

Pediatric Yaş Başlangıçlı Multipl Skleroz ile Erişkin Yaş Başlangıçlı Multipl Sklerozun Karşılaştırılması

A Comparison of Pediatric- and Adult-Onset Multiple Sclerosis

Tülay KAMAŞAK,^a
Ali CANSU,^a
Elif ACAR ARSLAN,^a
Sevim ŞAHİN,^a
Betül DİLER DURGUT,^a
Beril DİLBER,^a
Tuğba KURT,^b
Murat TERZİ,^d
Cavit BOZ^c

^aÇocuk Nörolojisi BD,

^bİstatistik Bölümü,

^cNöroloji AD,

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Trabzon

^dNöroloji AD,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Samsun

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 17.01.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:

Tülay KAMAŞAK

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Çocuk Nörolojisi BD, Trabzon,

TÜRKİYE/TURKEY

tkamasak@hotmail.com

ÖZET Amaç: Son yıllarda üzerinde daha sıklıkla konuşulmaya başlanması ve tanı kriterleri revize edilmiş olmasına rağmen pediatrik yaş başlangıçlı MS'lerle ilgili klinik tecrübemiz hâlâ çok yeterli değildir. Bu çalışma ile pediatrik yaş başlangıçlı MS'lerin ve erişkin yaş başlangıçlı MS'lerin demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu amaçla, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinin IMED-MS veri tabanlarına kaydedilmiş hasta verileri kullanıldı. Tanı yaşı 18 yaş altı hastalar pediatrik başlangıçlı MS (208), 18 yaş üstü hastalar ise erişkin başlangıçlı MS (416) olarak gruplandırıldı. Her iki grup yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sekonder relaps, başlangıç tutulumları, EDSS 6'ya ulaşma süreleri açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her iki grupta da kadın cinsiyet baskınlığı dikkat çekiciydi (2:1). Hastalık süreleri açısından değerlendirildiğinde, pediatrik yaş başlangıçlı MS hastaları daha uzun süredir MS tanısı ile izleniyorlardı. Supratentorial tutulum erişkin ve pediatrik hastalarda en sık başlangıç kliniğine neden olan tutulum bölgesi idi. Sekonder relaps süreleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi. EDSS 6'ya pediatrik başlangıçlı MS hastalarının daha uzun süre sonra ulaştığı gözlemlendi. **Sonuç:** Çalışmamızda, 208 pediatrik başlangıçlı MS hastasının klinik özellikleri, erişkin başlangıçlı MS hastaları ile karşılaştırıldı. Pediatrik başlangıçlı MS hastalarının EDSS 6 skoruna daha uzun sürede ulaştığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz; pediatrik başlangıçlı MS; supratentorial tutulum; EDSS skoru

ABSTRACT Objective: Despite greater discussion and the revision of diagnostic criteria in recent years, our clinical experience of pediatric age-onset multiple sclerosis (MS) is still not sufficient. The purpose of this study was to compare pediatric-onset and adult-onset MS in terms of demographic and clinical characteristics. **Material and Methods:** Patient data recorded on the Karadeniz Technical University Medical Faculty and Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospitals' IMED-MS databases were used. Patients diagnosed under the age of 18 were classified as pediatric-onset MS (208) and those diagnosed over the age of 18 as adult-onset MS (416). The two groups were compared in terms of age, sex, duration of disease, secondary relapse, onset involvements and time to Expanded Disability Status Scale (EDSS) 6. **Results:** Prevalence of female gender (2:1) was marked in both groups. Duration of disease was greater in patients with pediatric-onset MS. Supratentorial involvement was the most common cause of the initial clinical manifestation in both adult and pediatric patients. No difference was determined between the groups in terms of secondary relapse times. Time to EDSS 6 was longer in patients with pediatric-onset MS. **Conclusion:** Our study compared the clinical characteristics of adult-onset MS with those of 208 pediatric-onset MS patients. Time to an EDSS score of 6 was longer in patients with pediatric-onset MS.

