

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Prof. Dr. Ufuk EMRE

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA SERUM
NÖROFİLAMAN HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağla ŞİŞMAN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Arife Çimen ATALAR

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan ve bizi motive eden, hem insanı, hem bilimsel açıdan tecrübelerini içtenlikle paylaşan, tezim boyunca yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ufuk EMRE'ye,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, akademik anlamda ve tezimde bana içtenlikle yol gösteren, bakış açımı geliştiren, çalışmaktan keyif aldığım sevgili tez danışmanım Uzm. Dr. Arife Çimen ATALAR'a,

Eğitimim boyunca bana destek olmuş, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta sevgili Doç. Dr. Osman Özgür YALIN ve Uzm. Dr. Ahmet HAKYEMEZ olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Asistanlık hayatım ve tez sürecim boyunca her seferinde yardımına koşan sevgili bölüm sekreterimiz Esmâ TAPAR'a ve klinikte birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimize,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Tez sürecinde hasta alımı ve test aşamasında özveriyle bana yardımcı olan sevgili Uzm. Dr. Mesrûre KÖSEOĞLU'na,

Hastanede hem bir aile, hem bir ekip gibi hissetmemi sağlayan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, özellikle de tez sürecime olan destekleri için Dr. Batuhan DEMİRAL, Şule Nur ARSLAN ve Hande PERAN'a, kattıkları her bilgi ve sağladıkları destek için teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca sevgilerini esirgemeyen, bana her daim inanan, hayattaki en büyük ve daimi destekçilerim olan sevgili annem ve babama, kardeşim Yağmur'a ve artık ikinci kardeşim olan Bengisu'ya,

Hayatımdaki sonsuz desteklerini akademik alana da taşıyan, bu süreçte bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, motive eden sevgili arkadaşlarım Canelif YILMAZ, Nazlı AKIN ve Elif Ece KALAOĞLU'na teşekkür ederim.

Dr. Çağla ŞİŞMAN

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| KISALTMALAR..... | |
| TABLolar..... | iv |
| ÖZET..... | v |
| ABSTRACT..... | vii |
| GİRİŞ..... | 1 |
| GENELBİLGİLER..... | 1 |
| 2.1. Multipl Skleroz..... | |
| 2.1.1 Patofizyoloji..... | 2 |
| 2.1.2 İnsidens ve Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.3 Risk faktörleri..... | 3 |
| 2.1.4 Klinik..... | 4 |
| 2.1.5 Tanı..... | 5 |
| 2.1.6 Tedavi..... | 11 |
| 2.2 Multipl Sklerozda Biyomarkerlar..... | 21 |
| 2.3 Multipl Sklerozda Nörofilamanlar..... | 25 |
| GEREÇ ve YÖNTEMLER..... | 26 |
| İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 27 |
| BULGULAR..... | 28 |
| TARTIŞMA..... | 33 |
| SONUÇLAR..... | 38 |
| KAYNAKLAR..... | 39 |

KISALTMALAR

- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS: Expanded Disability Status Scale
GFAP: Glial fibrillary acidic protein
IgG: İmmünglobulin G
İMT: İmmünomodölatör tedavi
JCV: John Cunningham virüsü
KIS: Klinik İzole Sendrom
MR: Manyetik Rezonans
MS: Multipl Skleroz
NFL: Nörofilaman Hafif Zincir
OKB: Oligoklonal Bant
ON: Optik Nörit
PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz
RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SSS: Santral Sinir Sistemi
SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
VEP: Vizüel Uyandırılmış Potansiyeller

TABLolar

| | |
|---|----|
| Tablo 1: MS tedavisinde kullanılan ilaçlar..... | 19 |
| Tablo 2 : Hasta grubunun kullandığı ilaçlar ve süreleri, lezyon dağılımı, atak tipi ve laboratuvar bulguları..... | 28 |
| Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun serum nörofilaman değerlerinin ortalaması..... | 29 |
| Tablo 4: Hasta grubunda nörofilaman değerleri ile cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi..... | 30 |
| Tablo 5: Nörofilaman değeri ile tanı süresi, laboratuvar bulguları ve MR görüntüleme özellikleri ile ilişkinin değerlendirilmesi..... | 31 |
| Tablo 6 : Hasta grubunda nörofilaman değeri ile MR ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo 7: Nörofilaman ve lezyon dağılımı ilişkisinin değerlendirilmesi..... | 32 |
| Tablo 8: Nörofilaman ve atak tipi ilişkisinin değerlendirilmesi..... | 32 |

