



İnterferon Tedavisi Alan Pediatrik Başlangıçlı Multipl Skleroz Hastalarında Tedavi Deneyimi ve Cinsiyetin Prognoza Etkisi

15 Yıllık Tek Merkez Verileri

Seda Sönmez Kurukaya¹ , Zeynep Ece Kaya Güleç² , Yasemin Sancak¹ , Esma Şengenç¹ ,
Melih Tütüncü² , Sabahattin Saip² , Uğur Uygunoğlu² , Aksel Siva² , Cengiz Yalçinkaya² , Sema Saltık¹

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Çocuk Nöroloji B.D.

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nöroloji A.B.D.



Pediatric Başlangıçlı MS (POMS)

- Tüm MS olgularının ~%3-10'unu oluşturur
- Erişkin MS'e kıyasla daha yüksek relaps oranı, ataklardan daha çabuk iyileşme ancak erişkin dönemde daha erken engellilik
- Prepubertal dönemde K/E oranı eşit; postpubertal dönemde belirgin kız baskınlığı
- Erişkin MS'de erkek cinsiyet daha hızlı engellilik progresyonu ile ilişkili
- IFN β : POMS'de 35+ yıl birinci basamak tedavi

Amaç

1

Son 15 yıllık interferon beta tedavi deneyimimizi özellikle IFN β alt tiplerine göre değerlendirmek (IFN β -1a SC, IFN β -1a IM, IFN β -1b SC)

2

Cinsiyetin hastalık seyri üzerindeki etkisini değerlendirmek (aynı tedaviyi alan tek merkez geniş bir kohortta)

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 2010-2025 yılları arasında
- McDonald 2010/2017 kriterlerine göre MS tanısı
- 12-18 yaş arası
- İlk tedavi olarak IFN β başlanmış olması
- İzlem ve dosya verilerinin tam olması

Çalışma Kapsamındaki Süre

Başlangıç: Interferon tedavisi başlandığı zaman

Bitiş: Son interferon dozunun alındığı zaman

Tasarım: Retrospektif, tek merkez

Toplanan Veriler

- Demografik özellikler
- İlk atak semptom/bulguları (motor, duyuşal, serebellar, beyin sapı, görsel)
- İlk MRG ve son IFN tedavisinden 6 ay içindeki MRG tutulum alanları
- IFN alt tipleri ve özellikleri (kullanma süreleri, değişim varlığı/nedenleri, geçilen tedavi)
- BOS OKB Tip 2 (+)
- İlk ve son EDSS skorları
- Yıllık relaps oranı (ARR)

Elde edilen veriler interferon alt tipleri ve cinsiyete göre karşılaştırıldı.

Atak	Enfeksiyon veya ateşle açıklanamayan, önceki ataktan en az 30 gün sonra ortaya çıkan, en az 24 saat süren yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar
EDSS	Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (0-10)
İlk EDSS	Tedavi başladığı sıradaki EDSS
Son EDSS	Tedavi değişim öncesi EDSS
ARR	Atak sayısı / IFN tedavisi aldığı süre (yıl)
IRR	İnsidans hızı oranları
Düzeltilmiş ARR	Seçili kovaryantların etkisi sabit tutulduğundaki ARR değeri
İzlem süresi	Tedavi süresi

IFN Tedavi Alt Tipleri

- 1. Interferon beta-1a:** Avonex (IM, haftada 1), Rebif (SC, haftada 3)
- 2. Interferon beta-1b:** Betaferon/Extavia (SC, günde 1)
- 3. Pegile interferon beta-1a:** Plegriidy (SC, 2 haftada 1)

Tanımlayıcı İstatistikler

Sürekli: medyan (aralık)

Kategorik: n (%)

Normallik: Shapiro-Wilk, K-S

Grup Karşılaştırmaları

Mann-Whitney U / Kruskal-Wallis

Pearson Ki-kare / Fisher kesin testi

Relaps Modelleme

Negatif binom regresyon

Ofset: log(takip süresi)

Kovaryanlar: tanı yaşı, başlangıç EDSS,
serebellar semptom

Düzeltilmiş ARR & IRR

İkili karşılaştırmalar: Tukey düzeltmesi



88

Toplam
Hasta

51 (58%)