Keywords: Multiple sclerosis; pediatric-onset MS; supratentorial involvement; EDSS score

Bu çalışma, Çocuk Nöroloji Kongresi (19-23 Nisan 2017, Antalya)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Sıklıkla 20'li yaşlardan sonra ortaya çıkmaktadır. MS, için pediatrik yaşlarda başlangıç çok sık değildir. Pediatrik yaş başlangıçlı MS, tüm MS hastalarının yaklaşık %2-10'unu kapsamaktadır.¹ Geçtiğimiz yıllarda, "International Pediatric MS Study Group"

40'tan fazla ülkeden MS ile ilgilenen araştırmacılar ile yaptıkları bir toplantıyla pediatrik MS'yi tanımlamak için bir görüş birliği oluşturdular ve 2013 yılında "2010 McDonald Kriterleri"nin revize edildiği ortak bir bildiri yayımladılar.² Pediatrik başlangıçlı MS'ye olan ilgi, son yıllarda özellikle erişkin başlangıçlı MS ile farklılıklar ortaya konmaya başladıktan sonra artış göstermiştir.

Bu çalışmada, MS nedeni ile izlem altına aldığımız hasta kayıtları geriye dönük olarak incelenerek, pediatrik ve erişkin başlangıçlı MS ile ilgili klinik farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALARIN SEÇİMİ

Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde MS tanısı ile izlem altında olan hasta verileri kullanılmıştır. Bu merkezlerde, izlem altında olan hasta bilgileri 2002 yılından beri IMED-MS veri tabanına kaydedilmektedir. Bu veri tabanında, MS hastaları yılda en az bir kez değerlendirilmekte ve klinik verileri kaydedilmektedir. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği [Expanded disability status scale (EDSS)]'nin ölçümleri, en az A puanı sertifikalı olan nörolog tarafından değerlendirilmektedir (www.neurostatus.net). Bu çalışma için 2002-2016 yılları arasındaki hasta verileri kullanılmıştır. On sekiz yaşından önce ilk atağını geçirmiş olan hastalar pediatrik yaş başlangıçlı, 18 yaşından sonra ilk atağını geçirenler ise erişkin başlangıçlı MS olarak kabul edilmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinin, IMED veri tabanlarına kayıtlı 2.302 hastanın 214'ü 18 yaşından önce başlaması nedeni ile pediatrik yaş başlangıçlı MS grubuna alınmıştır. Bu hastaların altısı kayıtlarındaki yetersizlik nedeni ile çalışmaya alınmamıştır. Grupların karşılaştırmalı değerlendirmelerinin istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilmesi amacıyla erişkin ve pediatrik hasta oranının 2:1 olarak seçilmesi planlanmıştır. Bu amaçla erişkin başlangıçlı MS hastalarının arasından, 435 hasta rastlantısal olarak seçilmiştir. Bu hastaların içinden izlem süreleri uygun olmayan 19

hasta çıkarılarak, 416 erişkin başlangıçlı MS hasta grubu oluşturulmuştur. Hastalık başlangıç zamanları, cinsiyetleri, başlangıç semptomları, MS seyri, ikinci relaps süreleri ve her iki grubun EDSS 6'ya ulaşma süreleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerde, ortalama±standart hata ve kategorik değişkenlerde n (%) kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde, gruplar arası farkı saptamada Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerde oranlar bakımından fark bulunup bulunmadığını belirlemede ise ki-kare testi kullanıldı. Hastaların EDSS 6'ya ulaşp ulaşmadıkları ve ulaşma süreleri hesaplandı. Bu parametrelerin erişkin ve pediatrik başlangıçlı hastalarla ve cinsiyetle olan ilişkisi araştırıldı. Survive analizi, Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada "Log Rank" testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi. Analizlerin tümü SPSS 22 istatistik paket programı aracılığıyla yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışma, yaş aralığı 13 ile 76 yıl olan, 418'i kadın, 206'sı erkek olmak üzere toplamda 624 hasta hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 208'i pediatrik, 416'sı erişkin başlangıçlı MS hastası olarak iki grupta incelenmiştir. Hastaların gruplara göre; yaş, cinsiyet, hastalık ve sekonder relaps sürelerini içeren demografik özellikleri ile ilgili bilgileri Tablo 1'de görülmektedir. Hastalık süreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (Mann-Whitney U, p=0,001). Pediatrik başlangıçlı MS grubunda 142, erişkin başlangıçlı MS grubunda ise 276 kadın hasta bulunmaktadır. Her iki grupta da kadın cinsiyet baskınlığı benzer orandadır (2:1). Gruplar arasında sekonder relaps süreleri açısından anlamlı bir fark mevcuttur (Mann-Whitney U, p=0,003). Pediatrik başlangıçlı MS hastalarında süre daha uzun olarak izlenmektedir [pediatrik hastalarda ikinci relaps süresi: 2,8 (5,3), erişkin hastalarda: 1,82 (2,9) yıl idi].

