

Article Arrival Date

04.10.2025

Article Published Date

20.12.2025

COVID-19'un Hastalık Modifiye Edici Tedavi Alan Multipl Sklerozlu Bireylerdeki Hastalık Aktivitesi, Progresyonu ve Bilişsel İşlev Bozukluğu Üzerine Etkisi

The Effect of COVID-19 on Disease Activity, Progression and Cognitive Dysfunction in Individuals with Multiple Sclerosis, Receiving Disease-Modifying Therapy

Tülin OĞUZKAN¹, Halil Atilla İDRİSOĞLU², Deniz İDRİSOĞLU³¹Dr. Öğr. Üyesi, Haliç Üniversitesi, Nöroloji, Orcid: [0009-0006-3777-5389](https://orcid.org/0009-0006-3777-5389)²Prof. Dr., Merid Özel Sağlık Hizmetleri, Nöroloji, Orcid: [0000-0002-7900-5538](https://orcid.org/0000-0002-7900-5538)³Asistan, Merid Özel Sağlık Hizmetleri, Bioteknoloji, Orcid: [0009-0008-7663-4639](https://orcid.org/0009-0008-7663-4639)**Özet**

COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı-19) pandemisinin başlangıcından bu yana, Multipl Sklerozlu (MS) hastaların bu viral enfeksiyondan nasıl etkilenecekleri merak konusu olmuştur. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili santral sinir sistemine ait demyelinizan olayların rapor edilmesi, hastalık modifiye edici tedavilerin (Disease-modifying therapies, DMT) bağışık yanıt üzerindeki etkilerinin COVID-19'un seyrini değiştirebileceğinin öne sürülmesi, klinik sonuçlar hakkında bilgi toplama ihtiyacını doğurmuştur. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan demiyelinizan olaylar ile enfeksiyonla ilişkili olmayan olaylar arasında atak şiddeti ve akut tedavilere yanıtla ilgili farklılıklar olup olmadığı konusundaki araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışma COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan, DMT almakta olan 30 MS'li hastada, COVID-19 enfeksiyonunun MS'in seyrine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Ocak 2020-Ocak 2024 tarihleri arasında MS tanısı ile takipli olan 30 hasta, hastalığın progresyonu, nöksler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularındaki değişiklikler (beyin lezyonları) ve bilişsel (kognitif) etkilenme açısından 36 ay boyunca değerlendirildi. 30 hastanın 20'si kadın 10'u erkek hasta idi. Yaş aralığı 25-70 arasında değişmekteydi. Hastalık tipleri olarak 5 olgu Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS), 25 olgu Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) idi. DMT'ler 20 olguda Dimetil Fumarat, 10 olguda Fingolimod idi. SPMS'ü olan hastalardan 2'sinde COVID-19 enfeksiyonu sonrasında şiddetli nöks (atak) görüldü. Bu hastalar fingolimod kullanmaktaydı. Tüm grup içinde 28 hastada; nöks, progresyon, MRG bulgularında değişiklik ve bilişsel işlevlerde bozulma görülmedi. Bu çalışmada COVID-19'un MS hastalığı üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu gösteren bulgular saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Multipl Skleroz, Hastalık modifiye edici tedaviler**Abstract**

Since the beginning of the COVID-19 (Coronavirüs Disease-19) pandemic, it has been a matter of curiosity how patients with Multiple Sclerosis (MS) will be affected by this viral infection. Reporting demyelinating events of the central nervous system associated with COVID-19 infection and suggesting that the effects of disease-modifying therapies (DMT) on the immune response may change the course of COVID-19 have created the need to collect information

about clinical results. Research is ongoing to determine whether there are differences in attack severity and response to acute treatments between demyelinating events associated with COVID-19 infection and events not related to infection. This study was conducted to investigate the effect of COVID-19 infection on the course of MS in 30 patients with MS who were infected with COVID-19 and were receiving DMT. 30 patients who were followed up with a diagnosis of MS between January 2020 and January 2024 were evaluated for 36 months in terms of disease progression, relapses, changes in magnetic rezonans imaging (MRI) findings (brain lesions), and cognitive effects. Of the 30 patients, 20 were female and 10 were male. The age range varied between 25-70. As for the disease types, 5 cases were secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and 25 cases were Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). The disease-modifying therapies used were Dimethyl Fumarate in 20 cases and Fingolimod in 10 cases. Two of the patients with SPMS had a severe relapse after COVID-19 infection. These patients were using Fingolimod. In 28 patients in the whole group; there was no recurrence, progression, change in MRI findings or deterioration in cognitive functions. In this study, no findings were observed indicating that COVID-19 had negative effects on multiple sclerosis.

Keywords: COVID-19, Multiple Sclerosis, Disease-modifying therapies

1.GİRİŞ

COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana , Multipl Skleroz (MS)'li hastaların bu viral enfeksiyondan nasıl etkilenecekleri merak konusu olmuştur. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili santral sinir sistemine ait demyelinizan olayların rapor edilmesi ve hastalık modifiye edici tedavilerin (Disease-modifying therapies, DMT) bağışık yanıt üzerindeki etkilerinin COVID-19'un seyrini değiştirebileceğinin öne sürülmesi, klinik sonuçlar hakkında bilgi toplama ihtiyacını doğurmuştur.