Kadın

37 (42%)

Erkek

15.9

Medyan Tanı
Yaşı (yıl)
Min-max (12.0–18.0)

İlk Atak Klinik Özellikleri

İlk semptomlar:

- **Beyin sapı %39** | Duyusal %34 | Görsel %33 | Motor %32 | Serebellar %16
- Tedavi başlangıç EDSS ort: 0.72 ± 0.98 (0-5.00)
- BOS OKB pozitifliği: %80 (n=77)

İlk Atak MRG Bulguları

Periventriküler: %100
Kortikal/jukstokortikal: %76
Posterior fossa: %69
Spinal: %69
Optik nörit: %14

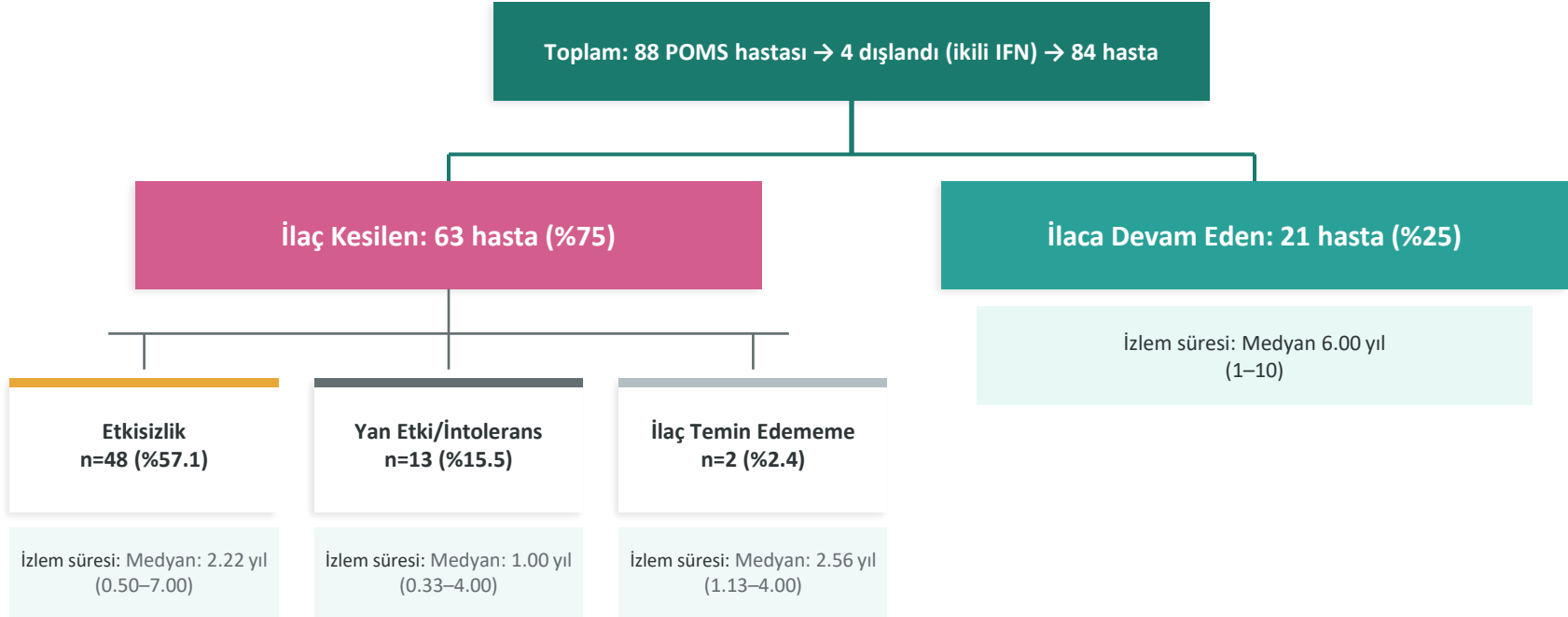
İlk Tedavi Dağılımı (n=88)

IFNβ-1b SC
(%40)

IFNβ-1a IM
(%36)

IFNβ-1a SC
(%24)