Hem pediatrik hem de erişkin başlangıçlı MS hastalarında en sık izlenen başlangıç semptomu

TABLO 1: Demografik veriler.

Özellik	Pediyatrik	Erişkin
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)
Yaş (yıl)	29,46 (10,40)	41,63 (10,67)
Hastalık süresi*	14,00 (10,83)*	10,24 (6,65)*
İkinci relaps süresi (yıl)	2,8 (5,3)	1,82 (2,9)
Cinsiyet	Frekans (%)	Frekans (%)
Kadın	142 (68,3)	276 (66,3)
Erkek	66 (31,7)	140 (33,7)
Toplam	208	416

*Mann-Whitney U (p=0,001).

SS: Standart sapma.

TABLO 2: Başlangıç tutulumu.

	Pediyatrik	Erişkin
Supratentoryal	58 (27,9)	159 (38,2)
Orbital	47 (22,6)	88 (21,2)
Beyin sapı	48 (23,1)	78 (18,8)
Spinal kord	14 (6,7)	38 (9,1)
Multipl tutulum	41 (19,7)	53 (12,7)
Toplam	208 (100)	416 (100)

*Pearson ki-kare (p=0,025).

SS: Standart sapma.

supratentoryal tutulum olarak saptanmıştır (pediyatrik: %27,9, erişkin: %38,2), pediyatrik MS grubunda bu tutulumu beyin sapı ve orbital tutulum izlemektedir (sırasıyla: %23,1, %22,6) Erişkin başlangıçlı MS grubunda ikinci sıklıkta orbital tutulum izlenir iken (%21,2), üçüncü olarak beyin sapı tutulumu görülmektedir (%18,8). Erişkin ve pediyatrik hastalar tutulum bölgeleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmuş ve genel olarak erişkin MS grubunda supratentoryal tutulumun pediyatrik MS grubuna göre fazla olduğu gözlenmiştir (Pearson ki-kare, p=0,025). Çoklu tutulum her iki grupta da dördüncü sırada yer alır iken, her iki grup içinde en az görülen başlangıç tutulumu spinal kord tutulumu idi. Başlangıç tutulumları ile ilgili bilgiler Tablo 2’de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Kaplan-Meier analizinde pediyatrik başlangıçlı MS hastaların, erişkin başlangıçlı MS hastalarına göre EDSS 6’ya ulaşma sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 15,4 yıl ve 10,2 yıl, p<0,05), genel olarak kadın MS hastaları ile erkek MS hastaları arasında EDSS 6’ya ulaşma sü-

releri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (kadın hasta ortalama 10,6 yıl ve erkek hasta ortalama 11,9 yıl, p>0,05) (Tablo 3, Şekil 1).

Pediyatrik MS hastalarının %9,4’ünde, erişkin MS hastalarının ise %7,3’ünde aile öyküsü mevcuttu. Klinik pediyatrik hastaların %99,5’inde “relapsing remitting” seyir gösterdi.