370

1.1.Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi

Multipl Skleroz, merkez sinir sistemi (MSS)'nin bağışıklık aracılı kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Başka bir deyişle, multipl skleroz heterojen, multifaktöryel (çok etmenli), karmaşık gen ve çevre etkileşiminin sebep olduğu, immun geçişli nörolojik bir tablo olarak tanımlanabilir. Multipl skleroz'un patolojik işareti, beyin ve medulla spinalisin ak ve gri maddesinde oluşan demiyelinizan lezyonların birikmesidir.

Çevresel faktörlerden biri olan viral enfeksiyonlar, olası bir tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Geçmişte İnfluenza A virüsü ve Epstein Barr virüsü (EBV) nün neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonları ile zamansal ilişkili olarak MS alevlenmesi olduğunu gösteren ve MS'in başlangıcında EBV'nin bir etken olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Ramagopalan SV ve ark.,2009; Oikonen M ve ark.,2011; Marrodan M ve ark.,2019).

COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2)' nin enfeksiyonuyla ilişkili olarak ta nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında MS ile uyumlu demyelinizan olaylar veya nöksler de bulunmaktadır (Zhou S ve ark.,2020; Domingues Rb ve ark.,2020; Yavari F ve ark.,2020; Fragoso YD ve ark.,2021; Karşıdağ ve ark.,2021; Jentzer A ve ark.,2022; Das D ve ark.,2022; Jossy A ve ark.,2022; [Itay Lotan](#) ve ark.,2022). Bu demyelinizan olayların veya nökslerin, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisinin olup olmadığı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. MS hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun görülme sıklığı ile ilgili literatürde farklı prevalanslar ortaya koyulurken, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan MSS demiyelinizan olaylarının

oranının da, enfeksiyonun küresel yaygınlığı göz önüne alındığında, nispeten düşük olduğu bildirilmiştir ([Itay Lotan](#) ve ark.,2022).

1.2. COVID-19 Enfeksiyonunun İmmünolojik Mekanizmaları

İnsanlarda ağır hastalık yapan iki önemli koronavirüs türü olan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 1 (SARS-CoV-1) için bildirilmiş olan nörotrofik özellikler, SARS-CoV-2 için de bildirilmiştir (Desforjes M ve ark.,2019; Zhou Z ve ark.,2020; Verstrepen K,2020; Wu Y ve ark.,2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, bağışıklık sisteminde, pro-inflamatuar T hücrelerinin hiperaktivasyonuna yol açarak inflammatuar sitokin ve kemokinlerin (Huang C ve ark.,2020) ve bağışık yanıtı baskılayan düzenleyici T hücrelerinin (Qin C ve ark.,2020) artmasına neden olabileceği, ortaya çıkan pro-inflamatuar hiperimmün durumun MSS iltihabı ve hasarıyla sonuçlanan spesifik immün aracılı mekanizmaları aktive edebileceği söylenmiştir. Bildirilen vakaların çoğunda immünoterapiye verilen olumlu yanıtların bu teoriyi desteklediği düşünülmektedir (Itay Lotan ve ark.,2022).

Aralarında MS ile uyumlu demyelinizan olaylar veya nökslerin de bulunduğu nörolojik komplikasyonların, virüsün sinir sistemine doğrudan invazyonu sonucu oluşan hasardan kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte, BOS'ta SARS-CoV-2 PCR testinin bildirilen vakaların çoğunda negatif olması, para-enfeksiyöz veya post-enfeksiyöz immün aracılı etyoloji teorisini desteklemektedir ve bu immün aracılı mekanizmanın hasardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

1.3. Hastalık Modifiye Edici Tedavilerin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) bir tedavi grubu değil, bir çok farklı etki mekanizmasına sahip ilaç sınıfını kapsayan genel bir gruptur. MS, şu anda tedavi edilebilir bir hastalık olmasa da, çeşitli DMT'ler halen geliştirilme aşamasındadır. Bunlar arasında; immünsüpresif tedaviler, monoklonal antikorlar, İnterferon Beta, Glatiramer asetat, Dimetil fumarat, Fingolimod, Natalizumab da bulunmaktadır. Her birinin kendine özgü bir etki mekanizması, farklı etkinlik ve güvenlik profili bulunmaktadır. Bu tedavilerin öncelikli olarak MSS içindeki otoimmün aktiviteyi baskıladığı düşünülmektedir.

MS hastalarında immünmodülatör olarak kullanılmakta olan DMT'lerin, COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan MS hastalarında bağışık yanıt üzerindeki etkilerinin nasıl sonuçlanacağı merak konusudur. DMT'lerin etki mekanizmasına bağlı olarak, MS vakaları arasında, enfeksiyon riskinde ve enfeksiyonun hastalığın seyrine olan etkisinde farklılıklar görüldüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda MS'li hastaların, immünsüpresif veya immünmodülatör ajanların uygulanması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin daha yüksek olduğu varsayılırken, metaanalizler MS hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun yaygınlığının yüksek olmadığını göstermiştir. Multipl Skleroz Uluslararası Federasyonu (MSIF), pandemi döneminde MS hastalarının ilaçlarını kullanmaya devam etmeleri ve pozitif COVID-19 testleri veya enfeksiyon teyidi durumunda nöroloji uzmanına danışmaları gerektiğini açıklamıştır.