Bulgular: Hasta Grubu



Bulgular: IFN Alt Tiplerine Göre Başlangıç Bulguları

Cinsiyet ve tanı yaşı açısından gruplar arasında fark saptanmadı

Özellik	IFN β -1a IM (n=29)	IFN β -1a SC (n=22)	IFN β -1b SC (n=33)	p
Kız cinsiyet	%45	%59	%67	0.217
Tanı yaşı (medyan)	15	16	15.9	0.633
EDSS (medyan)	0.00	0.00	1.00	0.021
OKB pozitif	%62	%55	%82	0.011
Semptomlar				
Serebellar	%10	%9.1	%27	0.124
Beyin sapı	%34	%41	%45	0.679
Motor	%38	%36	%21	0.297
Duyusal	%31	%36	%36	0.888
Görsel	%34	%27	%30	0.854
MRG Bulguları				
Kort./juktokortikal	%93	%100	%48	<0.001
Periventriküler	%100	%100	%100	>0,999
Spinal lezyon	%69	%68	%70	0.993
Posterior fossa	%72	%77	%70	0.826
Optik nörit	%10	%9.1	%15	0.835

Bulgular: Tedavi Değişikliği Nedenleri



48/84

Etkisizlik nedeniyle ilaç değişimi (%57.1)

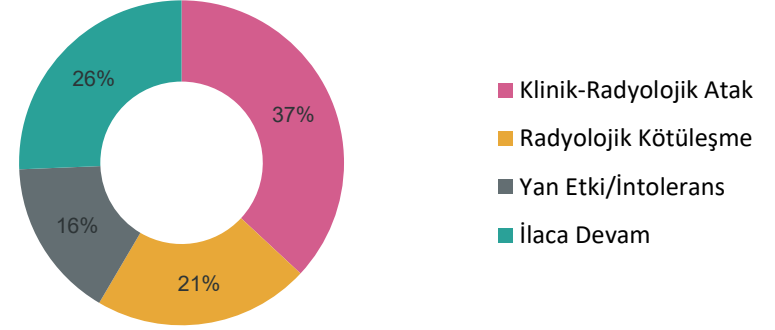
13/84

Yan etki/intolerans nedeniyle değişim (%15.5)

