeşitlilik gösterse de, hastalarda bazı belirtilere sık olarak rastlanmaktadır (Compston ve Coles 2008).

MS'de atak; akut veya subakut başlangıçlı, vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyonun yokluğunda, en az 24 saat boyunca devam eden ve demiyelinizan süreci yansıtan nörolojik yakınmalar olarak tanımlanmaktadır (Polman ve ark. 2011). Bu süreçte gerçek atak ve yalancı atak (psödoatak) ayrımının iyi yapılması gerekmektedir. Enfeksiyon, stres, uykusuzluk ve benzeri durumlarda görülen yalancı ataklar dışlanmalıdır.

Görsel belirtiler genellikle optik nörit olarak ortaya çıkmaktadır. Optik sinir tutulumu subakut başlangıçlı ve tipik olarak ağrılıdır. Hastanın ağrılı göz hareketleri ile görme keskinliğinde hızlı bir kayıp meydana gelmektedir. Ayrıca bu belirtilere ek olarak, vücut ısısının artmasıyla birlikte görmenin bulanıklaşması görülebilmektedir. Bu durum, optik sinir ile ilişkili enflamasyondan kaynaklanmaktadır. Akut optik nörit atağı geçiren hastaların hemen hemen %90'ında 2 ile 6 ay arasında görme tamamen normale dönmektedir. Genellikle izole optik nörit atağından sonra başka atakların ortaya çıkması durumunda MS tanısı konabilir (Noseworthy ve ark. 2000).

Hastalarda en sık karşılaşılan motor semptomlar ataksik ve spastik paraparezidir. Genellikle hastalığın başlangıcında görülmeyen spastisite ilerleyen yıllarda hastaların %60-70 kadarında görülebilmektedir. Şiddetli spastisite ile birlikte hareketlerde kısıtlılık oluşmaktadır. Derin tendon reflekslerinde canlılık, Babinski pozitifliği, ve klonus gibi bulgular da görülen diğer motor belirtilerdir (Samuels ve Ropper 2019).

MS hastalarında bağırsak ve mesanede üriner inkontinans ve üriner sistem enfeksiyonları ile birlikte seksüel disfonksiyon da görülebilir.

Psikiyatrik tablolar, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Depresyon MS hastalarının üçte ikisinde görülen psikiyatrik semptomdur ve hastalar genellikle tedaviye iyi yanıt verirler.

2.1.6. Tanı Kriterleri

Hala kesin MS tanısı konulabilecek bir klinik ya da laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bu yüzden kesin tanı, klinik bulgular ve yardımcı laboratuvar yöntemleri dikkate alınarak konmaktadır.

Tanı sürecinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG, MSS'de oluşan beyaz cevher lezyonların tespitinde yüksek hassasiyet göstermektedir. Bununla birlikte, atipik klinik özellikler gösteren hastalarda MRG'ye ek olarak BOS analizi yapılmaktadır. BOS incelemesinde oligoklonal bant (OKB) varlığı, MS tanısında uzun yıllardır önemli bir biyobelirteç olmuştur (Deisenhammer ve ark. 2019) . MS hastalarının BOS analizlerinde total protein, gamma globülin ve OKB'nin anormal derecede bulunduğu saptanmıştır (Tinnore ve ark. 2000). Biyobelirteçlerin daha fazla araştırılması, MS tanısı ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

MS tanı kriterlerinde ilk olarak Poser kriterleri kullanılmıştır. Daha sonra 2001 yılında Uluslararası Panelde Ian McDonald tarafından MS tanısı için önerilen yeni kriterler gündeme gelmiştir. Kabul edilen bu yeni tanı kriterlerine "McDonald Kriterleri" adı verilmiştir (McDonald ve ark. 2001). 2001 yılında kabul edilen McDonald Kriterleri 2005, 2010 (Çizelge 2.1) ve son olarak 2017 yılında yeniden gözden geçirilmiştir (Çizelge 2.2). McDonald 2010 Kriterlerine göre MS tanı kriterleri sadeleştirilerek özgünlüğü korunmuş ve duyarlılığı artırılmıştır. 2005 ve 2010 McDonald Kriterleri kıyaslandığında, Zaman İçinde Yayılım (Dissemination in Time) (DIT) ve Uzay İçinde Yayılım (Dissemination in Space) (DIS) kriterlerinde değişiklikler yapılmıştır. Ayrıca BOS analiz incelemesi progresif MS tanısına sınırlandırılmıştır (Paty ve ark. 1988).

Çizelge 2. 1. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2010) (Polman ve Chris 2011).

Akut Atak Geçmişi	MRG Geçmişi	Gerekli Ek Veriler
2 atak	2 lezyon	yok
2 atak	1 lezyon	DIS veya atak için bekle
1 atak	2 lezyon	DIT veya atak için bekle
1 atak	1 lezyon	DIS ve DIT veya atak için bekle
1 yıl boyunca hastalığın progresyonu		3 bulgudan 2'si; 1. DIS (spinal kord dışı lezyonlar) 2. DIS (spinal kordda 2 veya daha fazla T2 lezyonu) 3. BOS'da bulunan OKB'ler ve/veya yüksek IgG indeksi

DIS: uzayda içinde yayılım; DIT: zaman içinde yayılım; BOS: beyin omurilik sıvısı; OKB: oligoklonalband; IgG: İmmünglobülin G.

Çizelge 2. 2. MS Tanısında McDonald Kriterleri (2017) (McNicholas ve ark. 2018).

Atak Sayısı	Lezyon Sayısı	Gerekli Ek Veriler
≥ 2 atak	≥ 2 lezyon	yok
≥ 2 atak	1 lezyon (daha önceki atağın oluşturduğu farklı anatomik bölgedeki lezyonların kanıtı)	yok
≥ 2 atak	1 lezyon	Farklı bir MSS bölgesini veya MRG'yi etkileyen ek bir atak ile gösterilen uzayda yayılım
1 atak	≥ 2 lezyon	MSS'ye özgü OKB'lerin gösterilmesi veya MRG veya ek bir atak ile gösterilen zamanda yayılım
1 atak	1 lezyon	Farklı bir MSS bölgesini etkileyen ek bir atak veya MRG ile gösterilen uzayda yayılım Ek bir klinik atakla veya MRG veya BOS'a özgü OKB'ler ile gösterilen zamanda yayılım

MRG: manyetik rezonans görüntüleme; MSS: merkezi sinir sistemi; BOS: beyin omurilik sıvısı; OKB: oligoklonal band

Ayırıcı Tanı: MS hastalığının klinik olarak heterojen bir özelliğe sahip olması ve kesin tanı koyduran bir yönteminin olmaması ayırıcı tanıda zorluklar çıkarmaktadır. MS'nin farklı klinik formlarına giren birçok otoimmün, nörodejeneratif, vaskülit ve metabolik hastalık vardır. Bu yüzden MS tanısında diğer olası hastalıkların farkında olunması ve dışlanması gerekmektedir (Miller ve ark. 2008).

2.1.7. Sınıflandırma

MS'nin klinik özellikleri ve doğal seyri geniş bir dağılım gösterdiğinden dolayı dört farklı MS formu ortaya çıkmıştır. Bunlar;

Ataklı-düzelen MS (Relapsing Remitting MS, RRMS) : Hastaların yaklaşık %85'inde görülen ve en sık rastlanan formdur. Genellikle günler veya haftalar içerisinde düzelen (tam veya tama yakın) akut ataklar ile karakterizedir. Hastaların nörolojik durumları ataklar arasında progresyon göstermez. Bununla birlikte, RRMS aşamasını takiben hastaların yaklaşık %50'si zaman içerisinde sekonder progresif MS (SPMS) forma dönüşmektedir (Lublin ve Reingold 1996, Files ve ark. 2015).

Sekonder progresif MS (Secondary Progressive MS, SPMS): Ortalama 5-6 yıl süren RRMS dönemi sonrasında oluşan bu formda, iyileşme olmamakta ve özürülük giderek artmaktadır (Files ve ark. 2015).

Primer progresif MS (Primer Progresif MS, PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10-15'i, hastalığın başlangıcından itibaren PPMS olarak adlandırılan kronik ilerleme göstermektedir. Genellikle iyileşmelerin olmadığı bu formda hastalığın ilerleme hızı değişkendir. Kadın ve erkekte eşit şekilde görülür (Lublin ve ark. 2016).

Progresif - ataklarla seyreden MS (Progressive-relapsing MS, PRMS): MS hastalarının %5'inde görülen bu form, PPMS gibi hastalığın başlangıcından itibaren ilerleme göstermektedir. Bu ilerlemeye daha sonra ataklar da eşlik etmektedir (Files ve ark. 2015).

2.1.8. Tedavi

MS'nin kesin tedavisi hala bulunamamıştır. Ancak atak önleyici ve hastalığın seyrini değiştiren tedaviler geliştirilmiştir.

2.1.8.1. Atak Tedavisi

Atak tedavisinde genellikle kortikosteroidler kullanılmaktadır. Steroidlerin farklı uygulama şemaları bulunmaktadır. Günümüzde en yaygın kabul gören atak tedavisi 5-7 gün boyunca 1000 mg/gün IV metilprednisolon (MP) verilmesidir. Yapılan çalışmalarda 3 gün boyunca 1000 mg/gün IV MP uygulamanın kötüleşme riskini azalttığı gösterilmiştir (Ikeda ve ark. 2015). Ayrıca, kortizol seviyesinin düzenlenmesi ile görevli hormon olan adrenokortikotropik hormon (ACTH) da atak tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'nin atak tedavisinde plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (Andersson ve Goddikin 1998). Atak şiddetli bir şekilde devam ediyorsa ve kortikosteroid ve ACTH tedavisine rağmen yanıt alınamıyorsa bu hastalarda plazmaferez uygulanabilmektedir (Sloka ve Stefanelli 2005, Ikeda ve ark. 2015).