Bu çalışma COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan, DMT almakta olan Multipl Skleroz'lu hasta grubunda, COVID-19 enfeksiyonunun multipl sklerozun seyrine ve bilişler işlevlere etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

2. YÖNTEM

2020-2024 Ocak tarihleri arasında MS tanısı ile kliniğimizde takipli olan, DMT almakta olan ve pandemi sırasında COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan 30 hasta uzunlamasına progresif

olarak izlendi. COVID-19 enfeksiyonuna yakalandıktan sonraki dönemde hastalığın seyri; progresyon, nöksler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularındaki değişiklikler (beyin lezyonları) ve bilişsel (kognitif) fonksiyonlar 36 ay boyunca uzunlamasına prospektif olarak değerlendirildi.

McDonald 2017 MS kriterlerine (Thompson AJ ve ark.,2018) göre MS tanısı almış olan hastalar, klinik seyir olarak dört başlık altında tanımlandı; Ataklarla seyreden (RRMS) , Sekonder progresif (SPMS), Progresif- Relapsing , Primer progresif (PPMS) ve Klinik İzole Sendrom (CIS). Bu hastalardan COVID-19 ile uyumlu klinik semptomların beraberinde nazofaringeal sürüntü örneklerinde PCR pozitifliği veya serolojik anti-SARS-CoV2 testi pozitifliği saptanan vakalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 şüphesi bulunan ve laboratuvar pozitifliği bulunmayan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalığın progresyonu, nöksler, kranial MRG değişiklikleri ve bilişsel değerlendirme ölçekleri 36 ay boyunca kayıt altına alındı. Nüks; ateş veya aktif enfeksiyon yokluğunda en az 24 saat süren fokal veya multifokal bir MSS demiyelinizan olayı yansıtan klinik olarak tanımlandı (Thompson AJ ve ark.,2018). COVID-19 ile ilişkili akut ateşli bir durum sırasında bildirilen nöksler psödo-nüks olarak kabul edildi. Psödo- nöksleri ayırt etmek amacı ile idrar tahlili, idrar kültürü, tam bir hücre sayımı ve metabolik panel bakıldı.

Beyin MRG incelemeleri 1.5 Tesla alan gücündeki ardışır kesit aralığı 3 mm olan kapalı MRG cihazında yapıldı. MRG'lerin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olacak şekilde görüntüleme takibi yapıldı. Kesitler subkallosal çizgi referans alınarak düzenlendi. Kranial sagittal ve aksiyal T1, T2 ve FLAIR ve postkontrast aksiyal T1 ağırlıklı kesitler alınarak . kontrastlı inceleme 0.1 mmol/kg gadolinyum uygulanarak postkontrast yapıldı.

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde standart bir kognitif tarama testi olan mini mental durum muayenesi (MMSE) kullanıldı. MMSE toplam 30 puan üzerinden değerlendirildi. Nörolojik engellilik düzeyini değerlendirmek için, uluslararası standart bir ölçek olan Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) skorları kullanıldı.

372

3. BULGULAR

DMT kullanmakta olan ve COVID-19'a yakalanan toplam 30 MS vakası tanımlanmıştır. 30 hastanın 20'si kadın 10'u erkek idi. Yaş aralığı 25-70 arasında değişmekteydi. Hastalık tipleri olarak 25 olgu RRMS (Relapsing-Remitting Multipl Skleroz), 5 olgu SPMS(Sekonder Progresif Multipl Skleroz) idi. DMT tedavi; 20 olguda Dimetil Fumarat, 10 olguda Fingolimod idi.

SPMS'u olan hastalardan 2'sinde COVID-19 enfeksiyonu sonrasında şiddetli nöks görüldü. Tüm grup içinde 28 hastada; nöks, progresyon, MRG bulgularında değişiklik ve bilişsel işlev değerlendirme ölçeklerinde anlamlı bozulma görülmedi (%93,3). SPMS'u olan hastalardan COVID-19 enfeksiyonu sonrasında nöks görülen 2 hasta fingolimod kullanmakta idi. Vakaların klinik seyri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Vakaların Klinik Seyri**DMT kullanmakta olan ve COVID-19'a yakalanan MS vakaları (N = 30)**

MS Alt Tipi	Toplam (N)	Nüks Görülmeyen (n)	Nüks Görülen (n)
RRMS	25	25	0
SPMS	5	3	2

Not. DMT = Hastalık modifiye edici tedavi; RRMS = Relapsing-Remitting Multipl Skleroz; SPMS = Sekonder Progresif Multipl Skleroz

DMT ile tedavi edilen 30 MS hastasından 2'si COVID-19 ile zamansal ilişkili olarak bir nüks yaşadı. Nüks görülen 2 vaka genç kadın hastalardı, eşlik eden hastalıkları yoktu. Bu iki hasta, kortikosteroid (intravenöz metilprednizolon ve ardından oral prednizon azaltma) ile tedavi edildi. İki hastada da klinik iyileşme görüldü. Bu iki hastada; COVID-19 semptomlarının ortaya çıkması, nüks semptomlarının ortaya çıkmasından önceydi.