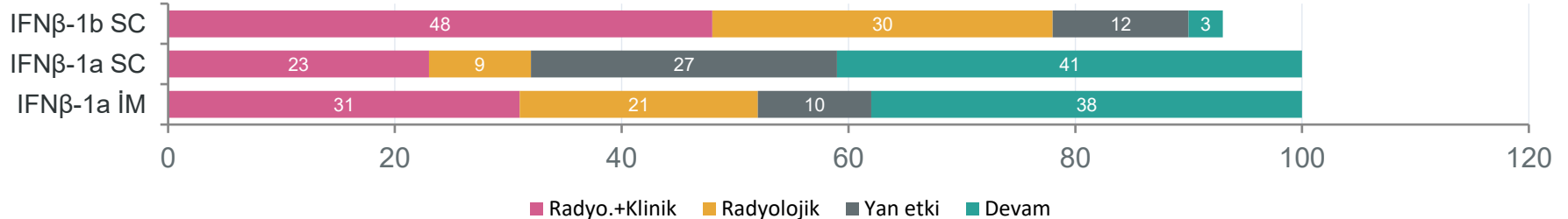
~18 yaş

Medyan tedavi değişikliği yaşı

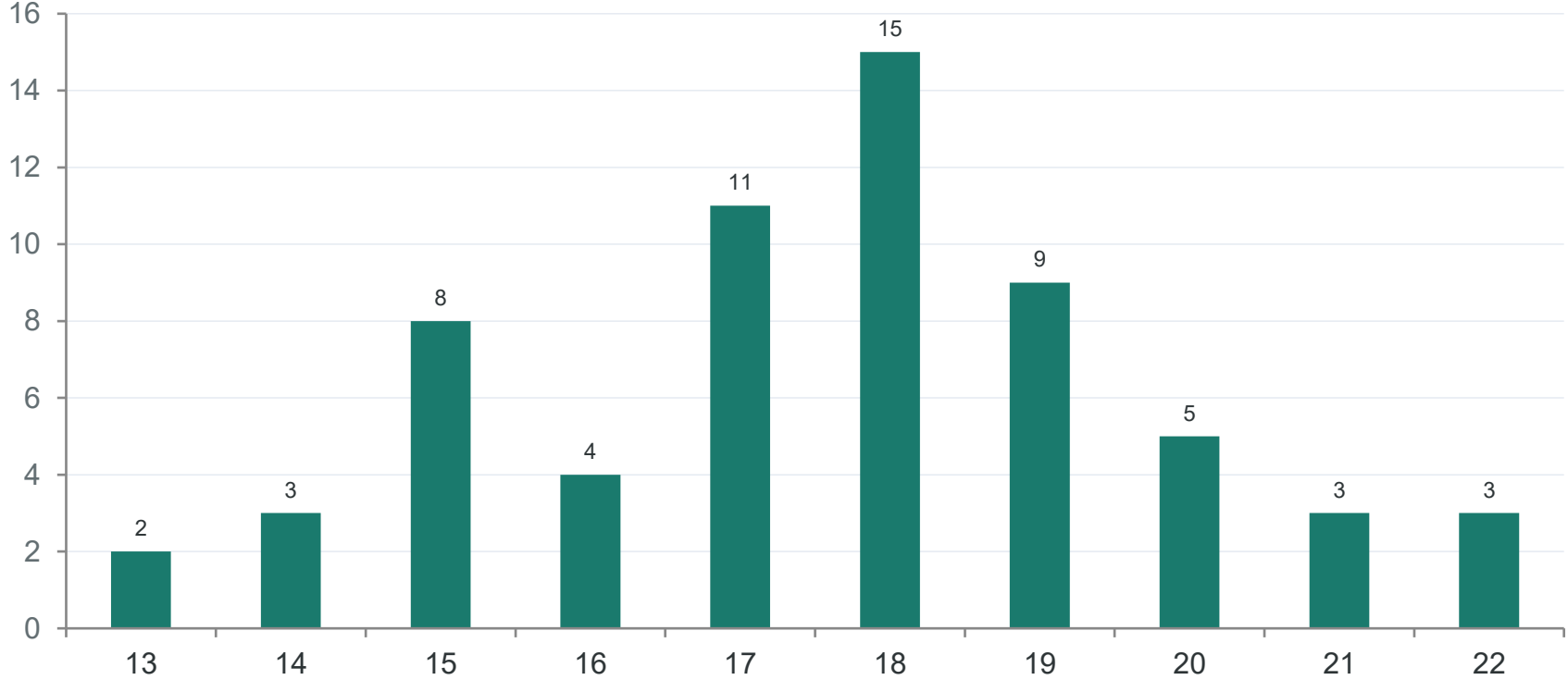
Tüm IFN tipleri - Tedavi Değişim Nedenleri (%)



IFN Alt Tiplerine Göre Tedavi Değişim Nedenleri (%)



Bulgular: Tedavi Değişim Sırasındaki Yaş Dağılımı



n=63 tedavi değişikliği yapılan hasta | Medyan yaş: 18.00 | %58.7'si 18 yaş altında değişiklik yapılmış

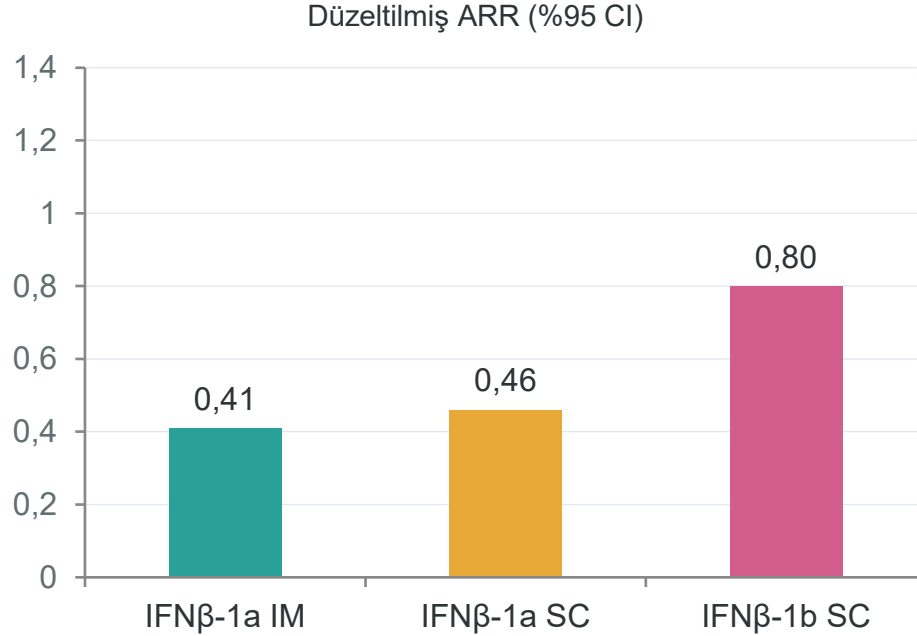
Bulgular: IFN Alt Tiplerine Göre Tedavi Özellikleri