2.1.8.2. Hastalık Seyrini Değiştiren Tedaviler

MS'de hastalığın seyrini değiştiren, atak önleyici ve özür lülüğün ilerleyişini durduran tedaviler 1990 yılının başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ilaçlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

2.1.8.2.1 İmmunmodulatör Tedaviler

İnterferonlar: MS tedavisinde onay alan hastalık seyrini değiştirici ilk tedavidir. İnterferon β -1a ve İnterferon β -1b olmak üzere iki şekli vardır. İnterferon betanın çeşitli preparatları bulunmaktadır. Subkütan olarak iki günde bir 0.25 mg (1 mL) dozunda uygulanır. MS'de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat T hücre aktivasyonunu baskılama, enflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi, lenfositlerin kan beyin bariyerinden geçişinin engellenmesi gibi mekanizmalar ile etki gösterdiği düşünülmektedir

(Kieseier 1999, Yong 2002, Walther ve Hohlfeld 1999, Ziemssen ve Schrempf 2007). Genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte, en sık görülen yan etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip benzeri semptomlar, lenfopeni ve depresyon yer almaktadır (Walther ve Hohlfeld 1999).

Glatiramer asetat (GA): Glatiramer asetat, MBP'yi taklit eder ve otoreaktif T hücrelerini suprese ederek immünomodulatuvar etki gösterir. Subkütan olarak 20 mg/gün veya 40 mg/gün dozunda haftada 3 kez şeklinde uygulanır. Yapılan klinik çalışmalarda, yeni lezyon oluşumunu ve atak sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte, en sık görülen yan etkiler arasında lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları ve daha nadir olarak göğüs ağrısı, sıcak basması ve/veya çarpıntı gibi geçici reaksiyonlar yer almaktadır (Ziemssen ve Schrempf 2007).

2.1.8.2.2 Oral Tedaviler

Teriflunamid: Teriflunomid, mitokondrial dehidrogenaz enzim inhibitörüdür. Terapötik etkinliğini spesifik olarak T ve B lenfosit sayısının azaltarak gösterir. Günde bir kez oral olarak 14mg/gün doz şeklinde alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda yıllık atak oranında azalma gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri saç dökülmesi veya saçların seyrelmesi, enfeksiyonlara yatkınlık, hepatotoksisite, nazofarenjit ve baş ağrısıdır (Ziemssen ve Schrempf 2007).

Dimetil Fumarat: Dimetil fumarat nöral koruyucu ve immünomodülatör özellik gösterir. Başlangıçta, günde iki kez oral olarak 120 mg doz şeklindedir. Bir hafta sonra dozun günde iki kez 240 mg'a çıkarılması gerekir. Yapılan çalışmalarda, yıllık atak oranını ve özür lülük progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Ziemssen ve Schrempf 2007). En sık görülen yan etkileri, ciltte ani kızarıklıklar, karaciğer enzim düzeylerinde geçici bozulma ve lenfopenidir (Prosperini ve Pontecorvo 2016).

Fingolimod: Bu tedaviden ayrı bir başlık altında bahsedilecektir.

2.1.8.2.3 Monoklonal Antikor Tedaviler

Natalizumab: RRMS tedavisi için onaylanan ve etkinliği rapor edilen ilk monoklonal antikordur. Bir α 4-integrin antikoru olan natalizumab T hücrelerin MSS'ye geçişini engeller (Ali ve ark. 2013). Uygulama şekli 4 haftada bir intravenöz infüzyonu şeklindedir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda sakatlığın kalıcı ilerleme riskini ve klinik atak oranını azalttığı gösterilse de, hastada anti-JC antikorlarının bulunması durumunda Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Bloomgren ve ark. 2012). Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastada JC antikorları aranmalıdır. Diğer sık yan etkiler arasında yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı yer almaktadır (Godin ve ark. 2008, Tintore ve ark. 2018).

Ocrelizumab: Humanize anti-CD20 monoklonal antikoru olan Ocrelizumab, Mart 2017'de FDA tarafından onaylanmıştır (Syed 2018). Ocrelizumab, normal bağışıklık fonksiyonunu korurken, seçici olarak CD20 eksprese eden B hücrelerini tüketir. Önerilen dozaj, 6 ayda bir intravenöz yolla uygulanan 600 mg'dır (2 hafta arayla iki doz 300 mg infüzyon, tek doz 600 mg infüzyon). Uluslararası çalışmalarda diğer tedaviler göre yıllık atak oranlarını ve doğrulanmış sakatlık progresyon riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ocrelizumab çalışmalarında görülen en yaygın yan etkiler hafif ve orta şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır (Hauser ve ark. 2017, Halcer ve ark. 2017, Kappos ve ark. 2017).

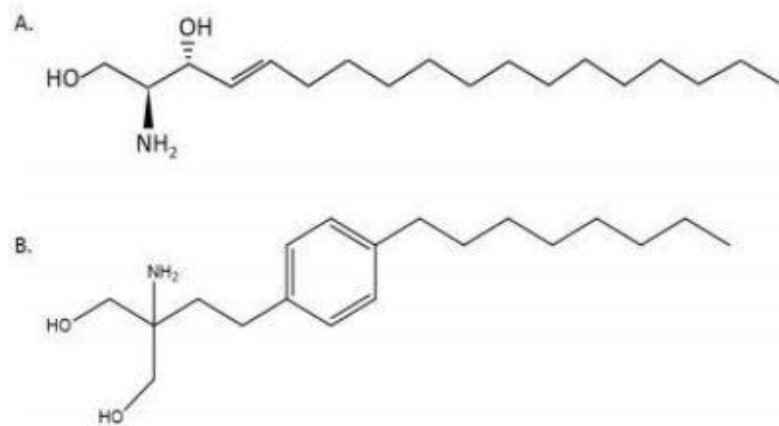
Alemtuzumab: Alemtuzumab, B hücrelerini ve T hücrelerini tüketen bir anti-CD52 monoklonal antikordur. Bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalık üzerinde terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir. Yılda bir kez damardan uygulanan bu tedavide görülen en ciddi yan etki otoimmün reaksiyonlardır (Cohen ve ark. 2012, Havrdova ve ark. 2015, Pawate ve Bagnato 2015).

2.2. Fingolimod

Fingolimod, FDA tarafından, MS'nin ataklarla seyreden MS formlarındaki atak ve özürllük ilerlemesini azaltmak için onaylanan ilk oral ilaçtır (Carrie ve ark. 2015). İlk olarak 2010 yılında Amerika'da, 2011 yılında Avrupa Birliği ve Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır (Sensken 2008).

2.2.1. Fingolimodun Yapısı

Fingolimod, Çin tıbbına özgü *Isaria Sinclairii* adı verilen mantardan sentezlenen bir metabolit temel alınarak üretilmiştir. Yapı olarak doğal sfingozine benzediğinden dolayı lipofilik özellik gösterir (Şekil 2.3). Sfingozinler, pek çok hücre içi sinyal yolağında görev alırlar. Bir sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör düzenleyicisi olan fingolimod, sfingozin kinaz (en sık olarak sfingozin kinaz 2) tarafından fosforillenerek fingolimod-fosfata dönüşür. Bu şekilde fosforilasyona uğrayan fingolimod, fingolimod-fosfat formunda aktif bir ilaç haline gelerek, sfingozin-1-fosfata yapısal benzerlik gösterir (Brinkmann ve ark. 2004, Chun ve Hartung 2010). Sfingozin 1-fosfat, G protein ilişkili sfingozin-1-fosfat reseptörü ile etkileşerek birçok biyolojik süreçte görev almaktadır. İmmun sistemde S1P sinyali lenfositlerin S1P reseptörlerine bağlanarak onları aktif hale getirir ve lenf düğümlerinden çıkmasını engeller (Pittman ve ark. 2002, Mandala ve ark. 2002, Matloubian ve ark.2004).



Şekil 2. 3. Fingolimodun kimyasal yapısı (A. Sfingozin-1 fosfat, B. Fingolimod) (White ve ark. 2016).

S1P reseptörleri sırasıyla S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 ve S1P5 olarak adlandırılmaktadır. Bu reseptör ailesi üyelerinin farklı biyolojik görevleri vardır. S1P1, S1P2 ve S1P3 reseptörleri MSS, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde görev almaktadır. S1P1 reseptörü T ve B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan başlıca reseptördür. S1P4 reseptörü genel olarak yetişkinlerin lenfoid ve hematopoietik dokularında bulunur. S1P5 reseptörü ise başta MSS’de ve dalakta bulunmaktadır (Kovarik ve ark. 2005, Kovarik ve ark. 2009).