4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

4.1. Sonuç

Biz çalışmamızda COVID-19'un DMT alan MS'li hastalarda hastalığın gidişatı ve bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkisinin olduğunu gösteren bulgu saptamadık. MS tanısı ile takipli olan ve DMT kullanmakta iken COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan 30 kişilik hasta grubumuzun prospektif takiplerinde, bu hastalardan 2'sinde şiddetli nüks görüldü. Bu iki hasta; SPMS'u olan ve DMT olarak fingolimod kullanmakta olan hastalar idi. Geriye kalan 28 hastada; nüks, progresyon, MRG bulgularında değişiklik ve bilişsel işlev değerlendirme ölçeklerinde anlamlı bozulma görülmedi (%93,3).

4.2. Tartışma

COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan demiyelinizan olaylar ile enfeksiyonla ilişkili olmayan olaylar arasında, atak şiddeti ve akut tedavilere yanıtla ilgili farklılıklar olup olmadığı konusundaki araştırmalar devam etmektedir. COVID-19 ile zamansal ilişkili demiyelinizan olayların oluşumuna dair literatür; öncelikle vaka raporları, vaka serileri ve nispeten küçük kohort çalışmalarından oluşmakta, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yüksek yaygınlığı göz önüne alındığında, mevcut veriler; MSS demiyelinizan olaylarının (yeni başlangıçlı veya gerçek nüks) oranının, doğrulanmış COVID-19'lu kişiler ile enfeksiyona yakalanmayan kişiler arasında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır.

COVID-19 ile ilişkilendirilen demiyelinizan MSS olaylarının oluşumuna ilişkin mevcut verileri özetleyen, COVID-19'un demiyelinizan hastalık riski ile ilişkisini sistematik olarak inceleyen bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan MSS demiyelinizan olaylarının oranının, enfeksiyonun küresel yaygınlığı göz önüne alındığında nispeten düşük olduğu sonucu ortaya koyulmuştur (Itay Lotan ve ark.,2022). Bazı yazarlar tarafından bildirilen nispeten düşük nörolojik alevlenme insidansının (5/34, %15), pandemi sırasında reçete edilmesine devam eden immünoterapiye bağlı olabileceği bildirilmiştir. (Apostolos-Pereira SL ve ark.,2021).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda MS hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun prevalanslarının farklı iken, DMT'lerin etki mekanizmasına bağlı olarak MS vakaları arasındaki enfeksiyon riski ve enfeksiyonun hastalığın seyrine olan etkisi de farklılıklar

göstermekteydi. Genel olarak, literatür MS hastalarının ciddi enfeksiyon riski altında olmadığını ve enfeksiyon oranının yüksek olmadığını göstermekteydi.

Çeşitli nörolojik bulgulara sahip olan COVID-19 hastaları üzerinde yapılan üç gözlemsel kohort çalışmasında MS vakaları bildirildi (Dhillon PS ve ark.,2021; Khedr EM ve ark., 2021; Sandoval F ve ark.,2021). Toplamda, 481 hastada (%0,8) MS ile uyumlu bir multifokal demiyelinizasyon vakası ve üç MS nüksü saptanmıştı. Raporlanan tüm vakalar göz önüne alındığında, 1.305 kişide (sırasıyla %5,6 ve %1,7) CIS/MS ile uyumlu toplam 73 demiyelinizan olay (10 yeni tanı ve 63 nüks) ve psödo-nüks olarak tanımlanan 22 olay bildirildi. Bu 73 olaydan 11'i kadınlarda, 10'u erkeklerdeydi. Ortalama yaş $38,45 \pm 15,93$ yılı. MS ile uyumlu nükslerin veya ilk demiyelinizan olayların çoğu COVID-19'un başlangıcından sonra meydana gelmiş ancak iki vakada nörolojik semptomlar, COVID-19 tanısından sırasıyla 6 ve 21 gün önce gerçekleşmişti (Barzegar M ve ark.,2020; Möhn N ve ark.,2020). COVID-19 tanısından demiyelinizan olayın başlangıcına kadar geçen medyan süre 13,5 gündü (aralığı -21-180 gün).

Çoğu çalışma COVID-19 geçiren MS hastalarında erkek cinsiyetinin, ileri yaşın, eşlik eden hastalıkların varlığının daha şiddetli bir hastalık seyri için risk faktörleri olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir (Louapre C ve ark.,2020; Salter A ve ark. 2021; Sormani MP ve ark.,2021; Arrambide G ve ark.,2021; Moreno-Torres I ve ark.,2021; Pietro I. ve ark.,2022). Hastalarda ileri yaş ve hastalığın ilerleyici seyri, kritik hastalık veya ölümle ilişkili bulunmuştur. Öte yandan hekimler MS hastalarını dikkatle gözlemlemek ve destekleyici bakım ve tedavileri yapmak için bu hastaları daha fazla hastaneye yatırma eğiliminde idi.