Özellik	IFN β -1a IM (n=29)	IFN β -1a SC (n=22)	IFN β -1b SC (n=33)	p
Tedavi süresi (medyan, yıl)	4.0	3.0	1.4	0.001
İlaca devam (%)	%38	%41	%3	0.002
Başlangıç EDSS (medyan)	0.00	0.00	1.00	0.021
Son EDSS (medyan)	1.00	0.50	1.50	0.022
EDSS farkı	0.50	0.00	0.25	0.597
Yıllık nöks oranı (medyan)	0.16	0.00	0.50	0.040

IFN β -1b grubunda:

- En kısa tedavi süresi (1.4 yıl) → Daha erken tedavi başarısızlığı
- En yüksek yıllık nöks oranı (0.50) ve tedavi değişikliğinde daha yüksek EDSS farkı
- Tedavi devam oranı sadece %3 (Avonex %38, Rebif %41)

Bulgular: IFN Alt Tiplerine Göre Düzeltilmiş ARR ve IRR



İkili IRR Karşılaştırmaları

IFNβ-1a IM vs IFNβ-1b SC $p = 0.127$

IFNβ-1a SC vs IFNβ-1b SC $p = 0.300$

IFNβ-1a IM vs IFNβ-1a SC $p = 0.951$

Üç tip arasında
düzeltilmiş ARR'de istatistiksel
olarak anlamlı fark saptanmadı

Bulgular: IFN Sonrası Geçiş Tedavileri



63/84

Tedavi değişikliği
yapılan hasta (%75)

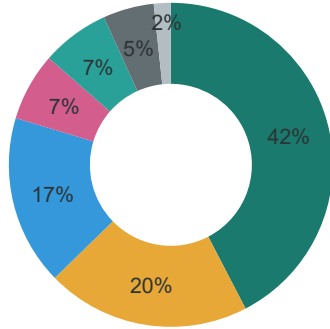
2

Değişiklik sonrası
izlemi olmayan hasta

61

Başka tedaviye
geçen hasta

Geçiş Tedavisi (n=61)



■ Fingolimod ■ DMF ■ Ocrelizumab ■ Natalizumab
■ GA ■ Teriflunamid ■ Azatioprin

Formülasyona Göre Geçiş Tercihi

IFN β -1b →

Ocrelizumab %28
Fingolimod %28

IFN β -1a →

Fingolimod
en sık tercih

Hasta Dağılımı

Fingolimod	n=25	%41.0
DMF	n=12	%19.7
Ocrelizumab	n=10	%16.4
Natalizumab	n=4	%6.6
Glatiramer Asetat	n=4	%6.6
Teriflunamid	n=3	%4.9
Kladribin	n=2	%3.2
Azatioprin	n=1	%1.6

Bulgular: Cinsiyete Göre İlk Atak Özellikleri

Özellik	Kadın (n=51)	Erkek (n=37)	p
Tanı yaşı	16.00	15.76	0.822
İzlem süresi (yıl)	2.58	3.00	0.454
İlk EDSS (medyan)	0.00	1.00	0.023
OKB pozitifliği (%)	%75	%59	0.326
İlk Atak MRG Bulguları			
Kort./juktokortikal	%67	%89	0.014
Periventriküler	%100	%100	>0.999
Posterior fossa	%71	%68	0.762
Spinal	%78	%57	0.030
Optik nörit	%14	%14	0.977

Erkeklerde: Daha yüksek başlangıç EDSS (1.00 vs 0.00, $p=0.023$), kortikal/juktokortikal ↑ (%89 vs %67)