2.2.2. Fingolimodun Etki Mekanizması

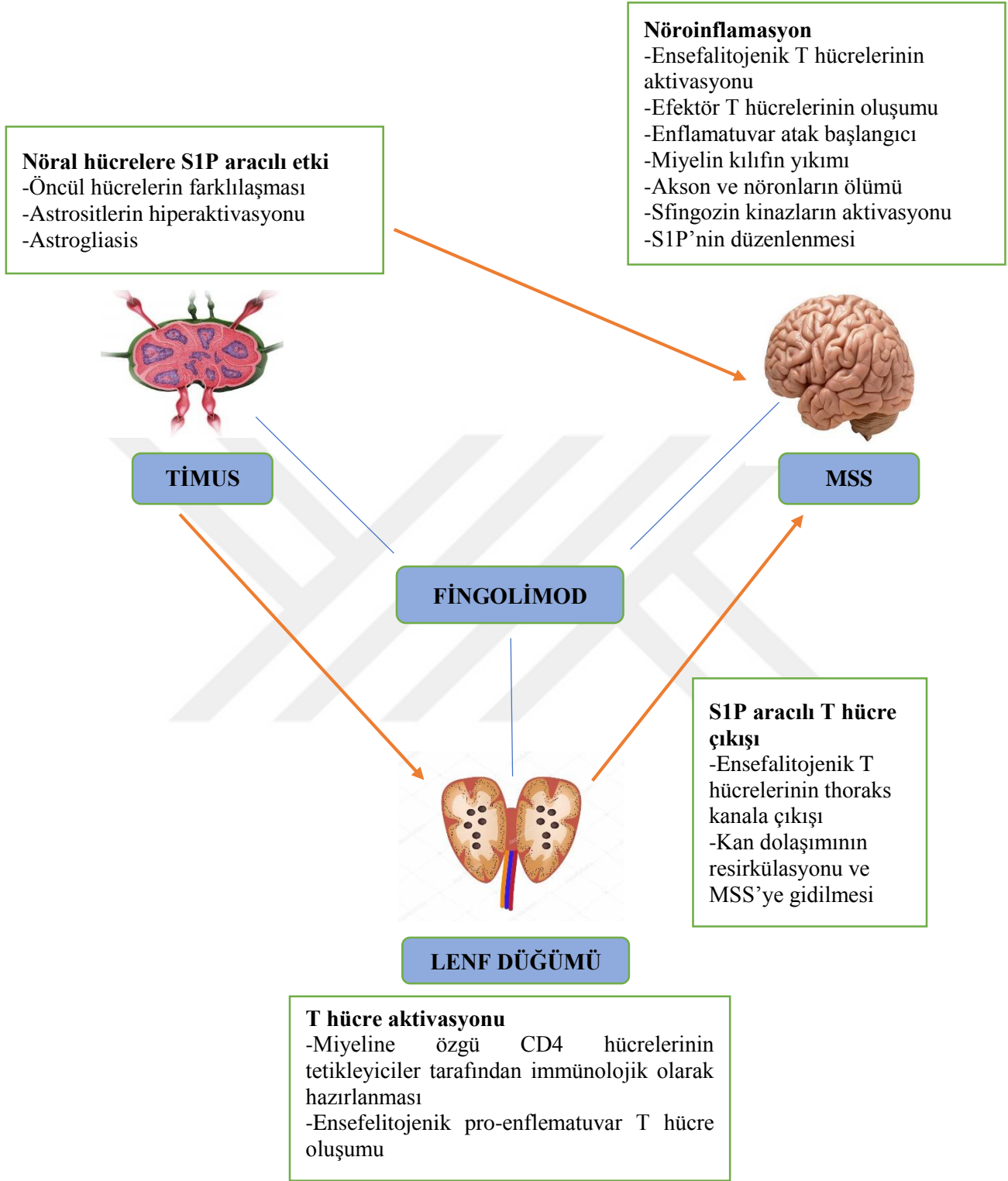
Oral fingolimod, sfingozin kinaz (1/2) ile fosforile edilerek aktif hale gelir ve beş S1P reseptöründen dördüne bağlanarak lökosit dolaşımı dahil birçok biyolojik süreçte görev alır. Lipofilik bir özelliğe sahip olan fingolimod S1P reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu MSS’ye rahatça geçebilir (Bilich ve ark. 2003). Lenfositler üzerindeki S1P reseptörlerine bağlanarak reseptörün görevini yapmasını engeller ve lenfositlerin lenf düğümlerinden ve timustan çıkışını önler. Böylece enflamatuvar ve doku hasarına neden olduğu düşünülen otoreaktif T ve B lenfosit hücrelerinin MSS’ye ve kana geçişi engellenmektedir (Matloubian ve ark. 2004, Pitman ve ark. 2012). Fingolimod ile tedavi edilen deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, western blot yöntemi ile yapılan analizlerde doza bağımlı olarak membran ve sitozolik S1P1 reseptörünün azaldığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, fingolimod ve aktif hali olan fingolimod fosfatın lenf düğümlerinde, seruma kıyasla 10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Sensken 2008).

MS hastalarında fingolimod başlıca, kandaki CCR7+CD45RA+ naif T hücrelerini ve CCR7+CD45RA- merkezi bellek T hücrelerini (Th17’ler dahil) tutabilir. Aksine, kandaki CCR7-CD45RA- ve CCR7-CD45RA+ efektör bellek T hücrelerine etki etmemektedir (Pette ve ark. 1990). MS hastalarının incelenen BOS sıvı analizlerinde T hücrelerinin %90’ından fazlasını merkezi bellek T hücrelerinin oluşturması, fingolimodun MS hastalığındaki terapotik etkisi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak fingolimod alan hastalarda periferik kan lenfosit sayısı azalmaktadır. MS modellemesi yapılan *invivo* hayvan çalışmalarında, fingolimodun MSS’de

demyelinizasyonu ve buna bağlı olarak hastalık Şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Balatoni ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarda, fingolimod kullanan hastaların yıllık atak sayısında azalma, zrllk ilerlemesinde azalma, MRG'de yeni oluşan veya geniŐleyen lezyon sayısının olmaması, beyin hacmindeki ortalama azalmanın daha az olduğu rapor edilmiştir (Carrie ve ark. 2015, Bergwall ve ark. 2013, Kappos ve ark. 2010, Calabresi ve ark. 2014, Cohen ve ark. 2010).





Şekil 2. 4. Fingolimodun etki mekanizması.

2.2.3. Fingolimodun Yan Etki Mekanizmaları

Fingolimodun terapötik etkilerinin yanında özellikle ilk doz kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülmektedir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: S1P reseptörleri, sinüs düğümünde, atriyoventriküler (AV) düğüm hücrelerinde ve atriyal miyozitlerde ifade edilmektedir. Burada özellikle S1P1 reseptörü, G proteini aracılı potasyum kanallarını aktive ederek hücre içine potasyum iyonlarının girişi ile birlikte kalp atım hızı ve ileti hızı yavaşlamaya başlar. Bu nedenden dolayı, fingolimodun ilk doz uygulanmasını takiben hastaların çoğunda asemptomatik bradikardi adı verilen kalp atım hızının ve az da olsa AV iletinin yavaşlaması görülebilmektedir. Ayrıca fingolimod kan basıncı değişikliklerine de yol açabilmektedir (Altunrende ve ark. 2017). Yapılan klinik çalışmalarda, ilk doz uygulamasında asemptomatik bradikardi ve AV iletide yavaşlama ve geçici kan basıncı değişiklikleri rapor edilmiştir (Limmroth ve ark. 2015, Yamout ve ark. 2015). Bu sebeple fingolimod kullanımında ilk doz tatbiki sonrası 6 saatlik bir gözlem tavsiye edilmektedir.

Retina Üzerine Etkileri: MS hastalarının tipik olarak retinal sinir lifinin kalınlığı ve makula hacmi giderek azalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan plasebo kontrollü doza bağımlı bir çalışmada, fingolimod tedavisi sonrasında vakaların dördünde ciddi makula ödemi rapor edilmiştir. Ayrıca vakaların göz ölçümlerinde değerlendirilen santral foveal kalınlığın ortalama değişimine bakıldığında 24 ayda azaldığı görülmüştür (Calabresi ve ark. 2014). Bu yüzden, fingolimod tedavisi başlanan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (3 - 4 ay sonra) makula ile birlikte retinal muayenenin yapılması gerekmektedir.

Lenfosit Sayısı ve Enfeksiyon Üzerine Etkileri: S1P1 reseptörü, lenfoid dokulardan lenfosit çıkışını engelleyerek dolaşımdaki lenfositin azalmasına neden olur, bu da fingolimod ile tedavi edilen hastada lenfopeni ile sonuçlanmaktadır (Chun ve Hartung 2010, Subei ve Cohen 2015). Japonların yaptığı bir klinik çalışmada 0,5 mg fingolimod ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda ortalama lenfosit sayısı ve ortalama mutlak nötrofil sayısında, başlangıca göre sırasıyla %14 ve %25 azalma görülmüştür (Tahahiko ve ark.

2012). Hastaların tedaviye başlamasından 2-4 hafta sonra hızla azalan bir lenfosit sayısı göstermesi durumunda, dozaj azaltımı yapılmaktadır. Fingolimod tedavisinin lenfosit hücrelerine etkisi geri dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini takiben 2-3 ay sonra lenfosit seviyesinin referans aralıklarına çıkması beklenmektedir. Fingolimod alan hastalarda, influenza, idrar ve solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Yapılan klinik çalışmalarda, herpes zoster enfeksiyonları fingolimod hastalarında plasebo grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (Calabresi ve ark. 2014, Cohen ve ark. 2010). Bu yüzden, herpes zoster enfeksiyonu açısından, tedaviye başlanmadan önce varisella zoster virüs (VZV) IgG sonucunun pozitif olduğundan emin olunmalıdır. Ek olarak, fingolimod alan hastalarda PML riski çok düşük seviyede görüldüğünden dolayı Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA ek bir öneride bulunmamıştır (Altunrende ve ark. 2017).

Tümör Oluşumu Üzerine Etkileri: Fingolimod kullanan hastalarda görülme sıklığı yüksek bir deri tümörü olan bazal hücreli karsinom rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda fingolimod grubunda plasebo grubuna kıyasla daha çok bazal hücreli karsinom vakası rapor edilmiştir (Kappos ve ark. 2010, Calabresi ve ark. 2014). Bu nedenle, fingolimod tedavisi alan hastaların belli aralıklarla cilt muayenelerinin yaptırması gerektiği vurgulanmaktadır.