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl Skleroz (MS), SSS'nin enflamatuar, otoimmün bir hastalıdır. CD4 ve CD8 T hücreleri, aktive edilmiş monositler ve B hücrelerini içeren enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen infiltratlar, SSS'deki lezyonlar içinde yer alır ve sonuç olarak miyelin kılıfında hasarlanmaya neden olurlar. MS'in tanısı, hastalığa yatkınlık, tedavi yanıtı ve prognozunu öngörebilme adına son yıllarda birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Bu belirteçlerin birçoğunun klinik anlamlılığı kesinleşmemiş, klinik pratikte hastalığın seyri ile anlamlı ve özgül bir ilişki elde edilememiştir. Bu biyobelirteçlerden biri nörofilamentlerdir. Biz de bu çalışmamızda MS hastalarında, atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, manyetik rezonans görüntüleme ve BOS bulguları ile serum nörofilaman hafif zincir (NFL) düzeylerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nöroloji Kliniğinde takipli 18-65 yaş arası McDonald 2017 kriterlerine göre Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanısı alan, yakın zamanda atak öyküsü bulunmayan, son atağından en az 6 ay süre geçmiş olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı, atak tipi (beyin sapı, duysal, piramidal, optik nörit, spinal, serebellar), eşlik eden diğer hastalıklar, sigara öyküsü, hastalığına yönelik kullandığı ilaçlar, EDSS (expanded disability status scale) skorları, daha önce bakılmış olan laboratuvar sonuçları (Tiroid fonksiyon testleri, vaskülit paneli, D vitamini düzeyi) ile VEP sonuçları kayıt edildi. Tüm hastaların daha önce çekilmiş ve sistemde kayıtlı bulunan kranial ve spinal görüntüleme bulguları değerlendirildi. Bu değerlendirmede; T2 lezyon yükü, lezyon dağılımı (supratentorial, intratentorial, spinal), kontrastlanma paterni, kara delik sayısı ve atrofi varlığı kayıt edildi. Yapılmış olan beyin omurilik sıvısı incelemesinde protein düzeyi, oligoklonal bant varlığı ve tipi, IG G indeksi kayıt edildi. Serum nörofilaman düzeyi için kan örnekleri -80 derecede uygun şartlarda saklandı ve ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda NFL değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Değerlendirilen diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, serum NFL düzeyi MS hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu durum serum NFL düzeylerinin MS hastalarında doku hasarının değerlendirilmesinde ve hastalık takibinde güvenilir bir biyomarker olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Serum Nörofilaman Hafif Zincir, Biyomarker, Nöroimmunoloji



ABSTRACT

Purpose: Multiple Sclerosis is an inflammatory and autoimmune disease of the CNS. Infiltrates that are thought to be related to inflammation, including CD4 and CD8 T cells, activated monocytes, and B cells are located within the lesions in the CNS, and as a result, they cause damage to the myelin sheath. Several biomarkers have been studied in the recent years to predict the diagnosis, disease susceptibility, treatment response and prognosis of MS. However, clinical significance of many of these biomarkers has not been confirmed, and in clinical practice neither, a significant or a specific relationship has not been concluded related to the course of the disease. One of these biomarkers are neurofilaments. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the serum neurofilament light chain levels and attack type, attack frequency, EDSS scores, magnetic resonance imaging and CSF findings, in Multiple Sclerosis patients.

Materials and Methods: Patients included in this study were selected among the ones that were admitted to Neurology Outpatient Clinic. The study group was consisted of 100 patients who were diagnosed with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis according to McDonald criteria, did not have a recent attack history and have had at least 6 months passed since their last attack. 60 healthy controls with no history of any neurological diseases. Age, gender, duration of disease, number of attacks, type of attack (brainstem, sensory, pyramidal, optic neuritis, spinal, cerebellar) concomitant diseases, smoking history, drugs used for the disease, EDSS (expanded disability status scale) scores, laboratory results (Thyroid function tests, vasculitis panel, vitamin D level) and VEP results were recorded for all patients. Detailed neurological examinations were performed in both healthy controls and study groups. Previous cranial and spinal imaging findings of all patients were evaluated. In this evaluation; T2 lesion load, lesion distribution (supratentorial, intratentorial, spinal), enhancement pattern, number of black holes and presence of atrophy were recorded. Protein level, oligoclonal band presence and type and IgG index were recorded in the cerebrospinal fluid examination. Blood samples were collected from the patients to study serum neurofilament levels and stored at -80 degrees until further analysis with the ELISA method.

Results: Serum NFL levels between MS patients and healthy controls were compared, and serum NFL levels were found to be significantly higher in MS patients ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed in the other measured parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, serum NFL levels were found to be significantly higher in MS patients, compared to healthy controls. For these reasons, this study supports serum NFL value as a reliable biomarker to track tissue damage caused by disease progression in MS patients.

Key Words: Multipl Sclerosis, Serum Neurofilament Light Chain, Biomarker, Neuroimmunology



1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), dünya genelinde genç hasta grubunda özürlülüğe neden olan nörolojik hastalıkların başında gelmektedir. Genç yaşta başlayan, ataklarla seyreden bu hastalıkta atak sıklığını, seyrini, prognozu ön görmek, hastalık ve tedavi süreci uzun yıllar sürdüğünden hem hasta için hem de hekim için kritik bir önem taşımaktadır. Ancak günümüzde hala hastalık seyrini ve prognozunu ön görecektir bir yöntem bulunmamaktadır. Bu soruna çözüm bulma amacıyla son dönemde bu eksikliğe yönelik birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalarda son zamanlarda özellikle de biyobelirteçler üzerine yoğunlaşmıştır [1] [2].