Kadınlarda: Daha yüksek spinal tutulum (%78 vs %57, $p=0.030$)

Bulgular: Cinsiyete Göre İzlem Bulguları

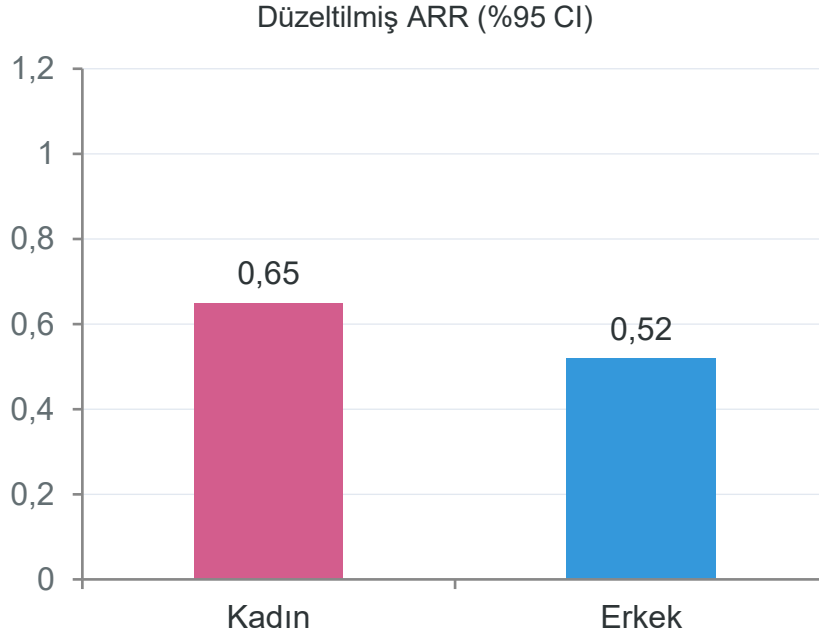
Özellik	Kadın (n=51)	Erkek (n=37)	p
Yıllık relaps oranı	0.25	0.14	0.298
İlk EDSS (medyan)	0.00	1.00	0.023
Son EDSS (medyan)	1.00	1.00	0.798
EDSS değişikliği (medyan)	0.75	0.00	0.257
Son MRG Bulguları			
Kort./juktokortikal	%59	%88	0.015
Periventriküler	%100	%100	>0.999
Posterior fossa	%78	%88	0.501
Spinal	%86	%60	0.017
Optik nörit	%19	%12	0.726

Takip süresi, nüks oranı ve tedavi değişim EDSS'i cinsiyetler arasında benzer

Tedavi değişim MRG'sinde de başlangıçtaki patern korunmuş:

Erkeklerde kortikal/juktokortikal ↑ | Kadınlarda spinal lezyon ↑

Bulgular: Cinsiyete Göre Düzeltilmiş ARR ve IRR



İnsidans Hızı Oranı (IRR)

1.26

(%95 CI: 0.70–2.26, $p = 0.437$)

Cinsiyetler arasında nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

*Erkeklerde koruyucu eğilim
(IRR = 0.74, $p = 0.329$, univaryant)*

Bulgular: Yıllık Nüks Oranını Etkileyen Faktörler

Değişken	IRR (%95 CI)	p
Cinsiyet (Erkek)	0.74 (0.39–1.40)	0.329
Tanı yaşı	0.83 (0.68–0.99)	0.037
İlk atakta serebellar semptom	2.56 (1.20–5.55)	0.013
İlk EDSS	1.07 (0.75–1.51)	0.679
OKB pozitifliği	0.69 (0.29–1.61)	0.362

İlk atak MRG bulguları ve serebellar bulgular dışındaki semptom/bulgular anlamlı bulunmadı

Bağımsız prediktörler: Daha küçük tanı yaşı (risk artırıcı), serebellar semptom varlığı (risk artırıcı)

Cinsiyet farklılığı açısından değerlendirildiğinde; serebellar semptom varlığı her iki cinsiyette de benzerdi.