Karaciğer Üzerine Etkileri: Fingolimod ile plasebonun karşılaştırıldığı “FREEDOMS” ve “TRANSFORMS” çalışmalarında, 0,5 mg/gün fingolimod ile tedavi edilen hastaların %7-8’inde transaminaz düzeylerinde normal üst sınırın (NÜS) ≥ 3 katı ve hastaların %2-4’sinde ise NÜS’ün ≥ 5 katı olmak üzere asemptomatik artış saptanmıştır (Kappos ve ark. 2010, Saida ve ark. 2012, Calabresi ve ark. 2014). Bu artışların büyük kısmı tedavi başlangıcını takiben 3 - 4 ay içinde görülmüştür ve fingolimod tedavisinin durdurulmasından sonra yaklaşık 2 - 3 ay içinde normal referans aralığına düşmüştür.

2.3.Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, birçok anatomik ve metabolik fonksiyona sahip olan vücudun en ağır organıdır. Yetişkinlerdeki ağırlığı yaklaşık olarak 1,5 kg kadardır. Karaciğerin temel fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir;

-Karbonhidrat metabolizması: Kan glikoz seviyesinin belirli aralıklarda tutulması, tokluk durumunda glukozu glikojen halinde depo etmesi ve gerekli durumlarda glikojeni parçalayarak tekrar kullanıma sunması ve karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan ara ürünleri işleyerek vücut için gerekli olan çeşitli kimyasal maddelerin oluşturulmasında rol oynar (Guyton 1986, Kraus 1984 Keppens 1993).

-Protein metabolizması: Aminoasitlerin deaminasyonu sonucu ortaya çıkan toksik bir madde olan amonyağın üreye çevrilerek vücuttan atılması, plazma proteinlerinin sentezi ve albümin, transferrin, seruloplazmin ve haptoglobulin gibi taşıma proteinlerinin sentezinde rol oynar (Guyton 1986).

-Lipit metabolizması: Karaciğer lipid metabolizmasının çeşitli reaksiyonlarında rol oynar. En önemli görevlerinden biri karaciğerin kendisi için gerekli olan safra üretimidir. Diğer görevlerinin arasında, yağ asitlerinin oksidasyonu, plazma lipitlerinin sentezi (kolesterol, trigliserit ve fosfolipidler vb.), kolesterol sentezinin düzenlenmesi ve lipoproteinlerin sentezi yer almaktadır (Kraus 1984).

-Safra üretimi ve salınımı: Karaciğer günde 250-1100 mL safra salgılar. Hepatositlerde kolesterolden safra asitlerinin sentezini yapar ve safra kanallarıyla gastrointestinal sisteme ulaştırır (Townsend 2001).

-İlaç Metabolizması ve Detoksifikasyon fonksiyonu: Biyoaktif maddelerin (hormon, ilaç vb), kimyasal dönüşümü ve metabolik faaliyetler sonucu oluşan ve böbrekten atılamayan zararlı ürünlerin hepatositlerde oksidasyon, esterifikasyon, metilasyon ve konjugasyon gibi yollar ile zararsız hale getirir. Ayrıca, oksiredüktazlar, transferazlar gibi enzimler yardımıyla, polar olmayan toksik bileşiklerin polarizasyonunu artırarak, idrar ve safra yolu ile vücuttan atılmalarını hızlandırır (Kraus 1984, Townsend 2001).

-Demir metabolizması: Hemoglobinin yapısında bulunan “hem” molekülündeki demir dışında, geri kalan demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin şeklinde depo edilmektedir. Vücutta demir seviyesinin arttığı durumlarda apoferritine bağlanır ve ferritin şeklinde tekrar harcanmak üzere depo formuna dönüştürülür (Townsend 2001). Karaciğer hücrelerinde bulunan apoferritin tampon fonksiyonunun yürütülmesi açısından önem taşımaktadır (Keppens 1993).

-Vitamin metabolizması: Vücudun önemli vitamin grubu olan A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin ve minerallerin esas deposu karaciğerdir (Keppens 1993).

-Hematolojik fonksiyonlar: Kanın pıhtılaşmasında görev alan proteinlerin sentezi, fibrinojen sentezi, embriyonik dönemde miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların sentezi ve kanda plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak kontrol dışı gerçekleşen fibrinolizis olayının önlenmesi gibi önemli hematolojik fonksiyonlarda rol alır (Guyton 1986, Aranda ve Sherman 1998)

2.3.1. Karaciğer Enzimleri

2.3.1.1. Aminotransferazlar (Transaminazlar)

Proteinlerin en küçük yapıtaşı olan amino asitlerin değişik ürünlere çevrilmesi yeniden sentezi veya yıkılması transaminasyonla olmaktadır. Bu reaksiyonlar transaminaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Aminotransferaz adı verilen bu enzimler, amino asit metabolizmasına katılan ve amino asitlerin amino gruplarının transferinde görev alan enzimlerdir. Amino gruplarının alıcısı α -ketoglutarat'tır. Aminotransferazlar amino vericisine göre (aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz) 2 şekilde isimlendirilmektedir. Bu enzimler, karaciğer hasarını belirlemede en fazla kullanılan enzimlerdir (Aranda ve Sherman 1998).

2.3.1.1.1. Alanin aminotransferaz (ALT)

Eski terminolojide serum glutamik pürivik transaminaz (SGPT) olarak isimlendirilen ALT sitoplazmik bir enzimdir. Esas olarak karaciğerde hepatositlerde sentezlense de, kalp, iskelet kası ve böbrekte de bulunmaktadır. Bu enzim L-alanin'in amino grubunu α -ketoglutarat'a transfer ederek glutamat ve pirüvat meydana getirir. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür. Transferazlar grubunda yer alan alanin aminotransferaz diğer transminazlarla birlikte amino asit katabolizmasında rol alır. Ayrıca, aspartat aminotransferaz ile birlikte albumin metabolizmasında görev alır (Ersoy 2012).

2.3.1.1.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Eski terminolojide serum glutamat-okzaloasetat (SGOT) olarak isimlendirilen AST hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunan bir enzimdir. Sentez yeri daha çok hepatosit mitokondriyası olmakla birlikte iskelet kaslarında, plasentada, kalp kasında ve böbrek dokusunda bulunur. Sentezlendiği dokularda hasar oluşması durumunda serum AST konsantrasyonu artış gösterir. Hepatosit hücrelerdeki AST'nin yaklaşık %70-80'i mitokondride, geri kalan kısmı sitoplazmada bulunur. AST, amino asitlerin amino gruplarını glutamat üzerinden okzaloasetata aktarır ve reaksiyon sonucu aspartat oluşur. Daha sonra aspartat, azot fazlası olarak üre döngüsü yoluna girer (Lenaerts ve ark. 2005).

2.3.1.2. Gama glutamil transpeptidaz (GGT)

GGT bazı hücrelerin dış yüzeyinde yer alan ve aminoasit reaksiyonları sonucu açığa çıkan gama glutamil artıklarının transfer reaksiyonlarını katalizleyen bir enzimdir. Serumdaki GGT'nin en önemli kaynağı karaciğer olmakla birlikte beyin kapillerinde, safra epiteline ve böbrek tübüllerinde yüksek miktarda sentezlenir (Rosalki 1971).

2.3.1.2. Alkalen fosfataz (ALP)

İzoenzim grubu bir enzim olan ALP Genel olarak vücutta yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Renal tübüler hücrelerde, karaciğer de, kemik dokuda ve plasentada yüksek aktivite göstermektedir. ALP'nin büyük çoğunluğu karaciğer ve kemik doku

kökenlidir (Diziedziejko ve ark. 2005, Aranda ve Sherman 1998).

2.3. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Değişimi

Aminotransferaz (ALT-AST) yükseklikleri hafif (normalin üst sınırının 5 katından az), orta (5-10 kat) ve belirgin (10 kattan fazla) olarak sınıflandırılabilir. Bu enzimlerde 5 kattan daha az olan artışlar genelde karaciğer yağlanması veya kronik viral hepatitlerde görülmektedir. Orta miktardaki artışlar (5-10 kat) akut hepatit veya kronik hepatitin alevlendiği dönemlerde görülmektedir. 10 kat üzerindeki artışlar ise genellikle ilaç veya diğer kimyasallar nedeniyle toksik reaksiyon, sirkülatuar şok veya ciddi viral hepatit durumlarında ortaya çıkmaktadır. Hepatosit yıkımının ağır olduğu karaciğer hastalıklarında ALT ve AST enzim düzeyleri normal saptanabilir. Bu durum enzim salgılayacak hücre kalmadığının göstergesidir (Mushlin ve Gelman 2001, Parks ve ark. 2000).

ALT sadece hücre sitoplazmasında bulunmaktadır. AST ise %20 sitoplazma, %80 mitokondriiler içinde bulunur. Bu durum klinik olarak şu açıdan önemlidir: Karaciğerde zone-3 (santral venlere yakın hücreler) olarak adlandırılan hücreler daha hipoksik ortamda buldukları için mitokondri açısından zengindir ve iskemi ve toksik hasarlara daha hassas olduğu için alkole maruz kalma gibi durumlarda öncelikle zone-3 hasarı meydana gelişir. Bu yüzden AST, ALT'ye göre daha fazla yükselme gösterir (Mushlin ve Gelman 2001).