TARTIŞMA

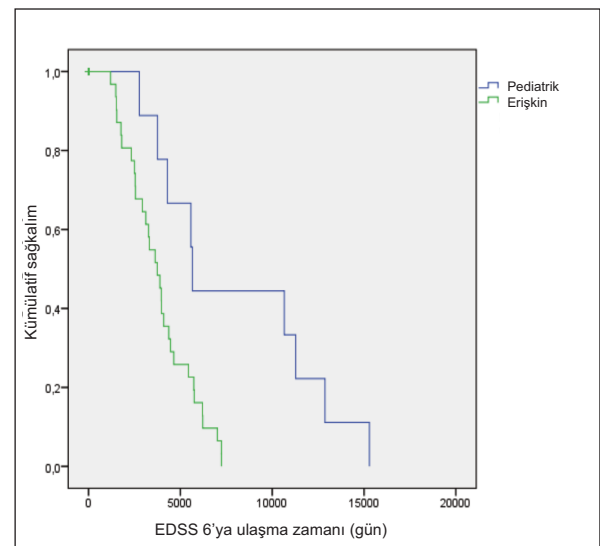
Bu çalışmada, çocukluk çağında başlangıç gösteren MS ve erişkin yaşta başlangıç gösteren MS vakalarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır.

2002-2016 yılları arasında tanı almış tüm hasta rakamlarına baktığımızda, tüm MS vakaları içerisinde pediyatrik başlangıçlı MS görülme oranı %9,2 idi. Pediyatrik başlangıçlı MS ile ilgili yapılmış çalışmalar son zamanlarda artış göstermiş olup, 2009

TABLO 3: EDSS 6’ya ulaşma süresi (Kaplan-Meier).

Grup	Medyan (yıl)	Ki-kare	p
Pediyatrik	15,4	8,151	0,004*
Erişkin	10,2		
Kadın	10,6	0,008	0,93
Erkek	11,9		

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği.

**ŞEKİL 1:** EDSS 6’ya ulaşma süresi (Kaplan Meier).

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği.

yılından beri yapılmış çalışmalarda tüm MS'ler içinde görülme oranını %1,6-9,5 arasında tanımlamış birçok çalışma mevcuttur.^{1,3-6} Bu rakamlar birçok ülkede değişen oranlar gösterebilmektedir. Alroughani ve ark., Kuveyt'te 1994-2013 yılları arasında 122 pediatrik başlangıçlı MS vakasının "incidence" ve prevalans oranını sırasıyla (per 100.000) 2,1 ve 6,0 olarak rapor etmişlerdir.⁷ Avrupa'dan 13 merkezin katıldığı ve toplam 17.934 MS hastası ile yapılan çalışmada ise 16 yaşın altındaki MS oranı %2,2 olarak rapor edilmiştir.⁸ MS görülme sıklığının coğrafi bölgelere göre gösterdiği değişikliğin yanı sıra bazı çalışmaların pediatrik MS'yi 16 yaşın altındaki hastalar için tanımlaması da bu oranda farklılıklara neden olabilmektedir. Çalışmamızda 18 yaşın altı pediatrik MS olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, pediatrik MS'de kadın-erkek oranı yaklaşık olarak, 2:1 oranında idi. Her iki grup hastada da belirgin bir kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Bu, MS'nin kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğünü belirten çalışmalar ile uyumlu bir sonuçtu.⁹⁻¹¹ Uluslararası MS Çalışma Grubu, 1940'lı yıllarda MS'de kadın-erkek oranını 1:1 olarak belirtmiş iken günümüzde bu oran 3:1'e kadar bildiren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır.¹² Kadın cinsiyetin öne çıkışının nedenleri arasında, kadınların (insan lökosit antijeni) DRB1 risk allelini daha yüksek oranda taşımaları da kabul görmektedir. Ancak, pediatrik MS'nin karakteristiğini tanımlamak için yapılmış birçok çalışma, MS görülme oranındaki kadın cinsiyet lehine artışın pubertadan sonra ortaya çıktığını göstermektedir. Belman ve ark.nın, pediatrik MS özelliklerini incelemek üzere 490 pediatrik MS hastası ile yaptıkları çalışmalarında 10 yaş altında başlayan MS'lerde cinsiyet farkı izlenmez iken, başlangıç yaşı ilerledikçe özellikle de adolesan yaşlarda belirgin bir kadın cinsiyet baskınlığına dikkat çekilmiştir.¹³ Dikkat çeken bu dönemsel farklılık, MS patofizyolojisinde hormonal etkilerin varlığını kanıtlar niteliktedir. Çalışmamızda, 12 yaş altında hasta sayısının yetersizliği nedeni ile prepubertal dönem ile ilgili karşılaştırmalar yapılamamıştır.