Bu çalışmalarda, birçok aday biyobelirteç çalışılmıştır. Biyobelirteçlerin bir kısmının hastalık ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamış veya pratikte ölçülebilir olmadığı gözlenmiştir. MS ile ilişkisi araştırılan bu biyomarkerler içinde son dönemde nörofilaman çalışmaları dikkat çekmektedir. İlk olarak BOS'ta bakılan nörofilamanlardan nörofilaman hafif zincirin akson hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Sonraki çalışmalarda bu durum desteklenmiş aynı zamanda, nörofilamanların serumda da saptandığı, BOS ve serumdaki nörofilaman değerlerinin yüksek oranda korele olduğu gözlenmiştir [3] [4].

Ancak nörofilamanlar konusunda literatürde az sayıda hasta ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada multipl skleroz ve sağlıklı kontroller arasında serum nörofilaman düzeyi arasında anlamlı bir fark olup olmadığı, MS hasta grubunda atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, manyetik rezonans görüntüleme, laboratuvar (tiroid fonksiyon testleri, vitamin D düzeyi...) ve BOS bulguları ile serum nörofilaman hafif zincir düzeylerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) ön planda beyaz cevher olmak üzere, korteks ve derin gri maddesini de etkileyebilen; kronik, inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan hastalığıdır [5]. Hastalığın patofizyolojisinde demiyelinizan hastalıkların ortak özelliği olan, inflamatuvar reaksiyon, lenfosit ve makrofaj aktivasyonu bulunmakta ve buna bağlı olarak ön planda miyelinin etkilenmekte ve aksonun kısmen korunmakta olduğu gözlenmektedir. MS, SSS'ni etkileyen diğer immünolojik hastalıklardan klinik belirtiler ve

görüntüleme bulguları ile ayrılır [6] .

MS tipik olarak erken erişkinlikte başlar. Hastalığın seyri ve prognozu hastadan hastaya farklılık göstermekle birlikte genç erişkinlerde travmatik olmayan dizabilitenin önde gelen nedenlerindedir [7].

2.1.1 PATOFİZYOLOJİ

Multipl sklerozun patolojisinde, T ve B lenfosit hücreleri aracılığıyla edinsel immun sistemin anahtar rol oynadığı genetik ve patolojik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur [8] .

MS' teki inflamasyon, T ve B hücrelerinin sadece SSS'de üretilebilen spesifik hedef antijenleri hedef alması nedeniyle SSS'ne özgüdür. Yapılan çalışmalarda çeşitli antijen adayları öne sürülmekle birlikte, hangi antijenlerin hedef alındığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu nedenle patofizyolojik süreç net olarak ortaya koyulamamaktadır [8] [9].

MS' te otoimmün kaskad, doku hasarı sonucu perifere antijen salınması ve buna cevap olarak lenfoid dokudan üretilen lenfositlerin SSS' ni invaze etmesi ile oluşur. Çoğunlukla fagositik hücrelerden oluşan doğal bağışıklık sistemi de MS'in başlamasında ve progresyonunda önemli rol oynar. Makrofajlar, T ve B hücrelerinin doku hasarına neden olan proinflamatuvar yanıtını teşvik ederler. Erken mikrogliyal aktivasyon da MS lezyonlarının gelişimindeki önemli nedenlerdendir. Mikrogliyal hücrelerin aktive olduklarında, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, serbest radikaller ve glutamatın salınımını artırarak hastalığın patolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir [8] [9] [10].

Hastalığın progresif fazında, periferik immun sistemin bağışıklık yanıtına olan katkısı azalır ve immun cevap SSS'ye sınırlı kalır. SSS' de patoloji, mikrogliya aktivasyonu ile lenfositik ve monositik infiltrasyona bağlı fokal ya da diffüz beyaz cevher ya da meninkslerdeki lenfoid benzeri foliküllerle ilişkili olduğu düşünülen kortikal lezyonlara kadar değişen farklı tutulumuna bağlı değişkenlik gösterir [11].

Progresif tip MS' te diffüz doku hasarı; bölümlere ayrılmış immun cevap dışında kronik demiyelinizan, akson dejenerasyonu, astrosit hasarı ya da disfonksiyonu ve mikrogliya aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gelişir [12].

Multipl skleroz patolojisinin ayırt edici özellikleri; aksonal ve nöronal kayıp, demiyelinizasyon ve astrositik gliozis olarak özetlenebilir. Bu nöropatolojik özellikler arasında aksonal ve nöronal kayıp (nörodejenerasyon) kalıcı klinik özürllükte altta yatan temel neden olduğu için özellikle önemlidir. Aksonal kayıp yeni inflamatuvar lezyonlarda akut olarak görülmekle birlikte kronik demiyelinizan lezyonlarda da zaman içinde yavaş olarak gerçekleşir [13] [14] [15].

2.1.2 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

MS prevalansı, dünya genelinde son yıllarda dramatik olarak artmıştır. Görüntüleme ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile erken tanı konulabilmesi, görülme sıklığının artması ve mortalitenin azalması bu artışın önemli nedenleri arasındadır. Coğrafi özelliklerden kaynaklanan bölgesel farklılıklar nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığı farklılık göstermektedir. MS'in dünya genelinde prevalansı 100.000 de 2 ila 200 arasında değişmektedir [16] [17].