Sormani ve arkadaşları 2020 yılında İtalya'daki 85 MS merkezinden topladıkları demografik ve klinik datalarla yaptıkları retrospektif çalışmalarında; COVID-19'un seyrinin etkilenen vakalarda şiddetli olmadığını ve genel popülasyondan daha iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir. Yaş, engellilik durumu, hareketsizliğe bağlı obezite, solunum sistemi komorbiditeleri, MRG için merkeze sevk, klinik ziyaretler ve laboratuvar incelemeleri gibi farklı faktörlerin MS hastalarında COVID-19 ile ilişkili mortalite ve morbiditede rol oynadığı düşünülmüştür. Hastaların karantina kurallarına sıkı sıkıya uymaları, maske ve eldiven kullanmaları, evden çalışma gibi faktörlerin de MS hastalarında hastalığa yakalanma riskini azalttığı bildirilmiştir (Giovannoni ve ark., 2020). Sormani ve ark. şiddetli enfeksiyonun çoğunlukla anti-CD20 ajanlarıyla tedavi gören vakalarda meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Önceki çalışmalarla tutarlı olarak (Louapre C ve ark.,2020; Sormani MP ve ark.,2021; Salter A ve ark.,2021; Arrambide G ve ark.,2021; Moreno-Torres I ve ark.,2021) şiddetli bir COVID-19 seyri geçiren MS hastaları, hafif veya orta şiddette MS'den etkilenen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yaşlı, daha sık erkek bireylerdi, daha engelliydi ve daha sık olarak ilerleyici bir MS formuna sahip oldukları bulundu (Pietro I ve ark.,2022).

İnsanlarda ağır hastalık yapan iki önemli koronavirüs türü olan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 1 (SARS-CoV-1) için bildirilmiş olan nörotrofik özellikler SARS-CoV-2 için de bildirilmiştir (Desforgues M ve ark.,2019; Zhou Z ve ark.,2020; Verstrepen K,2020; Wu Y ve ark.,2020). Aralarında MS ile uyumlu demiyelinizan olaylar veya nükslerin de bulunduğu nörolojik komplikasyonların, virüsün sinir sistemine doğrudan invazyonu sonucu oluşan hasardan kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte (Moriguchi T ve ark., 2020), BOS'ta SARS-CoV-2 PCR testinin bildirilen vakaların çoğunda negatif olması (Palao M ve ark,2020; Paterson RW ve ark.,2020; Pinto AA ve ark.,2020; Zhou S ve ark.,2020; Corrêa DG ve ark.,2021; Kogure C ve ark.,2021; Peters J ve ark.,2021; Vraha K ve ark.,2021; Fragoso YD ve ark.,2021; Karsidag S ve ark.,2021; Möhn N ve ark.,2020; Moore L ve ark.,2021; Pignolo A ve ark.,2021; Wildemann B ve ark.,2022; Paterson RW ve ark.,2020; Ide T ve ark.,2022) para-enfeksiyöz veya post-enfeksiyöz

immün aracılı etyoloji teorisini desteklemiş ve bu immün aracılı mekanizmanın hasardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. (Gutiérrez-Ortiz C ve ark.,2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, bağışıklık sisteminde, pro-inflamatuar T hücrelerinin hiperaktivasyonuna yol açarak inflammatuar sitokin ve kemokinlerin (Huang C ve ark.,2020) ve bağışıklık tepkisini bozan düzenleyici T hücrelerinin (Qin C ve ark.,2020) artmasına neden olabileceği, ortaya çıkan pro-inflamatuar hiperimmün durumun MSS iltihabı ve hasarıyla sonuçlanan spesifik immün aracılı mekanizmaları aktive edebileceği söylenmiştir. Bildirilen vakaların çoğunda immünoterapiye verilen olumlu yanıtların bu teoriyi desteklediği düşünülmektedir (Itay Lotan ve ark.,2022).

Abdorreza ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu, 1394 vakayı içeren, MS hastalarında COVID-19 prevalansının %4 olarak bildirildiği makale taramasının meta-analiz sonuçlarına göre; MS'li hastaların, immünosüpresif veya immün-modülatör ajanların uygulanması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin daha yüksek olduğu varsayılırken, her çalışmanın birleşik tahmini ve nokta tahminleri, yaygınlığın MS hastalarında yüksek olmadığını göstermiştir. ([Abdorreza Naser Moghadasi](#) ve ark.,2021).