GGT ve AP yükseklikleri ise kolestatik bozuklukların göstergeleridir. GGT ilaçlara bağlı karaciğer hastalıklarında hassas ve spesifik bir testtir. Bu enzimin plazma yarılanma ömrü kısadır (70-90 dk) ve hepatik hasardan hemen sonra hızlıca sirkülasyona girer. Karaciğerde zone-3 (santral venlere yakın hücreler) hücrelerde lokalize olduğu için hasar durumunda aminotransferazlardan daha fazla artış gösterir. AP yüksekliği normal fizyolojik bir olaydır. Karaciğer kökenli olan AP safra kanal epitelinin yüzeyinde bulunur. Kolestatik durumlarda enzim indüklenir ve seruma fazla miktarda geçtiği görülür. Bu yüzden yüksekliği hücre harabiyetinden kaynaklanmaz. Yarılanma ömrü 1 hafta kadar olduğu için ani değişiklikler göstermez. Gebelikte yaklaşık iki katına çıkar (Roderick 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Fingolimod tedavisinin multipl skleroz hastalarında karaciğer enzim düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.01.2019/02/18 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklemi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine başvuran, McDonald 2017 tanı kriterlerine göre (McNicholas ve ark. 2018) kesin MS tanısı almış 66'sı kadın ve 36'sı erkek olmak üzere toplam 102 hastadan oluşmaktadır.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil etme kriterleri:

- McDonald 2017 kriterlerine göre RRMS tanısı alan hastalar
- 18-65 yaş arası hastalar
- İlk kez fingolimod tedavisi alan hastalar

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- Fingolimod için bilinen herhangi bir kontrendikasyona sahip hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Bağışıklık sisteminde kronik hastalık öyküsü bulunan hastalar (otoimmün hastalıklar)
- Bağışıklık sisteminde bilinen bir zayıflığı olan hastalar
- Geçmişte veya şu anda malignitesi olan hastalar
- Anti-inflamatuvar ilaç kullanan hastalar

3.3. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, hastanemiz poliklinik veritabanına kayıtlı RRMS hastalarının cinsiyeti, yaşı, fingolimod (0,5 mg/gün) kullanım süresi ve karaciğer enzim düzeyleri (ALT - GGT) kaydedildi. MS polikliniğimizde takip edilen hastaların düzenli bir şekilde karaciğer enzim düzeylerine bakılmaktadır. Retrospektif taramalar sonucunda hastaların, fingolimod tedavisi başlanmadan önce ve fingolimod tedavisi başladıktan en erken 3 ay sonrasında ölçülen karaciğer enzim düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Karaciğer enzim parametreleri için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi laboratuvarı referans aralıkları şu şekildedir: ALT değeri için; kadın ve erkeklerde 10-49 U/L arası normal, >10-49 U/L yüksek kabul edilmiştir. GGT değeri için; kadınlarda 9-36 U/L arası normal, >9-36 U/L yüksek; erkeklerde 12-64 U/L arası normal, >12-64 U/L yüksek kabul edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) testi ile analiz edildi. Verilerimiz normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler kullanıldı. Veriler, sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise yüzde sayı (%) olarak verildi. Fingolimod kullanan MS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer enzim düzeyleri arasındaki değişimin anlamlı olup olmadığını incelemek için nonparametrik test olan Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Yaşın ve fingolimod kullanım süresinin karaciğer enzim düzeyleri ile ilişkisini ölçmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel testlere göre $p<0,05$ değeri anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğine başvuran 102 MS hastasına ait veriler geriye dönük olarak tarandı.

4.1. Hastalara Ait Demografik Bilgiler

Çalışmaya alınan 102 MS hastasının 66'sı (%64,71) kadın, 36'sı (%35,29) erkekti (Çizelge 4. 1.).

Çizelge 4. 1. Hastaların cinsiyet dağılımı.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	66	% 64,71
Erkek	36	% 35,29
Toplam	102	% 100

Yaşları 18 ve 63 yaş arası değişen MS hastalarının yaş ortalaması $40,90 \pm 10,93$ idi. Kadınların yaş ortalaması $42,41 \pm 10,76$ idi. Erkeklerin yaş ortalaması $38,14 \pm 10,84$ idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Çizelge 4. 2).

Çizelge 4. 2. Hastaların Yaş Dağılımları.

	Ortalama ± Standart sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Kadın (n=66)	42,41 ± 10,76	21	63	<i>p</i> >0,05
Erkek (n=36)	38,14 ± 10,84	18	62	
Toplam (n=102)	40,90 ± 10,93	18	63	

Çalışmaya alınan MS hastalarının fingolimod kullanım süresi minimum 0,5 yıl maksimum 6 yıl olarak belirlendi. Ortalama fingolimod kullanım süresi 1,5 ± 1,2 (yıl) idi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4. 3. Hastaların fingolimod kullanım süresi.

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± Standart sapma
Fingolimod Kullanım Süresi (yıl)	0,5	6	1,5 ± 1,2

4.2. Hastaların Fingolimod Tedavi Öncesi ve Sonrası Karaciğer Enzim Düzeyleri

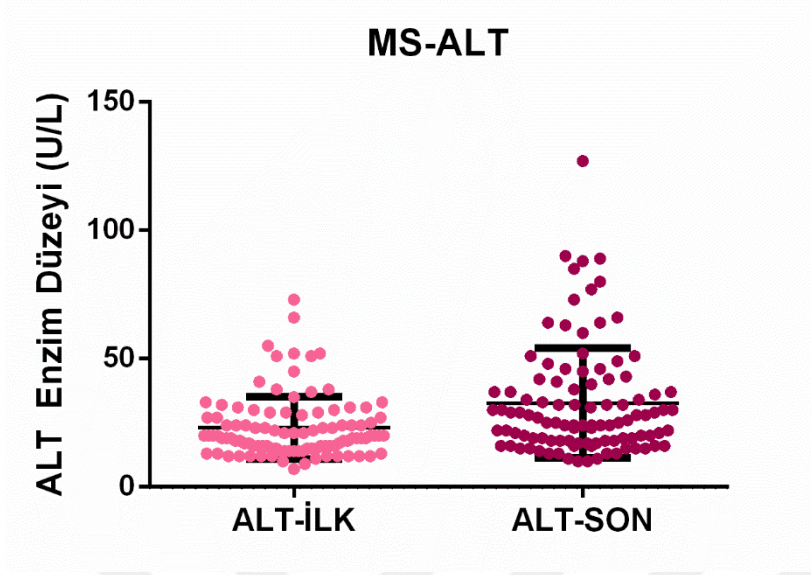
MS hastalarının fingolimod tedavisi başlanmadan önceki karaciğer enzim düzeyleri ile fingolimod tedavisi başlandıktan sonraki karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $23,02 \pm 12,13$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama ALT düzeyi $35,19 \pm 32,16$ U/L olarak bulundu. Bu ölçümlere göre, tedaviye başlandıktan sonraki ALT düzeyi, tedaviye başlanmadan önceki ALT düzeyine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$, Çizelge 4.4, Şekil 4.1). Tedavi öncesi ortalama GGT düzeyi $23,46 \pm 22,39$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama GGT düzeyi $39,48 \pm 45,09$ U/L olarak bulundu. Bu ölçümlere göre, tedaviye başlandıktan sonraki GGT düzeyi, tedaviye başlanmadan önceki GGT düzeyine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$, Çizelge 4.4, Şekil 4.2).

Çizelge 4. 4. MS hastalarında fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası incelenen karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması.

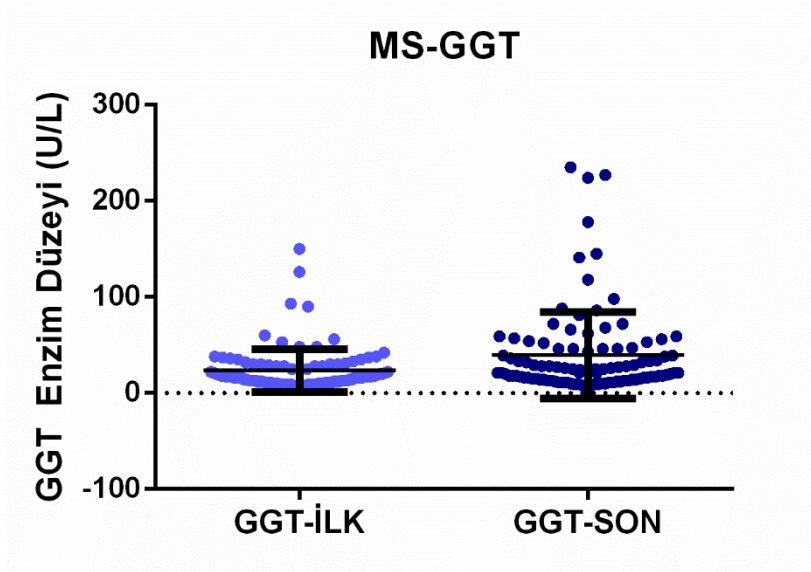
	Tedavi Öncesi (n=102)		Tedavi Sonrası (n=102)		p değeri
	Min-Maks	Ort. \pm SD	Min-Maks	Ort. \pm SD	
ALT (U/L)	7-73	$23,02 \pm 12,13$	10-276	$35,19 \pm 32,16$	$p < 0,001^*$
GGT (U/L)	4-150	$23,46 \pm 22,39$	3-235	$39,48 \pm 45,09$	$p < 0,001^*$

ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil Transferaz, U/L: Unit/Litre, SD: Standart Deviation (Standart sapma), * Wilcoxon signed rank testi

Şekil 4. 1. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası ortalama ALT düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. 2. Fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası ortalama GGT düzeylerinin karşılaştırılması.



Kadınlarda, tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $21,30 \pm 10,96$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama ALT düzeyi $28,03 \pm 17,73$ U/L olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama GGT düzeyi $20,59 \pm 22,95$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama GGT düzeyi $31,36 \pm 38,02$ U/L olarak bulundu. Bu ölçümlere göre, kadın hastalarda tedaviye başlandıktan sonraki ALT ve GGT düzeyleri, tedaviye başlanmadan önceki ALT ve GGT düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$, Çizelge 4. 5).