2.1.3 RİSK FAKTÖRLERİ

MS kompleks bir hastalıktır, genetik varyantların yanı sıra yaşam tarzı, birçok çevresel faktör hastalık riskinin artmasına önemli katkıda bulunabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda belirlenen genetik ve çevresel faktörler, MS riskinin büyük bir kısmını açıklayabilmekle beraber hastalığın ortaya çıkmasında halen karanlıkta kalan pek çok neden bulunmaktadır [18].

Genetik nedenler arasında HLA kompleks genleri MS için en yüksek riskli genetik faktördür. HLA sınıf I ve II genlerinin bazı varyantları hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Sınıf II genleri CD4+ T lenfositlere, sınıf I genleri ise CD8+ lenfositlere antijen sunulmasında görevlidir. MS' te sınıf II varyantı HLA-DRB1*15:01 geni (yaklaşık 3 kat) hastalık artışı ile ilişkilirken, sınıf I varyantı HLA-A*02 geni (yaklaşık 0.6 kat) hastalık açısından koruyucudur. HLA-A*02 geninin bulunmadığı ve HLA DRB1*15:01 genini taşıyan bireylerde ise hastalığın görülme riski yaklaşık 5 kat artmaktadır [19] [20] [21].

Genetik olmayan nedenlerden, organik solventlere ve sigara dumanına maruz kalma, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, adolesan dönemde obezite, güneş ışığından mahrum kalma,

düşük vitamin D düzeyi ve gece vardiyasında çalışma MS riskini arttırdığı kanıtlanmış yaşam tarzı ve çevresel faktörlerdendir. Kahve ve alkol tüketimi, sitomegalovirus enfeksiyonunun serolojik pozitifliğinin ise potansiyel olarak MS riskini azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur [18].

2.1.4 KLİNİK

MS hastalarında etkilenen SSS bölgesine bağlı olarak çeşitli klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bazı bulgular görece olarak çok sık, bazıları da kırmızı bayrak kabul edilebilecek kadar seyrek görülebilir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşsal belirtiler, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, ataksi, dizartri, mesane problemleri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar ve yorgunluk sık görülen belirtilerdendir. Buna karşılık baş ağrısı, epileptik nöbet, hareket bozuklukları, hızlı ilerleyen ağır kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amyotrofi ise nadir görülen belirti ve bulgulardandır; bu bulguların varlığında ayırıcı tanıda dikkatli bir değerlendirme gerektirir [22].

Klinik seyirine göre farklı MS tipleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında; klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS sıralanabilir. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesi, atak sıklığı, görüntülemelerde lezyon yükünün artması ya da hastalığın ilerlemesi, özürllülüğün giderek artması hastalığın alt tiplerini ve tedaviyi belirlemede önem kazanmıştır [23].

Klinik İzole Sendrom (KİS) : Ateş ve enfeksiyona dair klinik kanıt olmadan SSS'ne ait objektif klinik bulgularla ortaya çıkan, 24 saatten uzun süren, monofazik klinik tablodur. Tipik klinik bulguları unilaterale optik nöropati, medulla spinalisin parsiyel tutulumu, beyin sapı veya serebellar sendrom, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklindedir. MR'da MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik lezyonların varlığı gözlenir [24].

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Akut ataklarla karakterize, ataklar sonrası tam ya da tama yakın düzelme dönemlerinin gözlendiği klinik tablodur. Ataklar arasında hastalıkta progresyon gözlenmez [6].

Progresif seyreden MS: Hastalık seyri sırasında ataklardan bağımsız olarak özürllülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem

gözlenebilir (sekonder progresif multipl skleroz). Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürülük artışının gözlendiği veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi şeklinde (primer progresif multipl skleroz) seyreden bir formu da bulunmaktadır [23].

Radyolojik izole sendrom; hastalarda klinik belirti ve bulgularının olmadığı ancak başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde multipl sklerozu düşündüren MR bulgularının gözlendiği durumdur [25] [26].

Benign MS; ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MR'de düşük lezyon yükünün saptandığı, retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir [23].

2.1.5 TANI VE TANI YÖNTEMLERİ

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip diğer hastalıkların uygun klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile ayırıcı tanısının doğru yapılarak dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı, klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilirken bazı olgularda ayırıcı tanı yapmak daha güçtür. Özellikle hastalığın çok başında olan klinik ve radyolojik bulguların tam oturmadığı olgularda tanı ve ayırıcı tanı için takip gerekebilmektedir. Radyolojik izole sendrom günümüz için henüz MS olarak kabul edilmemekte ancak 1/3'ü 5 yılda MS'e dönüştüğü için bu hastalarda da klinik ve radyolojik takip önerilmektedir. Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için uzun yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya ve geliştirmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır [23] [27] [28] [22] [29].

İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS için tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Tanıda temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi olmuştur [30].

1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri, Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda yer

almaktadır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı temel laboratuvar kriteri olmakla birlikte MR ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır [31].