MS hastaları için yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedaviler, pandemi sırasında MS tedavisi için düşük riskli ilaçlar olan interferonlar (IFN'ler) ve glatiramer asetattır. İleri yaş, ilerleyici seyir ve komorbiditelerin varlığı, COVID-19'un şiddetli seyriyle ilişkili en önemli faktörler olarak ortaya koyulmaktadır. İnterferon beta tedavisi görmeyen ve tedavi görmeyenin daha düşük enfeksiyon riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. (Louapre C ve ark.,2020; Sormani MP ve ark.,2021; Pietro I ve ark.,2022) Çalışmalar ilerleyici hastalığı ve daha fazla sakatlığı olan yaşlı hastaların, şiddetli COVID-19 riskinin daha yüksek olduğu, interferon beta maruziyetinin bu riski azalttığı fikrini desteklemektedir (Sormani MP ve ark.,2021; Louapre C ve ark.,2020; Salter A ve ark.,2021; Arrambide G ve ark.,2021; Moreno-Torres I ve ark. 2021; Pietro I ve ark.,2022).

Nöroimmünolojik hastalıkları olan kişilerde COVID-19 hastalığının kendisinin ve tedavide kullanılan ilaçların viral ve bakteriyel enfeksiyon riskini arttırabileceği endişesi üzerine, MS immünoterapilerinin COVID-19 şiddetindeki potansiyel kritik rolü ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Birkaç çalışma, metilprednizolon kullanımının (Sormani MP ve ark.,2021; Louapre C ve ark.,2020; Salter A ve ark.,2021) ve son olarak anti-CD20 ajanlarla tedavi edilmenin MS'li hastalarda şiddetli bir seyir riskini artırdığını göstermiştir (Sormani MP ve ark.,2021; Salter A ve ark.,2021); diğerleri ise DMT maruziyeti ile COVID-19 şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır (Louapre C ve ark.,2020; Arrambide G ve ark., 2021; Moreno-Torres I ve ark.,2021). Bazı araştırmacılar interferon beta ajanlarının koruyucu bir rolü olduğunu bildirmiştir. (Sormani MP ve ark.,2021; Louapre C ve ark.,2020) Bizim çalışma grubumuzdaki hastalardan (N=30) COVID-19 semptomlarının ortaya çıkmasından sonra şiddetli nüks görülen iki SPMS hastası intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilmişti ve iki hastada da klinik iyileşme görüldü.

COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde bazı raporlar B hücresi tüketen ajanlarla tedavi edilen kişilerde daha az olumlu bir COVID-19 seyri tanımlasa da, diğer DMT'lerin kullanımı böyle bir artmış riskle ilişkili görünmemekteydi (Simpson-Yap S ve ark.,2021; Sormani MP ve ark.,2021; Reder AT ve ark.,2021). İlgi çekici bir diğer husus da DMT'lerin etkinliğinin pandemi sırasında devam edip etmediği olmuştur. DMT'lerle tedavi edilen MS hastalarının yalnızca %3,4'ünde nüksler bildirilirken, DMT kullanımı ve nüksler hakkında bilgi nispeten küçük bir hasta oranı için mevcuttu (169/624, %27,1).

[Pietro Iaffaldano](#) ve arkadaşlarının multipl sklerozlu kişilerin COVID-19 a yakalanma riski ile ilgili yaptıkları vaka kontrol çalışmasının sonuçları; genç yaş, kadın bireyler olmak, daha fazla eşlik eden hastalığı olmak, natalizumab almak, tırmanan bir tedavi stratejisi uygulamak veya

hastanede tedavi görmek ile COVID-19'a yakalanma arasında ilişki olduğunu gösteren Sınıf III kanıt sunmaktadır. Uzun süreli hastaları hastane ortamına maruz bırakan son tedaviler, MS'li hastalarda SARS-CoV2 enfeksiyonu riskini önemli ölçüde artırıyor gibi görünmektedir. Bu çalışmaya göre de COVID-19'a yakalanan MS'li hastalar arasında, şiddetli bir seyir; artan yaş ve ilerleyici bir MS formu ile ilişkiliyken, tedavi görmemek veya bir interferon beta ajanı almak koruyucuydu. DMT'lerden natalizumab ile tedavi edilen hastalarda COVID-19 enfeksiyonu riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunun bulunduğu bildirildi (Pietro I ve ark.,2022).

Multipl sklerozlu kişilerin %70'e kadarı, bağışıklık tepkisini etkileyen hastalığı değiştiren terapilerle (DMT'ler) tedavi edilmektedir; buna karşılık, bu terapötik ajanlar hastayı COVID-19 geliştirme ve bu ajanları almayan bireylere göre daha kötü COVID-19 sonuçları yaşama riskini artırabileceği söylenmiştir. (Winkelmann A ve ark.,2016) Fakat daha sonraları DMT'lerin COVID-19 enfeksiyonu sırasında yeni MS semptomları geliştirme ihtimalini azalttığını söyleyen yayınlar bildirilmiştir ([Afagh Garjani](#) ve ark.,2021; [Mahdi Barzegar](#) ve ark.,2022).

Bizim çalışmamızdaki 30 kişiden oluşan, DMT kullanmakta iken COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan MS'li hasta grubumuzda, DMT olarak dimetil fumarat kullanan 20 olgunun tamamında ve fingolimod kullanan 10 olgunun ise 8'inde nöks, progresyon, MRG bulgularında değişiklik ve bilişsel işlevlerde bozulma görülmedi. Şiddetli nöks görülen iki hasta SPMS'u olan ve hastalık modifiye edici tedavi olarak fingolimod kullanmakta olan hastalar idi.