Erkeklerde, tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $26,17 \pm 13,62$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama ALT düzeyi $41,39 \pm 24,76$ U/L olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama GGT düzeyi $28,72 \pm 20,59$ U/L iken, tedaviye başlandıktan sonraki ortalama GGT düzeyi $54,36 \pm 53,22$ U/L olarak bulundu. Bu ölçümlere göre, erkek hastalarda tedaviye başlandıktan sonraki ALT ve GGT düzeyleri, tedaviye başlanmadan önceki ALT ve GGT düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$, Çizelge 4. 5). Erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla tedavi sonrası ortalama ALT ve GGT düzeyleri yaklaşık iki kat yüksek bulundu (Çizelge 4. 5).

Çizelge 4. 5. Kadın ve erkeklerde fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası incelenen karaciğer enzim düzeylerinin karşılaştırılması.

	ALT-TÖ Ort. \pm SD (U/L)	ALT-TS Ort. \pm SD (U/L)	<i>p</i> değeri*	GGT-TÖ Ort. \pm SD (U/L)	GGT-TS Ort. \pm SD (U/L)	<i>p</i> değeri*
Kadın (n=66)	21,30 \pm 10,96	28,03 \pm 17,73	$p < 0,001$	20,59 \pm 22,95	31,36 \pm 38,02	$p < 0,001$
Erkek (n=36)	26,17 \pm 13,62	41,39 \pm 24,76	$p < 0,001$	28,72 \pm 20,59	54,36 \pm 53,22	$p < 0,001$

ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil Transferaz, U/L: Unit/Litre, SD: Standart Deviation (Standart sapma), * Wilcoxon signed rank testi

4.3. Fingolimod Tedavisi Alan Hastalarda Karaciğer Enzim Düzeyleri Değişimi

Fingolimod tedavisi alan 102 MS hastasında karaciğer enzim düzeylerinin değişimine bakıldığında; ALT düzeyinin artış gösterdiği hasta sayısı 76 (%75,5) iken, GGT düzeyinin artış gösterdiği hasta sayısı 69 (%67,6) idi. ALT düzeyinin azaldığı hasta sayısı 22 (%21,5) iken, GGT düzeyinin azaldığı hasta sayısı 28 (%10,2) idi. ALT düzeyi aynı kalan hasta sayısı 4 (%4,0) iken, GGT düzeyi aynı kalan hasta sayısı 5 (%22,2) idi (Çizelge 4. 6).

Çizelge 4. 6. Fingolimod tedavisi alan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin artış ve azalış dağılımları.

	ALT* n (%)	GGT* n (%)
Artış Gösteren	76 (% 74,5)	69 (% 67,6)
Azalış Gösteren	22 (% 21,5)	28 (% 10,2)
Aynı Kalan	4 (% 4,0)	5 (% 22,2)
Toplam	102	102

ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil Transferaz, * Wilcoxon signed rank testi

Karaciğer enzim düzeylerinde artış olan hastalar kendi içerisinde değerlendirildi. Artış gösteren ALT düzeylerinin dağılımına bakıldığında; kadınların %82,1'inin normal referans aralığında artış gösterdiği, %17,9'unun normalin üst sınırını geçtiği, erkeklerde %76,6'sının normal referans aralığında artış gösterdiği, %23,4'ünün ise normalin üst sınırını geçtiği tespit edildi (Çizelge 4. 7). Artış gösteren GGT düzeylerinin dağılımına bakıldığında; kadınların %67,4'ünün normal referans aralığında artış gösterdiği, %32,6'sının normalin üst sınırını geçtiği, erkeklerde %65,4'ünün normal referans aralığında artış gösterdiği, %34,6' sının ise normalin üst sınırını geçtiği tespit edildi (Çizelge 4. 7).

Çizelge 4. 7. Fingolimod Tedavisi Sonrası Karaciğer Enzim Düzeyleri Artan Hastaların Dağılımı.

		Normal n (%)	Yüksek n (%)
ALT*	Kadın (n=46)	38 (% 82,1)	8 (% 17,9)
	Erkek (n=30)	23 (% 76,6)	7 (% 23,4)
GGT*	Kadın (n=43)	29 (% 67,4)	14 (% 32,6)
	Erkek (n=26)	17 (% 65,4)	9 (% 34,6)

*ALT değeri için; kadın ve erkeklerde 10-49 U/L arası normal, >10-49 U/L yüksek kabul edilmiştir.

*GGT değeri için; kadınlarda 9-36 U/L arası normal, >9-36 U/L yüksek; erkeklerde 12-64 U/L arası normal, >12-64 U/L yüksek kabul edilmiştir.

4. 4. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Artışı ile Hasta Yaşı ve Fingolimod Kullanım Süresi Arasındaki Korelasyon

Hastaların yaşı ve fingolimod kullanım süresi ile karaciğer enzim düzeyleri nonparametrik yöntem olan Spearman korelasyon analizi ile kıyaslandı. Yaş ile ALT ve GGT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$, Çizelge 4. 8). Aynı şekilde fingolimod kullanım süresi ile ALT ve GGT arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$, Çizelge 4. 8).

Çizelge 4. 8. Hastaların yaşı ve fingolimod tedavi süresi ile karaciğer enzim düzeyleri arasındaki ilişki.

	Yaş		Fingolimod Kullanım Süresi	
	r	p	r	p
ALT	-0,068	0,559	-0,129	0,268
GGT	-0,020	0,869	0,122	0,316

Spearman korelasyon analizi, r: Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

MS çoğunlukla genç yetişkinlik döneminde başlayan MSS'nin birçok bölgesinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik bir hastalıktır. MS, MSS'inin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar grubunda yer alır ve en sık görülen formudur.

MS'nin inflamatuvar fazı için birçok ilaç üretilmiştir. Hastalık seyrini değiştirici ilk oral ilaç olma özelliğine sahip fingolimod MS'nin ataklarla seyreden formlarında kullanılmaktadır. Fingolimod lenf düğümlerinden lenfosit çıkışını inhibe eden, oto-reaktif T ve B lenfositlerin MSS'ine geçişini engelleyen bir S1PR modülatörüdür. Fingolimodun etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren büyük ölçekli klinik çalışmalar, fingolimodun kontrol grubuna göre MS'de atak sıklığını ve MRG'de lezyon yükünü azalttığını göstermiştir. Çoğu hastada ilaç iyi tolere edilmekle birlikte özellikle karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması, baş ağrısı, makula ödemi, hipertansiyon, lenfopeni ve ilk 6 saatte görülen bradikardi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Çalışmamızda fingolimod tedavisinin RRMS tanılı hastalarda karaciğer enzim düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldı. Hastanemiz poliklinik veritabanına kayıtlı MS hastalarından ilk kez fingolimod tedavisi alan 102 RRMS hastasına ait, cinsiyet, yaş, fingolimod kullanım süresi ve karaciğer enzim düzeyleri (ALT, GGT) kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

MS'in ilk tanımlandığı yıllardan bu yana yapılan çalışmalarda en fazla 20-40 yaş arası dönemde başlangıç gösterdiği ve kadınları daha sık etkilediği görülmüştür. Bizim hasta grubumuzda da benzer özellik vardı (Kadın erkek oranı 66/36).

Hastalarımızın ortalama fingolimod kullanım süresi $1,5 \pm 1,2$ (yıl) olarak hesaplandı. En az 0,5 yıl ve en fazla 6 yıl arasında değişen süreler içinde yaptığımız bu çalışmada, ilaç kullanım süresi ile karaciğer enzim yüksekliği arasında bir korelasyon saptanmadı. Literatür taramalarımızda bu konuyla ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubuna ait yaş ile karaciğer enzim yükselmesi arasında korelasyon bulunmadı. Literatür taramalarımızda bu konuyla ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda erkek hastaların %23,4'ünün ALT düzeylerinin ve %34,6'sının GGT düzeylerinin normalin üst sınırını geçtiği, kadın hastaların ise %17,9'unun ALT düzeylerinin ve %32,6'sının ise GGT düzeylerinin normalin üst sınırını geçtiği saptandı. Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Yapılan bir klinik çalışmada, 0,5 mg/gün doz fingolimod alan hastaların %8'inde, plasebodaki hastaların %2'sine kıyasla, normalin üst sınırının en az 3 katı olan karaciğer transaminaz seviyeleri görülmüştür. Ayrıca hasta grubunun %2'sinde ve plaseb grubunun %1'inde ise normalin üst sınırının 5 katından daha yüksek karaciğer transaminaz seviyeleri görülmüştür (Kappos ve ark. 2010).

Çalışmamızda RRMS hastalarında fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası ortalama ALT ve ortalama GGT düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuçlarımıza göre fingolimod tedavisi sonrası ALT ve GGT düzeylerinin, tedaviye başlanmadan önceki ALT ve GGT düzeylerine göre anlamlı derecede yükseldiği görüldü. Sonuçlarımız literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu çıkmıştır.