2001 yılında toplanan bir panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MR'nin tanıya olan katkısı artırılmış, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısı korunmuştur. Ancak sadece OKB pozitifliği değil immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylelikle ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS dışı kategorilerine ayırmıştır. 2005'te BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler sadeleştirildiği bir revizyon yapılmıştır. [7] [32] [33]

2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgülüğü korunurken duyarlılığı artırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Uluslararası panel tarafından daha sonra 2010 kriterlerini güncellenmiş ve 2017 revizyonu yayınlanmıştır. 2017 revizyonunda klinik kriterlerde değişiklik yapılmamış, ancak MR'da alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar, jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiş, alanda yayılım kriterlerinde; infratentoryal ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı ortadan kaldırılmıştır. BOS'ta OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. Primer progresif MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı ortadan kaldırılmıştır. Panel ayrıca, tanı konusunda hastalığın önceki yıldaki seyrini değerlendirilerek hastalık tipi (relapsing-remitting, primer progresif, sekonder progresif) ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir. 2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik bulguları açıklar daha iyi bir tanı yoksa tanı "MS" olarak kabul edilmektedir. Eğer bulgular MS düşündürüyor ancak tanı kriterlerini tam olarak karşılamıyorsa tanı "olası MS" tir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı "MS değil"dir [6] [34] [35].

Klinik tablosu MS ile benzeyen birçok hastalık vardır.. Bu nedenle, MS tanı kriterlerinde sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de, yapılacak tetkikler ile tanı desteklenmeli, ayırıcı tanıda klinik durumu açıklayacak bir başka nedenin olmadığı uygun yöntemlerle gösterilmeden kesin tanı konmaktan kaçınılmalıdır [22] [36].

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde MS tanısında ve takibinde klinikten sonra en önemli parametre MR'dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulabiliyor olsa dahi, atipik radyolojik bulgular elde edilebilmektedir. MR çekilmeden MS tanısı koymaktan kaçınmak gerekir. Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) tanı koyma süresinde uygun olan standart MR protokollerini, tanı kriterlerini ve takip sürelerini önermiştir. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda, tanı aşamasında iken tüm hastalara beyin MR çekilmesini önermektedir. Spinal MR mutlak gerekli olmasa da, mekanda yayılımın gösterilebilmesi açısından önemlidir. Spinal kord tutulumu düşündürülen klinik bulgular ile başvuranlarda, primer progresif seyirli MS' in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MR ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda spinal MR önerilmektedir. MR çekimleri mutlaka zamanda dağılımı gösterebilmesi açısından kontrastsız ve kontrastlı yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunun takibi için gereklidir [37] [38] [39] [40].

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemeleri

BOS'ta OKB saptanması ve IgG indeks yüksekliği MS tanısının önemli bir laboratuvar parametredir. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini göstermektedir. İntratekal IgG sentezi MS için destekleyicidir olmakla birlikte MS'e özgül değildir. Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da artış gözlemlenmektedir. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. Üst sınırı konusunda tartışmalar olmakla birlikte 0.70 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif hale gelebilir. Pozitif saptandığında ise daima pozitif olarak kalır. BOS'da OKB'nin pozitif, serumda negatif olması (tip 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (tip 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun varlığını göstermektedir. İzoelektrik

fokuslama ile klinik kesin MS olgularının %90'ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir. Ülkemizde pozitiflik oranı biraz daha düşük görünmektedir [41] [42] [43].

BOS'ta yapılan rutin tetkiklerin MS tanısına katkısı yoktur ancak ayırıcı tanıda MS ile karışabilecek hastalıkların dışlanması açısından önem taşır. Bu nedenle mutlaka yapılması önerilmektedir. MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normal bulunmaktadır. 1/3 olguda ise hafif düzeyde protein yüksekliği (0,5-0,7 g/L) saptanabilir. BOS'ta hücre sayısı 0-20/mm³ 'dür ve genellikle lenfosit ağırlıklıdır. BOS'ta >50 /mm³ hücre gözleendiğinde ise ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir [42] [44].

BOS incelemesi;

- Özellikle hastalık modifiye edici tedavi başlanması düşünülüyor ancak klinik ve MR bulguları MS tanısı için yeterli değilse tanıyı desteklemek için,
- Tipik klinik sendromla uyumlu olmayan bulgular olduğunda,
- Başlangıçta progresif seyir olduğunda,
- Klinik görüntüleme ve laboratuvar bulguları MS için atipik olduğunda mutlaka yapılmalıdır [41].

Ancak BOS incelemesinde OKB negatif olduğunda MS tanısı dışlanamaz. Hastalığın erken dönemlerinde ve özellikle çocuk popülasyonda OKB negatif saptanabilir. Ancak negatif saptandığı durumlarda atipik klinik, görüntüleme ve BOS bulguları mevcutsa tanı yeniden gözden geçirilmelidir [42].

Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyeller; radyolojik tekniklerin gelişmesi ile birlikte MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımayan lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunurlar. Vizüel uyandırılmış potansiyeller (VEP) en sık kullanılan uyandırılmış potansiyel olup, P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesi yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir. VEP'nin ayrıca tedavi izleminde de yeri vardır [45] [46] [47].

VEP'in haricinde üst ve alt ekstremiteler için median ve tibial somatosensoryel uyandırılmış potansiyel incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunabilirler [47].