Bilinen MS tanısı ve doğrulanmış COVID-19 tanısı olan hastalarda relaps veya psödo-relaps oluşumunu belgeleyen on iki gözlemsel vaka serisi ve kohort çalışmasında (Barzegar M ve ark.,2021; Chyzyhyk V ve ark.,2021; Conway S ve ark.,2021; Czarnowska A ve ark.,2021; Etemadifar M ve ark.,2021; Khurana D,2021; Luetic G ve ark.,2021; Maghzi AH ve ark., 2020; Mantero V ve ark., 2021; Michelena G ve ark.,2022; Etemadifar M ve ark.,2022; Paybast S ve ark.,2022) toplamda 804 hastada 54 relaps ve 20 psödo-relaps bildirilmiştir (%6,7 ve %2,5). Parrotta ve arkadaşları COVID-19 şüphesi olan 76 MS hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında 37 doğrulanmış vaka, 18 hastaneye yatış (%23.7) ve 6 (%7.8) ilişkili ölüm bulmuşlardır. Bizim hasta grubumuzda nöks oranı %6,66 (2/30) idi. Nöks görülen iki hasta SPMS'u olan ve hastalık modifiye edici tedavi olarak fingolimod kullanmakta olan hastalar idi. Geriye kalan 28 hastada; nöks görülmedi. Tüm grupta psödo-nöks ve ölüm görülen hasta olmadı. Biz çalışmamızda COVID-19'un DMT kullanan MS hastaları üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu gösteren bulgular saptanmadık.

4.3. Öneriler

DMT maruziyet süresi ile COVID-19'a yakalanma riski ve COVID-19'un şiddetli sonuçları arasındaki ilişkiyi daha doğru bir şekilde değerlendirebilmek, özellikle de koronavirüsün yeni varyantlarının ortaya çıkması nedeniyle önemli bir hedef olmaya devam etmektedir. COVID-19'un MSS demiyelinizan hastalıkları üzerindeki etkisini daha iyi karakterize etmek için daha büyük prospektif epidemiyolojik çalışmalara, ayrıca COVID-19'a yakalanan DMT'lerle tedavi edilen ve edilmeyen MS hastalarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKÇA

- Apostolos-Pereira, S. L., et al. (2021). Clinical features of COVID-19 on patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8, 1060. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001060>
- Arrambide, G., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis: Results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8(5), e1024. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001024>
- Barzegar, M., et al. (2020). COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7, 753. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000753>
- Barzegar, M., et al. (2021). Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*, 52, 102947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102947>
- Chyzhyk, V., et al. (2021). Is SARS-CoV-2 important for multiple sclerosis? *Eur J Neurol*, 2021, 492. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14874>
- Conway, S., et al. (2021). COVID-19 and neurologic outcomes in multiple sclerosis and related disorders. *Multiple Scler J*, 2021, 765. doi: <https://doi.org/10.1177/13524585211024128>
- Corrêa, D. G., et al. (2021). COVID-19 associated with encephalomyeloradiculitis and positive anti-aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler J*, 27, 973–976. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458520949988>
- Czarnowska, A., et al. (2021). Symptoms after COVID-19 infection in individuals with multiple sclerosis in Poland. *J Clin Med*, 10, 225225. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10225225>
- Das, D., et al. (2022). Neuromyelitis optica spectrum disorder post-COVID-19 infection. *Indian J Ophthalmol*, 70, 1833–1836. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_61_22
- Desforges, M., et al. (2019). Human coronaviruses and other respiratory viruses. *Viruses*, 12, 14. doi: <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Dhillon, P. S., et al. (2021). Neurological disorders associated with COVID-19 hospital admissions. *Front Neurol*, 12, 640017. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.640017>
- Domingues, R. B., et al. (2020). First case of SARS-CoV-2 sequencing in CSF of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol*, 267, 3154–3156. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09996-w>
- Etemadifar, M., et al. (2021). COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*, 51, 102915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102915>
- Etemadifar, M., et al. (2022). Does COVID-19 increase the long-term RRMS clinical activity? *BMC Neurol*, 22, 64. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02590-9>
- Fragoso, Y. D., et al. (2021). COVID-19 in a temporal relation to the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 50, 102863. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102863>
- Gutiérrez-Ortiz, C., et al. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95, e601–e605. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
- Huang, C., et al. (2020). Clinical features of patients infected with coronavirus in Wuhan. *Lancet*, 395, 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Ide, T., et al. (2022). SARS-CoV-2-related MOGAD. *Intern Med*, 2022, 21. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8709-21>
- Jentzer, A., et al. (2022). Neuromyelitis optica spectrum disorder following COVID-19 infection. *J Neurol*, 269, 2850–2853. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10972-9>
- Josy, A., et al. (2022). COVID-19-associated optic neuritis. *Indian J Ophthalmol*, 70, 310–316. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2235_21
- Karsidag, S., et al. (2021). Demyelinating disease of CNS concurrent with COVID-19. *Cureus*, 13, e17297. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.17297>
- Khedr, E. M., et al. (2021). Acute neurological manifestations among Egyptian COVID-19 patients. *Neuroepidemiology*, 55, 109–118. doi: <https://doi.org/10.1159/000513647>
- Khurana, D., et al. (2021). COVID-19 in multiple sclerosis: Experience from North India. *J Neurol Sci*, 429, 118164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118164>
- Kogure, C., et al. (2021). MOG-associated optic neuritis in COVID-19. *Medicine*, 100, e25865. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025865>
- Louapre, C., et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes in MS patients with COVID-19. *JAMA Neurol*, 77(9), 1079–1088. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2681>
- Luetic, G., et al. (2021). COVID-19 in Argentine teriflunomide-treated MS patients. *Mult Scler Relat Disord*, 53, 103049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103049>
- Maghzi, A. H., et al. (2020). COVID-19 in teriflunomide-treated MS patients. *J Neurol*, 267, 2790–2796. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09944-8>
- Mantero, V., et al. (2021). COVID-19 in dimethyl fumarate-treated MS patients. *J Neurol*, 268, 2023–2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10015-1>
- Marrodan, M., et al. (2019). The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25, 891–901. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458518823940>
- Michelena, G., et al. (2022). Can COVID-19 exacerbate MS symptoms? *Mult Scler Relat Disord*, 57, 103368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103368>
- Moore, L., et al. (2021). First presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection. *eNeurologicalSci*, 22, 100299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100299>
- Moreno-Torres, I., et al. (2021). Risk and outcomes of COVID-19 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 28(11), 3712–3721. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15089>
- Moriguchi, T., et al. (2020). First case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*, 94, 55–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Möhn, N., et al. (2020). Mild COVID-19 despite teriflunomide and high-dose methylprednisolone. *J Neurol*, 267, 2803–2805. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09921-1>
- Naser Moghadasi, A., et al. (2021). The prevalence of COVID-19 infection in MS: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 42(8), 3093–3099. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05373-1>
- Oikonen, M., et al. (2011). Temporal relationship between viral infections and MS relapse. *Mult Scler*, 17, 672–680. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458510394397>
- Palao, M., et al. (2020). Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord*, 45, 102377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102377>