Kira ve ark. 12 ay boyunca 0,5 mg/gün fingolimod alan Japon RRMS hastalarında yaptıkları çalışmada karaciğer enzim yükselmesi en fazla görülen yan etkiler arasında yer almıştır. Hastalarda ALT, AST ve GGT düzeyleri 6.5 aydan itibaren yükselmiş ve 9 - 12 aylar arasında maksimuma ulaşmıştır. Bu enzimlerin anormal düzeyler gösterdiği sürekli tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlamasından sonraki 15 günden sonra ALT, AST ve GGT düzeylerinde yükselmeler gözlenmiştir. ALT ve AST için 3. ayda ve GGT için en fazla 6.5 ayda maksimum seviyeye ulaşmıştır. Anormal düzeylerin devam ettiği hastalarda ilaca ara verilmiştir (Kira ve ark. 2014). Calabresi ve ark. fingolimodun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yaptıkları faz III plasebo kontrollü bir çalışmada karaciğer enzimlerinde asemptomatik artışlar saptanmıştır. Özellikle ALT, doza bağımlı bir şekilde artış göstermiştir. Çalışmaya alınan 358 hastada; ALT düzeyi 29 hastada

yükselirken, 25 hastada normalin üst sınırının 3 katını, 8 hastada ise normalin üst sınırının 5 katını geçmiştir. GGT düzeyi 23 hastada yükselmiştir. Karaciğer enzimlerindeki artışın tedavi kesildikten sonra düzeldiği ve hiçbir hastada karaciğer yetmezliği gelişmediği rapor edilmiştir (Calabresi ve ark. 2014). Yapılan bir diğer çalışmada Yamout ve ark. toplam 122 RRMS hastasında fingolimodun etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Hastaların %24.8'inde (n = 28) karaciğer enzim düzeylerinin (ALT veya GGT) arttığı görülmüştür. Ancak vakaların sadece % 4.4'ünde (n = 5) normalin veya üst limitin üç katına ulaştığı rapor edilmiştir (Yamout ve ark. 2015).

Çalışmamızda fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası ALT ve GGT düzeyleri kadın ve erkek hastalarda karşılaştırıldı. Sonuçlarımıza göre kadınlarda fingolimod tedavisi sonrası ALT düzeylerinde yaklaşık 1,3 kat, GGT düzeylerinde ise 1,5 kat artış olduğu görüldü. Erkeklerde fingolimod tedavisi sonrası ALT düzeylerinde yaklaşık 1,5 kat, GGT düzeylerinde ise 1,9 kat artış olduğu görüldü.

Kappos ve ark. klinik uygulamada fingolimodun kullanımına ilişkin yaptıkları çalışmada 425 hastanın 67'sinde karaciğer enzim düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Özellikle fingolimod grubunda plasebo grubuna kıyasla, ALT seviyesinde normalin üst sınırının 3 katı veya daha fazla bir artış görülmüş ve bu artışın ağırlıklı olarak erkek hastalarda olduğu saptanmıştır (Kappos ve ark. 2010).

Çalışmamızda ayrıca, erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla tedavi sonrası ortalama ALT ve GGT düzeylerinin yaklaşık iki kat yükseldiği görüldü. Bu konu ile ilgili literatür taramalarımızda, toplumlar arasında ortalama ALT ve AST değerleri arasında bir fark bulunamadığı, cinsiyet ve etnik özelliklere göre ise eğilimin değiştiği görülmüştür (Pratt ve Kaplan 2000). ALT düzeylerinin dağılım grafiğine bakıldığında erkeklerde kadınlara kıyasla ALT yüksekliğine %15 oranında daha fazla rastlandığı saptanmıştır (Quinn ve Johnston 1997).

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda fingolimod tedavisinin MS hastalarında karaciğer enzim düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselttiği sonucuna varıldı. Ayrıca fingolimod tedavisi sonrası erkek hastaların ortalama ALT ve GGT düzeylerinin kadınlara oranla daha yüksek olduğu bulundu. MS hastalığında güncel tedavilerin terapötik etkinliği ile beraber yan etkileri de göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle MS hastalarının takibinde her hastanın rutin olarak karaciğer enzim düzeylerine bakılmasını MS ve diğer sistemik hastalıklar açısından yararlı olması nedeniyle öneriyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. **Akman D. G.** Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Principles of neurology*, **2012**, 8: 771-790.
2. **Ali R. ve ark.** ” Drugs in development for relapsing multiple sclerosis.” *Drugs*, **2013**, 73: 625–650.
3. **Alp R, İlhan A. S, Planci Y, Yapici Z, Turk Boru U.** The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, **2012**, 49: 272-275.
4. **Altunrende B, Birday E, Kasap M, Demir G. A.** ”Relapsing Remitting Multipl Skleroz Tedavisinde Fingolimod Kullanımı”. *Turk J Neurol*, **2017**, 23: 176-18.
5. **Andersson P. B, Goodkin D. E.** Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the Neurological Sciences*, **1998**, 160: 16–25.
6. **Aranda-Michel J, Sherman K. E.** Tests of liver use and misuse, *Gastroenterologist*, **1998**, 6: 34-43.
7. **Arikanoglu A, Shugaiv D, Tüzün E, Eraksoy M.** Impact of cigarette smoking on conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis. *Int J Neurosci*, **2013**, 123(7): 476-9.
8. **Ascherio A, Munger K. L, Simon K. C.** Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2010**, 9(6): -612.
9. **Bailey S. L, Schreiner B, McMahan E. J.** CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides ‘preferentially’ polarize CD4+ TH-17 cells in relapsing EAE. *Nat Immunol*, **2007**, 8: 172–180.
10. **Balatoni B, Storch M. K, Swoboda E. M, Schönborn V, Koziel A. ve ark.** FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull*, **2007**, 74: 307-316.
11. **Balcer L, Hauser S. L, Kappos L, Leocani L, Julian L. ve ark.** Effect of ocrelizumab vs that of interferon beta-1a on visual outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA studies [abstract no. 192]. *Mult Scler J*, **2017**, 23(3):56–7.
12. **Bergvall N, Sfikas N, Chin P, Tomic D, von Rosenstiel P. ve ark.** Effect of Fingolimod on Disability Progression in Multiple Sclerosis Patients With and Without Disability at Baseline: Post Hoc Analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. *Poster presented at the 65th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting*, **2013**, 4;128.
13. **Billich A, Bornancin F, Devay P, Mechtcheriakova D, Urtz N. ve ark.** Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720 by sphingosine kinases. *J Biol Chem*, **2003**, 278: 47408–15.
14. **Bloomgren G. ve ark.** Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, **2012**, 366(20): 1870-80.
15. **Brinkmann V, Davis M. D, Heise C. E, Albert R, Cottens S. ve ark.** The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*, **2002**, 277:21453–7.
16. **Brinkmann V.** FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: Therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*, **2009**, 158: 1173–1182.
17. **Calabresi P. A, Radue E. W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan K. W. ve ark.** Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, **2014**, 13: 545-556.
18. **Hersh C. M, Hara-Cleaver C, Richard A. Rudick, Jeffrey A. Cohen, Robert A.** Experience with Fingolimod in Clinical Practice Bermel, and Daniel Ontaneda, chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet*, **2007**, 39: 1108.
19. **Chun J, Hartung H. P.** Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol*, **2010**, 33 (2): 91–101.
20. **Cohen J. A, Barkhof F, Comi G, Hartung H. P, Khatiri B. O. ve ark.** TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2010**, 362:402-415.
21. **Cohen J. A, Coles A. J, Arnoid D. L, Confavreux H, Tilki E. J. ve ark.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. “*Lancet* 380”, **2012**, 1819–1828.
22. **Compston A, Coles A.** Multiple sclerosis. *Lancet*, **2008**, 372:1502-1517.
23. **Confavreux C, Vukusic S.** Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, **2006**, 129: 606–616.

24. **Çevik İ.** Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu. *Galenos Yayınevi/Publishing House*, İstanbul, **2013**, 1-112.
25. **Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M, De Courten M. ve ark.** Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci*, **2017**, 7(7):78.
26. **Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl U.K.** The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, **2019**, 10:726.
27. **Dziedziejko V, Safranow K, Zylka D. S, Mokrzyńska A. M, Millo B. ve ark.** Comparison of rat and human alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms using hplc and electrophoresis, *Biochim Biophys Acta*, **2005**, 1752:1;26-33.
28. **Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, Akman Demir G, Kılınç M. ve ark.** A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, **2003**, 143(1-2): 129-32.
29. **Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman Demir G, Kılınç M, Gedizlioglu M. ve ark.** A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, **2003**, 143(1-2): 17-24.
30. **Ersoy O.** Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, **2012**, 12(3): 129-135.
31. **Ferrante P.** The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J Neurovirol*, **2000**, 6: 1-3.
32. **Files, D. K, Jausurwong T, Katrajian T, Danoff R.** Multiple sclerosis. *Prim Care*, **2015**, 42(2): 159-75.
33. **Fletcher J. M, Lalor S. J, Sweeney C. M.** Tubridy, N., and Mills, K. H. G.,” T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis”, *Clinical and Experimental Immunology*, **2010**, 162:1–11.
34. **Fromont A, Binquet C, Sauleau E. A, Fournel I, Bellisario A. ve ark.** Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, **2010**, 133(7): 1889-99.
35. **Gajofatto A, Turatti M, Benedetti M. D.** Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **2016**, Doi:10.1080/14737175.2017.1257385.
36. **Goodin D.S, Cohen B. A, O’Connor P, Kappos L, Stevens J. C. ve ark.** Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **2008**. 71(10): 766-73.
37. **Guyton A. C.** Liver. In: Guyton AC (Ed.), *Textbook of medical physiology (7th ed.)*, WB Saunders, Philadelphia **1986**, 1203-1208.
38. **Hauser S. L, Bar-Or A, Comi G. ve ark.** Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2017**, 376(3):221–34.
39. **Havrdova E, Horakova D, Kovarova I.** Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*, **2015**, 8(1): 31-45.
40. **Heather L, Van Epps.** Thomas Rivers and the EAE model. *J Exp Med*, **2005**, 202(1): 4.
41. **Hernan M. A, Olek M. J, Ascherio A.** Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*, **2001**, 154(1): 69-74.
42. **Ikeda K. M, Lee D. H, Fraser J. A, Mirsattari S, Morrow S. A.** Plasma Exchange in a Patient with Tumefactive, Corticosteroid-Resistant Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, **2015**, 17(5):231-5.
43. **Kappos L, Radue EW, O’Connor P, Polman C, Hohlfeld R. ve ark.** A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2010**, 362: 387–401.
44. **Kappos L, Wolinsky J. S, Giovannoni G, Arnold D. L, Lublin F. ve ark.** Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult SclerJ*, **2017**, 23(3):309–10.
45. **Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap S. H, Aerts R. ve ark.** Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepatology*, **1993**, 17: 610- 614.
46. **Kieseier B. C, Seifert T, Giovannoni G, Hartung H. P.** Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment. *Neurology*, **1999**, 53: 20–5.
47. **Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H. ve ark.** IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, **2006**, 177: 566-573.
48. **Kovarik J. M, Dole K, Riviere G. J, Pommier F, Maton S. ve ark.** Ketoconazole increases fingolimod blood levels in a drug interaction via CYP4F2 inhibition. *J Clin Pharmacol*, **2009**, 49: 212–8.