Optik Koherens Tomografi (OKT)

MS hastalarında optik sinir hastalık süresince en sık etkilenen anatomik bölgelerdendir. Klinik olarak optik nörit (ON) öyküsü bulunmayan hasta grubunda bile VEP çalışmalarında anormallikler saptanmakta ve subklinik tutulum sıklığının çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Gerçek zamanlı optik biyopsi olarak da tanımlanan OKT, optik sinir patolojisini göstermedeki başarısı nedeniyle son yıllarda MS hastalarında yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir. OKT, düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansımaları ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır. MS hastalığının prognozunu değerlendirmede ve kullanılan tedavilere yanıtın monitörize edilmesinde, nöron kaybı ve atrofi değerlendirmesinde histopatolojik olarak en net bilgiyi sunar, ancak pratik uygulamada özel olguların ayırıcı tanısı dışında yeri yoktur. OKT ile optik sinir incelemesinin histopatolojik inceleme ile eşdeğerde güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir [48] [49].

Ek olarak, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil reaksiyonu ile korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda da OKT bulguları ile hastalık süresi, hastalığın klinik gidişi, özürüllük, MR ve VEP bulguları arasındaki ilişki gösterilmiştir. Optik sinir lezyonlarında da MS patolojisinde olduğu gibi MS hastalığının enflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis, aksonal dejenerasyon, atrofi ve bunun yansımaları olarak RNFL ve ganglion hücre katmanında incelenmektedir. MS hastalarında ON geçirmiş ve geçirmemiş optik sinirler normallerle kıyaslandığında, OKT incelemesinde belirgin RNFL incelenmesi saptanmakta ve hastalık süresince RNFL incelenmesi devam etmektedir. Ek olarak optik sinirin orbita içinde miyelinsiz lifleri de olduğu düşünülürse OKT incelemesi ile akson kaybı, direkt nörodejenerasyon ve hastalık progresyonu hakkında bilgi edinilebilmektedir [48] [49].

Kognitif Testler

MS'te kognitif bozukluklar, sık görülmekte olup özürüllüğün önemli nedenlerindedir. Ancak MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürüllük ölçeği olan EDSS kognisyonu

değerlendirememekte olup, kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de günlük pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır [50].

Son yıllarda MS'de tedavinin etkisini değerlendirme ve ilaç değişim kararını vermede No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) kavramı kullanılmaya başlanmıştır. NEDA-3, özürülük progresyonu, yıllık atak sayısı ve MR lezyon aktivasyonunu değerlendirmektedir. Ancak beyin atrofisi ve kognitif bozulma hastalık aktivasyonu göstergesi olarak halen rutinde kullanılmamaktadır. Bu nedenle NEDA-4 (+beyin atrofisi) ve NEDA-5 (+kognitif bozulma) kavramlarının kullanılmasını öneren yazarlar vardır [51] .

Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (RaoBRNB) dünya genelinde MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan bataryadır Uygulaması 30 dakika sürmektedir. Sözel öğrenme, sözel bellek, görsel öğrenme, görsel bellek, çalışma belleği, sözel akıcılık, bilgi işleme hızı becerilerini ölçen alt testleri içermektedir [52] .

Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) ise 7 ölçekten oluşmaktadır. MACFIMS'nin güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur. Çalışma belleği, işleme hızı, sözel öğrenme, sözel bellek, görsel öğrenme, görsel bellek alanlarını ölçen alt testleri içerir ve uygulanması yaklaşık 45 ve 90 dk sürmektedir [53] .

MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)), MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bataryadır. On beş dakika içinde tamamlanır ve özel ekipmana veya özel eğitime gerek yoktur. Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir. Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir. SDMT; BICAMS, BRNB ve MACFIMS için ortak testtir ve en hassas ölçektir. SDMT bilgi işlem hızını, CVLT-II ve BVMT-R verbal ve görsel belleği ölçmektedir. BICAMS'nin ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülkede geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır [54].

Kognitif testler, bugün için MS tanısı koymada yeri olmasa da hastalık aktivasyonunu belirlemede ve tedaviyi yönetmede mutlaka kullanılmalı ve belli aralıklarla tekrarlanmalıdır [55].

Laboratuvar incelemeleri

MS tanısı/ayırıcı tanısı sırasında yapılması önerilen laboratuvar testleri; hemogram, sedimantasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikor (ANA) (>1/320, paternleri), ANA pozitif saptanın ise anti-ekstre nükleer antijen profili, (ENA) antikardiolipin antikorlar, sifiliz serolojisidir. Bu testlerin hastaya ilk başvuruda yapılması önerilmektedir [22].

2.1.6 TEDAVİ

MS sıklıkla üretken yaşlarda ortaya çıkan kronik bir hastalık olması sebebiyle yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. MS’te yaşam kalitesini bozan, hastanın işlevselliğini büyük oranda etkileyen semptom ve atakların tedavi edilmesi, hastanın gündelik hayata adaptasyonunun sağlanması, iş-egitim-sosyal hayatına devam edebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. MS tedavisi başlıca üçe ayrılır; atak tedavisi, semptomatik tedavi, hastalık seyrini etkileyen tedaviler. Başlıca atak tedavisi kortikosteroidler ile yapılır. Hekimlerin öncelikli olarak dikkat edecekleri nokta hangi atağın tedavi edileceğine yöneliktir. Geçirilen atak sonrası hastada; işlev kaybı varsa, progresyon devam ediyorsa, daha öncesinden sekel kaldıysa, öncelikli olarak atak tedavi edilmelidir [56].