Bulgular: ARR - Tanı Yaşına Göre (Cinsiyet)



Tanı Yaşı ve ARR İlişkisi

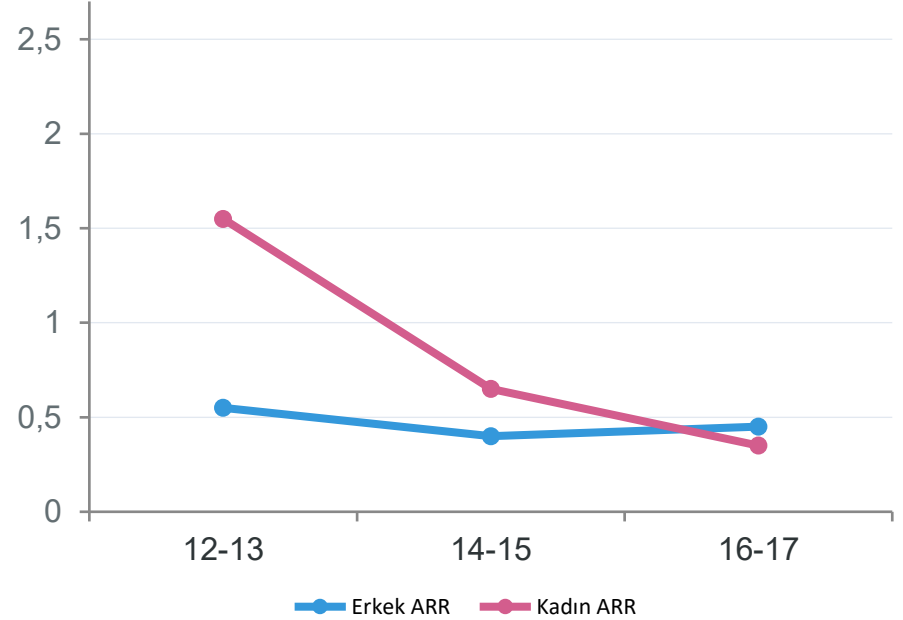
Daha büyük tanı yaşında daha düşük ARR eğilimi

Erken tanı ve hızlı tedavi yoğunlaştırması, klinik olarak daha aktif bir hastalık alt grubunu karakterize edebilir.

Tanı yaşı $\uparrow \rightarrow$ ARR $\downarrow$

IRR = 0.83 ($p = 0.037$)

Ortalama ARR - Tanı Yaşına Göre



Mavi: Erkek, Kırmızı: Kadın. Hata çubukları = %95 CI.

1. Tedavi Değişimi

Hastalarımızın %75'inde tedavi değişimine gerek duyulmuş, değişimlerin çoğunluğu pediatrik dönemde (medyan 18 yaş) gerçekleşmiştir. Geçiş tedavisi en sık fingolimod; Betaferon grubunda ise ocrelizumab olmuştur.

Literatür:

- PARADIGMS (Chitnis 2018, ped. RKÇ): Fingolimod, IFN β -1a IM'ye kıyasla ARR'yi %82 azaltmıştır
- Ghezzi 2024 (ped. derleme): Tedavi paradigmasının HE-DMT'lere kayması gerektiğini vurgulamıştır
- Krysko 2020 (ped. kohort): HE-DMT ile başlayanlarda relaps oranları daha düşük
- Spelman 2024 (ped. çok merkezli, n=1218): Natalizumab ve fingolimod, IFN/GA'ya kıyasla üstün

2. IFN β Formülasyonları

IFN β -1b grubunda ARR daha yüksek ve tedavi süresi daha kısa olmakla birlikte, bu grupta başlangıç EDSS'nin anlamlı olarak yüksek olması bir seçim yanlılığına işaret etmektedir. Nitekim kovaryantların kontrol edildiği düzeltilmiş ARR analizinde üç formülasyon arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu, kliniğimizde daha agresif seyirli hastalara IFN β -1b tercih edildiğini, ancak IFN formülasyonları arasında uzun dönem etkinlik açısından anlamlı bir fark olmadığını düşündürmektedir

Literatür:

- INCOMIN (Durelli 2002, eriş. RKÇ): IFN β -1b, IFN β -1a IM'den üstün (%51 vs %36 relaps-free, p=0.03)
- EVIDENCE (Panitch 2002, eriş. RKÇ): SC IFN β -1a, IM IFN β -1a'dan üstün (%75 vs %63, p=0.0005)
- Einarson 2017 (eriş. meta-analiz): Gerçek yaşamda tedavi uyumu, yan etki ve nötralizan antikör nedeniyle kontrollü çalışmalardaki farklar klinik pratiğe yansımamıştır