- Paterson, R. W., et al. (2020). Emerging spectrum of COVID-19 neurology. *Brain*, 143, 3104–3120. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
- Paybast, S., et al. (2022). One-year follow-up of MS patients during COVID-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord*, 60, 103712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103712>
- Peters, J., et al. (2021). MOG-associated encephalitis following SARS-CoV-2. *Mult Scler Relat Disord*, 50, 102857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102857>
- Pignolo, A., et al. (2021). Clinical onset and MS relapse after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Int*, 13, 695–700. doi: <https://doi.org/10.3390/neurolint13040066>
- Pinto, A. A., et al. (2020). CNS inflammatory vasculopathy with anti-MOG antibodies in COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7, 813. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000813>
- Qin, C., et al. (2020). Dysregulation of immune response in COVID-19. *Clin Infect Dis*, 71, 762–768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Ramagopalan, S. V., et al. (2009). Association of infectious mononucleosis with MS. *Neuroepidemiology*, 32, 257–262. doi: <https://doi.org/10.1159/000201564>
- Reder, A. T., et al. (2021). COVID-19 in MS: Associations with DMTs. *CNS Drugs*, 35, 317–330. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00804-1>
- Salter, A., et al. (2021). Outcomes and risk factors associated with COVID-19 in MS. *JAMA Neurol*, 78(6), 699–708. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0687>
- Sandoval, F., et al. (2021). Neurologic features associated with SARS-CoV-2 in children. *J Child Neurol*, 36, 853–866. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073821989164>
- Simpson-Yap, S., et al. (2021). Associations of DMTs with COVID-19 severity. *Neurology*, 97, e1870–e1885. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012753>
- Sormani, M. P., et al. (2021). DMTs and COVID-19 severity in MS. *Ann Neurol*, 89, 780–789. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26028>
- Thompson, A. J., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17, 162–173. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Verstrepen, K., et al. (2020). Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg*, 120, 1051–1060. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01412-4>
- Vraka, K., et al. (2021). Encephalopathy in two pediatric patients with COVID-19. *Case Rep Neurol Med*, 2021, 6658000. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6658000>
- Wildemann, B., et al. (2022). Severe MS exacerbation with Takotsubo cardiomyopathy during COVID-19. *J Neurol*, 269, 1138–1141. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10779-0>
- Winkelmann, A., et al. (2016). DMTs and infectious risks in MS. *Nat Rev Neurol*, 12(4), 217–233. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.36>
- Yavari, F., et al. (2020). Demyelinating changes alike to MS: Rare COVID-19 case. *Case Rep Neurol Med*, 2020, 6682251. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6682251>
- Zhou, S., et al. (2020). Anti-MOG associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol*, 40, 398–402. doi: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001049>