2.1.6.1 Multipl Sklerozda Atak Tedavisi

MS hastalığının relapsing-remitting formunun temel özelliği ataklar ile seyretmesidir. Ayrıca relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda da ataklar gözlenebilir [57].

MS’in enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya daha önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi “atak” olarak tanımlanır. Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) mutlaka dışlanmalıdır [35] [58].

Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte gözükabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Her türlü fiziksel/biyolojik/psikojen etkenler ve değişkenler yalancı atağı tetikleyebilir [58].

Metilprednizolon (MP)

Metilprednizolon (MP), hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Metilprednizolonun intravenöz (IV) uygulanması ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle beraber ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilememektedir [57].

Uygulama pratikte yaygın olarak; 1 gr/gün dozunda, 3-10 gün şeklindedir. Özel durumlar dışında 1 gr/gün'den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir [59] [60].

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Tetracosactide (ACTH) sentetik bir polipeptittir. Mevcut tek bir ticari preparatı vardır: SYNACTHEN® DEPOT ampul 1 mg/50 ünite. Farklı uygulama şemaları mevcuttur.

- Yirmi sekiz günde total 12 mg intramüsküler (IM)
- Elli ünite (1 mg)/gün; 5-7 gün, im olarak verildikten sonra, 50 ünite (1 mg)/gün aşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir.
- Dozun azaltılarak kesilmesi uygundur [61].

Plazmaferez

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır enflamatuvar demiyelinizan ataklarda, IVMP ye yanıtız ya da yeterli yanıt vermeyen akut/atipik enflamatuvar-demiyelinizan ataklarda, ADEM düşünölen tablolarda, hamilelikte ve NMO/NMOSD'de plazmaferez uygulanabilir [62] [63].

Intravenöz İmmunglobulin (IVIG)

MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımının etkin olduğuna dair kanıta dayalı veri bulunmadığından günümüzde MS tedavisinde yeri yoktur [64].

2.1.6.2 Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

Multipl skleroz tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilen tedaviler, immünomodülatör tedavi (İMT) olarak adlandırılır. Hastalık modifiye edici tedavilerin hedefi atakları engellemek, ataklar arası süreyi uzatmak, atak şiddetini azaltmaktır [65].

MS için şu aşamada kabul görmüş kür sağlayıcı bir tedavi bulunmamaktadır ancak atakları, hastalık ilerlemesini ve aktivitesini azaltan FDA onaylı terapötik ajanlar mevcuttur. Bu ilaçların tamamının yapılan çalışmalarda atak sayısı ve şiddetini, yeni lezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [56].

MS'te tedavi basamak ve indüksiyon tedavisi şeklinde hastaya özgü olarak planlanır. Hasta MS tanısı aldığı anda birinci basamak ilaçlardan biri ile tedaviye başlanması önerilir. Ancak MS progresif seyirli bir hastalıktır ve mevcut tedavilerin hepsi kısmı olarak etkindir. Mevcut tedavi altında hastalık aktivitesinin ve progresyonunun devam etmesi durumunda ikinci ve üçüncü basamak tedavilere geçilmesini önerilmektedir. Eğer hastalık ilk ataktan itibaren çok aktif seyrediyorsa basamaklı tedavi yerine hastaya en etkili tedavinin başlanması önerilir [65] [66] [56].

Birinci Basamak Tedaviler

Glatiramer asetat ve interferon-beta tedavileri klasik enjekte edilebilen tedaviler, teriflunamid ve dimetil fumarat ise oral tedaviler olarak yer almakta ve MS'te 1. basamak tedaviler olarak kullanılmaktadırlar [65].

Interferon beta

Interferon beta; ağırlıklı olarak fibroblastlar tarafından üretilen doğal bir polipeptittir. Etki mekanizması; T hücre proliferasyonunda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyerine enflamatuvar hücre göçünü azaltma şeklindedir. MS tedavisinde interferon beta-1a ve interferon beta-1b olmak üzere iki farklı molekül kullanılmaktadır. Interferon beta-1b gün aşırı 250 µg dozunda ve subkutan olarak uygulanmaktadır. İnterferon beta-1a ise 2 ayrı preparat şeklinde bulunmakta olup; biri haftada 1 kez 30 µg intramuskuler uygulanmakta iken diğer preparatı ise haftada 3 kez 22 veya 44 µg subkutan uygulanmaktadır [67] [68] [69].

Interferon beta preparatlarının faz III çalışmasında yıllık relaps oranında 30%–34% lük bir azalmanın yanı sıra, özürülük ilerleme riski ve MR aktivitesinde de azalma gözlenmiştir.

SPMS hastalarında az oranda yararlılığı gözlenmiş olmakla beraber, PPMS hastalarında herhangi bir etkinliği gösterilememiştir [70] [71].

Interferon tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 50 ila 75’inde kas ağrısı, ateş, baş ve sırt ağrısı gibi grip benzeri reaksiyonlar gözlenmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik ve kemik iliğinde baskılanmaya neden olabilmesi nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram testlerinin belirli aralıklarla yapılması gereklidir. Ayrıca enjeksiyon ile ilişkili nekroz, lokal enfeksiyon gibi yan etkiler de görülebilmektedir. Uzun süreli kullanımda kanser ve ya enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir [56].