Çalışmamızda, pediatrik MS hastalarının %9,4'ünde, erişkin MS hastalarının ise %7,3'ünde

aile öyküsü mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pediatrik başlangıçlı MS hastalarında daha yüksek bir oran izlenmesi dikkat çekici idi. MS'nin genetik riski ikiz kardeşlerde (yaklaşık %30) ve birinci derecede akrabalarda (%3-5 risk) iyi tanımlanmış olsa da MS riskinin artışından sorumlu olabilecek genetik lokus son zamanlarda pediatrik MS vakaları ile tanımlanmıştır.^{14,15} DRB1*15 allelinin varlığı erişkinde artmış MS riski ile tanımlanmış olduğu gibi, çocukluk çağı MS'leri için de risk faktörü olarak da sorumlu tutulmaktadır.^{16,17} Bu konuda yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri Nielsen ve ark.nın çalışması olup, MS hastalarının birinci derece yakınlarında yedi kat risk artışı tanımlanmıştır.¹⁸ Kuveyt'te yapılmış bir çalışmada ise aile öyküsü pediatrik başlangıçlı hastalarda %12,6 erişkin başlangıçlı hastalarda %15,2 olarak bulunmuştur.¹⁹

Pediatrik başlangıçlı MS %80,3 oranında, erişkin başlangıçlı MS ise %87,3 oranında monofokal semptomla başvurmuştur. Belman ve ark.nın çalışmasında bu oran, pediatrik yaş için %55 olarak bildirilmiştir.¹³ Hem pediatrik hem de erişkin başlangıçlı MS hastalarında en sık başlangıç, supratentoryal tutulumla ilişkili klinik bulgular idi. Bunu; pediatrik başlangıçlı MS'lerde beyin sapı tutulumu, ardından optik sinir tutulumu alır iken erişkin MS grubunda optik sinir tutulumu ikinci, beyin sapı tutulumu üçüncü sırada yer almakta idi. Her iki grupta da çoklu tutulum dördüncü sırada yer alırken, spinal tutulum gruplarda en az izlenen tutulumdu. Bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalarda farklı tutulumlar ön plana çıkmıştır. Langille ve ark., Hispanik Amerikalılar'daki MS hastalarını 18 yaş öncesi ve sonrası pediatrik ve erişkin başlangıçlı MS şeklinde iki gruba ayırmış ve klinik özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, her iki grup için de başlangıç semptomu en sık optik nörit olarak kaydedilmiştir. İkinci sıklıkta pediatrik başlangıç gösterenlerde çoklu sistem tutulumu, erişkin başlangıç gösterenlerde ise transvers miyelit olarak rapor edilmiştir.²⁰ Alroughani ve ark.nın çalışmasında ise, pediatrik başlangıçlı hastalarda beyin sapı ve serebellar tutulum erişkin başlangıçlı hastalarda ise spinal tutulum öne çıkan semptomlar olarak rapor edilmiştir. Derle ve ark.nın çalışma-

sında da benzer şekilde pediatrik hastalarda serebellar ve beyin sapı tutulumu öne çıkmıştır.²¹ Renoux ve ark.nın, Avrupa’da 13 nöroloji merkezinin dâhil olduğu çalışmalarında, pediatrik MS hastasının klinik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada, erişkin başlangıç gösteren MS hastaları ile karşılaştırıldığında pediatrik başlangıçlı MS hastalarında izole optik nörit ve izole beyin sapı tutulumunun daha yüksek oranda, spinal tutulumun daha az sıklıkta olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, başlangıç tutulumları arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmiş ve bu farkın özellikle erişkin hastalarda supratentoryal tutulumun daha fazla izlenmesine bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür (Pearson ki-kare, p=0,025).