3. Cinsiyet ve Prognoz

Erkeklerde ilk atak sonrası EDSS daha yüksek bulunmuştur; ancak cinsiyet son EDSS, ARR ve düzeltilmiş ARR'yi anlamlı olarak etkilememiştir. Kohortumuzun uzun erişkin dönemdeki cinsiyet etkisi henüz değerlendirilememiştir.

Literatür:

- Magyari 2022 (eriş. kohort, n=9647, JNNP): Kadınlarda yıllık relaps oranı erkeklerden %16 daha yüksek ($p<0.001$); erkeklerde kalıcı engellilik birikimi daha hızlı — EDSS 6'ya (bastonla yürüme düzeyi) ulaşma riski erkeklerde %43 daha fazla (HR=1.43)
- Coyle 2021 (derleme): Cinsiyet MS'in insidansını (kadınlarda 2-3× fazla), relaps sıklığını (kadınlarda ↑), engellilik hızını (erkeklerde ↑), tedavi yanıtını ve gebelikle ilişkili değişiklikleri ayrı ayrı etkiler

4. Tanı Yaşı: Nüks Riski için En Güçlü Prediktör

Tanı yaşı yıllık relaps oranının en güçlü bağımsız prediktörüdür: her 1 yıl artış nüks riskini %17 azaltmıştır (IRR=0.83, $p=0.037$). Bu bulgu her iki cinsiyet için de geçerlidir.

Literatür:

- Chitnis 2013 (derleme): Puberte seks hormonları aracılığıyla MS riskini ve seyrini belirler; prepubertal dönemde K:E≈1:1 iken postpubertal belirgin kadın baskınlığı gelişir
- McKay 2019 (ped. kohort, İsveç): POMS hastalar engelliliğe erişkinlerden ~10 yıl daha genç yaşta ulaşır; ilk 5 yılda yüksek relaps oranı kötü prognoz göstergesi
- Benson 2014 (ped. kohort): Erken tanı alan hastalarda hastalık aktivitesi daha belirgin



5. Serebellar Semptomlar: Agresif Tedavi Belirteci ?

Başlangıçta serebellar semptom varlığı nüks riskini 2.56 kat artırmıştır (IRR=2.56, $p=0.013$). Serebellar tutulum, erken agresif tedavi kararında klinik bir belirteç olarak yer alabilir mi?

Literatür:

Sladowska 2025 (ped. sistematik derleme):

Başlangıçta serebellar lezyon varlığı yıllık relaps oranının bağımsız MRG prediktörü olarak bildirilmiştir ($p<0.001$)

IFN tedavisine yanıtız serebellar tutulumlu hastalarda erken HE-DMT'ye geçiş önerilmektedir



Retrospektif, randomize olmayan tasarım → Nedensellik çıkarımında kısıtlılık

Tek merkez tasarımı ve sınırlı hasta sayısı → Genellenebilirliği azaltır

Tedavi grupları arası başlangıç farklılıkları ('selection bias') → Daha agresif hastalar IFN β -1b grubuna yönlendirilmiş olabilir

Cinsiyet analizinde uzun dönem izlem verilerinin yetersizliği → Erişkin dönemdeki cinsiyet etkisi henüz değerlendirilememiştir

SONUÇ

IFN tipleri ve cinsiyet değişkenlerinden bağımsız olarak, IFN beta tedavi sonuçlarımızın beklenen etkinlik düzeyine ulaşmadığı gözlenmiştir.

- Hastaların %75'inde tedavi değişikliği gerekmiştir
- Tanı yaşının küçük olması ve serebellar bulgu varlığı olumsuz prognostik faktörlerdir
- Bu bulgular, POMS'de IFN yerine hastalık aktivitesinin değerlendirilerek erken dönemde yüksek etkili tedavilerin başlanmasını destekleyen güncel literatürle uyumludur

Çok merkezli, prospektif ve daha geniş kohortlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkürler

seda.sonmez@iuc.edu.tr