49. **Kovarik J. M, Schmouder R. L, Slade A. J.** Overview of FTY720 clinical pharmacokinetics and pharmacology. *Ther Drug Monit*, **2004**, 26: 585–7.
50. **Kraus-Friedman N.** Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol*, **1984**, 64: 170-171.
51. **Lenaerts A. J, Johnson C. M, Marrieta K. S, Gruppo V, Orme I. M.** Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs. *Int J Antimicrob Agents*, **2005**, 26, 2: 152-158.
52. **Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G.** Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol, Paris*, **2016**, 172(1): 3-13.
53. **Limmroth V, Haverkamp W, Dechend R, Lang M, Haas J. ve ark.** Interim analysis of the START study - extensive electrocardiographic monitoring confirms the good cardiac safety profile of Fingolimod. *ECTRIMS; Barcelona, Spain*, **2015**, 7-10.
54. **Lincoln M. R, Montpetit A, Cader M. Z.** A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet*, **2005**, 37: 1108.
55. **Lublin, F.D, Reingold S.C.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, **1996**, 46(4): 907-11.
56. **Lublin F, Miller D. H, Freedman M. S, Cree B. A, Wolinsky J. S ve ark.** Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, **2016**, 387:1075-1084.
57. **Lundmark F, Duvefelt K, Jacobaeus E.** Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet*, **2007**, 39(9): 1108-13.
58. **Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J. ve ark.** Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*, **2002**, 296:346–9.
59. **Matloubian M, Lo C. G, Cinamon G, Lesneski M. J, Xu Y. ve ark.** Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, **2004**, 427: 355–60.
60. **McDonald W. I, Compston A, Edan G, Godkin D, Hartung H. P. ve ark.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, **2001**, 50: 121–7.
61. **McFarland H. F, Martin R.** Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol*, **2007**, 8: 913-19.
62. **Mckenna M. C, Hopkins I. B, Lindauer S. L, Bamford P.** Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation. *Neurochem Int*, **2006**, 48: 6-7;629-636.
63. **McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan Cı, Chataway J.** 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Mult SclerRelat Disord*, **2018**, 24: 48-54.
64. **Miller A. E, Lublin F. D, Coyle P. K.** History- Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London*, **2003**, 1-29: 103-29.
65. **Miller A. E, Lublin F. D, Coyle P. K.** Multiple Sclerosis in Clinical Practice. *Martin Dunitz press, UK*, **2003**, 1-15.
66. **Miller D. H, Weinschenker B. G, Filippi M, Banwell B. L, Cohen J. A. ve ark.** Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, **2008**, 14:1157–74.
67. **Milo R, Miller A.**” Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis”. *Journal homepage: elsevier*, **2014**, 13: 518–52.
68. **Mushlin P, Gelman S.** Anesthesia and the Liver. *Clinical Anesthesia*, **2001**, 1001-67.
69. **Noseworthy J. H, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinschenker B. G.** Multiple sclerosis. *N Eng J Med*, **2000**, 343:938-52.
70. **Parks D. A, Skinner K. A, Gelman S, Maze M.** Hepatic physiology. *Anesthesia Miller*, **2000**, 647-61.
71. **Paty D. W, Oger J. J, Kastrukoff L. F, Hashimoto S. A, Hooge J. P. ve ark.** MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology*, **1988**, 38: 180-185.
72. **Pawate S, Bagnato F.** Newer agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurologist*, **2015**, 19(4): 104-17.
73. **Pette M, Fujita K, Kitzte B.** Myelin basic protein-specific T lymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology*, **1990**, 40: 1770-1776.

74. **Pitman M. R, Woodcock J. M, Lopez A. F, Pitson S. M.** Molecular Targets of FTY720 (Fingolimod), **2012**, 12(10):1207-19.
75. **Polman C. H, Reingold S. C, Banwell B, Clanet M, Cohen J. A. ve ark.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, **2011**, 69: 292-302.
76. **Polman S, Chris D.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, **2011**; 69: 292–302.
77. **Pratt D. S, Kaplan M. M.** Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *The New England journal of medicine*, **2000**, 342(17):1266-71.
78. **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.
79. **Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J. ve ark.** The epidemiology of multiple sclerosis in Europe (review). *Eur J Neurol*, **2006**, 13: 700–722.
80. **Quinn P. G, Johnston D. E.** Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *The Gastroenterologist*, **1997**, 5(1):58-77.
81. **Ramagopalan S. V, Sadovnick A. D.** Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, **2011**, 29(2): 207-17.
82. **Randall S.** Managing the symptom of multiple sclerosis. Demos Medical Publishing, Canada, **2006**, *Rev Neurobiol*, **2007**, 79: 537-70.
83. **Roderick P.** Liver function tests: defining what's normal. *BMJ*, **2004**, 328:987.
84. **Rosalki S. B, Tarlow D, Rau D.** Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet*, **1971**, 376–7.
85. **Rosati G.** The prevalence of multiple sclerosis in the world: An update. *Neurol Sci*, **2001**, 22: 117-39.
86. **Sadovnick A. D, Armstrong H, Rice G. P.** A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*, **1993**, 33: 281.
87. **Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T. ve ark.** A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, **2012**, 18: 1269-77.
88. **Samuels M. A, Ropper H. A.** Adams and Victor's Principles of Neurology. *Mc Graw-Hill, New York*, **2009**, 875-896.
89. **Saresella M, Marventano I, Rosa G. F, Zanzottera M, Delbue S.** Myelin Basic protein-specific T Lymphocytes proliferation and programmed Cell Death in Demyelinating Disease. *Clin. Immunol*, **2008**,12: 509-517.
90. **Sawcer S.** The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*, **2008**, 131(12): 3118-31.
91. **Sensken S. C, Bode C, Graler M.H.** Accumulation of FTY720 in lymphoid tissues contributes to prolonged efficacy. *J Pharmacol Exp Ther*, **2008**, 328: 963–969.
92. **Sloka J. S, Stefanelli M.** The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, **2005**,11:425-432.
93. **Subei A. M, Cohen J. A.** Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, **2015**, 29 (7): 565–575.
94. **Syead Y. Y.** Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. **2018**, 32(9):883-890.
95. **Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J.** Treatment of multiple sclerosis success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*, **2019**, 15: 53–58.
96. **Townsend M. C, Beauchamp R. D, Evers B. M.** Liver. In: Meyers WC, Chan RS (Eds). *Sabiston Textbook of Surgery 16th*. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; pp 997-1059.
97. **Türk Börü U, Alp R, Sur H, Gül L.** Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey, *Neuroepidemiology*, **2006**, 27(1):17-21.
98. **Walther E. U, Hohlfeld R.** Multiple sclerosis: side effects of interferon therapy and their management. *Neurology*, **1999**, 53: 1622–7.
99. **Weber M.S, Hemmer B.** Cooperation of B Cells and T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Results Probl Cell Differ*, **2010**, 51: 115-26.
100. **Yamout B. I., Zeineddine M. M., Tamim H, Khoury S. J.** Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J Immunol*, **2015**, 289: 93-97.
101. **Yong V. W, Chabot S, Stuve O, Williams G.** Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*, **1998**, 51: 682–9.

102. **Yong V. W.** Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*, **2002**, 59: 802–8.
103. **Ziemssen T, De Stefano K, Sormani M. P, Van W. B, Wiendl H. ve ark.** Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord*, **2015**, 4: 460-9.
104. **Ziemssen T, Schrempf W.** Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* **2007**, 79:537-70.



EK

ETİK KURUL ONAYI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
17/01/2019	02	18

KARAR 13- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Menderes Yusuf TERZİ'nin Fingolimod tedavisinin multipl skleroz hastalarında karaciğer enzim düzeylerine etkisi" isimli çalışması görülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
(Başkan)

(İmza)
Prof.Dr.Hülya YALÇIN
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Dr.Öğr.Ayşe Güler OKYAY
(Başkan Yardımcısı)

(İmza)
Doç.Dr.Alper ASLAN
(Üye)

(İmza)
Doç.Dr.Tümay ÖZGÜR
(Üye)

(Katılmadı)
Doç.Dr.Cengiz ARLI
(Üye)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Fatma DUMAN
(Üye)

(Katılmadı)
Dr.Öğr.Üyesi Fundagül B. ZORTUK
(Üye)

(Katılmadı)
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan ÖZCAN
(Üye)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Oğuz AKKUŞ
(Üye)

(İmza)
Dr.Öğr.Üyesi Rana CAN
(Üye)

(İmza)
Enver Sedat BORAZAN
(Raportör)



ÖZGEÇMİŞ

29.10.1990 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Antakya' da tamamladı. 2008 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü' nü kazandı ve 2016 yılında mezun oldu. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