Pediatrik MS’lerde başlangıç neredeyse her zaman “relapsing remitting” seyir göstermektedir.^{22,23} Sürekli progresyon gösteren durumlarda diğer hastalıklar da düşünülmelidir. Pediatrik MS hastaları daha yüksek relaps oranına sahip olmalarına rağmen, fiziksel iyileşmeleri genelde tam olarak gerçekleşmekte ve çocukluk çağı süresince bu şekilde devam etmektedir. Pediatrik MS hastaları ile ilgili retrospektif ve prospektif yapılmış çalışmalarda “relapsing remitting” seyiri yaklaşık olarak %98 oranında rapor edilmiştir. Primer progresif seyir ise erişkin MS’lerde yaklaşık %15 oranında izlenmekte iken, pediatrik başlangıçlı hastalarda tüm serilerde %2’den daha az oranda bildirilmektedir.^{1,24} Çalışmamızda, pediatrik başlangıçlı MS’lerin %99.5 oranında “relapsing remitting” seyir gösterdiği görülmüştür.

Pediatrik MS’nin erişkin başlangıçlı MS’ye göre, özellikle ilk yıllarda daha sık relaps oranları bilinmektedir.¹ Gorman ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (21 pediatrik başlangıçlı, 110 erişkin başlangıçlı MS), üç yılın sonunda pediatrik başlangıçlı hastalarda yıllık relaps oranı 1,1 iken, erişkin başlangıçlı hastalarda 0,4 olarak rapor edilmiştir.²⁵ Farklı bir çalışmada ise pediatrik başlangıçlı MS’lerdeki sık relaps oranının, hastalığın başlangıcından sonraki altı yıl boyunca da devam ettiği görülmüştür.²⁶ Çalışmamızda, ikinci relaps sürelerinin pediatrik hastalarda daha uzun olduğu gözlenmiştir ve ikinci relaps süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (Mann-Whitney U, p=0,003).

Çalışmamızda EDSS 6’ya ulaşma sürelerine baktığımızda, pediatrik başlangıçlı hastaların daha uzun sürede EDSS 6’ya ulaştığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Kaplan Meier, p=0,004). Langille ve ark.nın çalışmasında, hastalık başlangıcında pediatrik başlangıçlı MS hastalarının daha düşük EDSS skoruna sahip olmalarının yanı sıra, benzer hastalık sürelerinin sonunda erişkin başlangıçlı MS hastalarının daha yüksek oranda (altının üzerinde) EDSS skoruna sahip oldukları gösterilmiştir.²⁰ Alroughani ve ark. ise son vizit EDSS skorlarını pediatrik hastalarda daha düşük bulmuşlardır ve sekonder progresyona ulaşma süresinin pediatrik başlangıçlı MS hastalarında daha uzun süre aldığını rapor etmişlerdir.⁷ Renoux ve ark.nın çalışmasında, hastalık seyrini değerlendirmek için sekonder progresyona ulaşma süresi baz alınmıştır. Pediatrik başlangıçlı hastalarda sekonder progresyona ulaşma süresinin 10 yıl daha uzun olduğu belirtilmiştir. Ancak, sekonder progresyon yaşı diğer gruba göre ortalama 10 yıl daha genç bulunmuştur.⁸

Veri analizinin retrospektif verilere dayanması çalışmamızın en önemli eksikliği idi. Çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden biri pediatrik başlangıçlı yaş grubu içinde, 12 yaş altı başlangıç gösteren hasta sayısının azlığı idi. Bu nedenle, hastaları 12 yaş altı ve 12-18 yaş arasında başlangıç gösteren şekilde iki gruba ayırıp inceleme imkânı olmadı. İleride yapılacak çalışmalarda bu karşılaştırmanın yapılması MS’yi oluşturan hormonal etkiler için daha çok ipucu verecektir. Çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden bir diğeri de hastaların kayıtları tutulur iken, tedavi ile bilgilerin her hasta için yeterince iyi şekilde kaydedilmemiş olması nedeni ile bu verilerin kullanılamaması olmuştur.

Bununla birlikte, çalışmamızda pediatrik ve erişkin başlangıçlı MS hastalarının klinik benzerlik ve farklılıklarını gösteren önemli veriler elde edilmiştir. Merkezimizde, 18 yaş altında tanı alan MS vaka oranı ortalamanın üstünde idi ve hasta sayısı fazlaydı. Bu açıdan çalışmamızın pediatrik başlangıçlı MS hastalarının klinik seyrini değerlendirmek açısından literatüre önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Hastalığın prezantasyonu

ve progresyonu açısından genel olarak her iki grup arasında belirgin fark görmediyse de pediatrik başlangıçlı MS hastalarında hastalık seyrinin daha yavaş olduğu söylenebilmektedir.

SONUÇ

Son yıllarda pediatrik MS ile ilgili tanı kriterlerinin geliştirilmesi ve farkındalığın artması nedeni ile bu konuda yapılacak klinik gözlemlerin artacağına ve bu durumun MS'nin altında yatan genetik ve hormonal nedenlerinin açıklanmasına katkı sağlayacağına inanılmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tülay Kamaşak, Ali Cansu, Cavit Boz; **Tasarım:** Tülay Kamaşak, Murat Terzi, Cavit Boz; **Denetleme/Danışmanlık:** Ali Cansu, Tuğba Kurt, Cavit Boz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tülay Kamaşak, Betül Diler Durgut, Cavit Boz; **Analiz ve/veya Yorum:** Tülay Kamaşak, Tuğba Kurt, Cavit Boz; **Kaynak Taraması:** Elif Acar Arslan, Sevim Şahin, Betül Diler Durgut; **Makalenin Yazımı:** Tülay Kamaşak; **Eleştirel İnceleme:** Ali Cansu, Cavit Boz; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Murat Terzi, Cavit Boz; **Malzemeler:** Tülay Kamaşak, Cavit Boz.

KAYNAKLAR

- Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, andresearch. *Lancet Neurol* 2014;13(9):936-48.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immunemediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19(10):1261-7.
- Boster AL, Endress CF, Hreha SA, Caon C, Perumal JS, Khan OA. Pediatric-onset multiple sclerosis in African-American black and European-origin white patients. *Pediatr Neurol* 2009;40(1):31-3.
- Cosburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;18(1):45-54.
- Al-Hamadani HA, Abdalla AS, Al-Saffar AJ. The course of early-onset multiple sclerosis in Iraqi children. *World J Pediatr* 2012;8(1):47-51.
- Harding KE, Liang K, Cosburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):141-7.
- Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Abkal J, Al-Hashel J. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994-2013. *J Neurol Sci* 2015;353(1-2):107-10.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603-13.
- Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M, Etemadifar M, Mousavi S, Khorvash F, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Mult Scler* 2010;16(3):359-61.
- Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 2012;78(22):1728-35.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998;339(5):285-91.
- Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S Jr, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7(10):e48078.
- Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics* 2016;138(1):e20160120.
- Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988;29(3):533-41.
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3(2):104-10.
- Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology* 2011;76(9):781-6.
- Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina MA, Alekseenkov AD, Kulakova OG, Bikova OV, et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002;58(4):658-60.
- Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2005;162(8):774-8.
- Alroughani R, Ahmed SF, Al-Hashel J. Pediatric-onset multiple sclerosis disease progression in Kuwait: a retrospective analysis. *Pediatr Neurol* 2015;53(6):508-12.
- Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical characteristics of pediatric-onset and adult-onset multiple sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol* 2016;31(8):1068-73.

21. Derle E, Kurne AT, Konoşkan B, Karabudak R, Anlar B. Unfavorable outcome of pediatric onset multiple sclerosis: follow-up in the pediatric and adult neurology departments of one referral center, in Turkey. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:1-4.
22. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6(1):887-902.
23. Narula S. New perspectives in pediatric neurology-multiple sclerosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46(2):62-9.
24. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603-13.
25. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(1):54-9.
26. Benson LA, Healy BC, Gorman MP, Baruch NF, Gholipour T, Musallam A, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(2):186-93.