Glatiramer asetat

Dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan Glatiramer Asetat, “myelin basic protein” yapısında bir moleküldür. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Periferik kanda antienflamatuvar T-helper-2 (Th2) hücrelerini indükleyen peptid, aynı zamanda antijen sunan hücreler (monosit ve dendritik hücreler), CD4+ Th hücreler, CD8+ T sitotoksik hücreler, pro-enflamatuvar (Th1/Th17) hücreler ve Foxp3+ regülatuvar T hücrelerin anti-enflamasyon yönünde modülasyonunu sağlar. Günlük 20 mg ya da haftada 3 defa 40 mg dozunda subkutan olarak kullanılır [72] [73].

Yapılan çalışmalarda yıllık relaps oranında % 29 – 32 oranında azalma gözlendiği ve radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir [73].

KİS olgularında ikinci atak riskini ve MR lezyonlarını azalttığına dair çalışmalar da mevcuttur. SPMS için çalışılması bulunmayıp, PPMS de de yararı gösterilememiştir [73].

Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilmekle birlikte yaklaşık hastaların yüzde 65’inde enjeksiyon yeri reaksiyonları (ödem, eritem, döküntü, kaşıntı gibi) gözlenmektedir. Hastaların yüzde 50’sinde geçici ve kısa süreli ani enjeksiyon sonrası reaksiyon (saniyeler dakikalar süren dispne, flushing, palpasyon, göğüs ağrısı, anksiyete), deride döküntü yaygın yakınmalardandır. Lipoatrofi kalıcı ve en ciddi yan etkisidir. Uzun süreli kullanımda kanser ve enfeksiyon ile ilişkisi gösterilmemiştir [72].

Teriflunomid

Teriflunomid, de novo pirimidin sentezinde gerekli mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı seçici ve geri dönüşümlü şekilde inhibe ederek etki gösterir. Bu sayede hızlı proliferasyon olan T ve B lenfositlerinin dolaşımdaki miktarının azalmasını sağlar. Teriflunomid günlük 14 mg dozunda oral yoldan alınmaktadır [74].

RRMS hastalarında yapılan faz III çalışmalarında, 14 mg teriflunamid placebo ile kıyaslandığında yıllık relaps oranında yüzde 31-36, özürlülük gelişen hasta yüzdesinde 26–27 ve kontrastlanan MR lezyonlarında yüzde 80 azalma gözlenmiştir. KİS hastalarında yapılan çalışmalarda ikinci atağın daha uzun sürede geliştiği ve MR’de yeni lezyon görülme sıklığını azalttığı ortaya konmuştur. Progresif MS hastalarında çalışması bulunmamaktadır [74] [75].

Sık görülen yan etkileri, üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları, bulantı, kusma, saç dökülmesi, ALT yüksekliği, lenfopeni, kan basıncında yükselmez. İlk 6 ay her iki haftada bir transaminazların takibi önerilir. Ayrıca düzenli aralıklarla kan basıncı ve hemogram takibi gereklidir. Teriflunomid uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle hızlı eliminasyonunun gerektiği durumlarda kolestireamin ya da aktif kömürün 11 gün süre ile kullanılması önerilmektedir [74].

Dimetil fumarat

Dimetil fumarat, fumarik asit esterlerinin oral formulasyonu olan antiinflamatuvar etkili immunmodulatuvar bir ajandır. Preklinik çalışmalarda esas etkisinin nükleer faktör kapp B’nin (NF-kB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltarak olduğu gösterilmiştir. NF-kB enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle etmektedir. Günlük 240 mg’lık iki kez alınan kapsül formu bulunmaktadır. [76]

RRMS hastalarında yapılan faz III çalışmalarında, günlük iki kez alınan 240 mg dimetil fumaratın placebo ile kıyaslandığında yıllık relaps oranını 44%-55% özürlülük progresyonunu 22%–32% azalttığı gösterilmiştir. Dimetil fumaratın KİS ve progresif MS hastalarında çalışması bulunmamaktadır [76] [77].

Sık görülen yan etkileri; ateş basması, bulantı, diare ve karın ağrısıdır. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme ve lenfopeni gözlenebilir, bu nedenle düzenli kan testleri önerilmektedir. Son zamanlarda dimetil fumarat kullanan hastalarda John Cunningham virus (JCV) ilişkili progressif multifokal lökoensefalopati (PML) olguları bildirilmiştir. Bu olgulardan 5’i MS, 14 ü ise psoriasis nedeniyle dimetilfumarat kullanmaktadır. Uzun süreli lenfopeni (<500) PML gelişimi için risk faktörü olduğundan bu JCV pozitif hastalarda lenfopeni uzun süreli ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir [76] [77] .

İkinci Basamak Tedaviler

Fingolimod

Fingolimod lenfositler üzerindeki sfingozin-1-fosfat reseptör (S1PR) modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmalarını önleyerek oto-reaktif lenfositlerin SSS'ye girmelerini engellemektedir. Fingolimod günlük 0.5 mg kapsül olarak oral yolla kullanılan bir ajandır [78].

Yapılan faz III çalışmalarında günlük 0.5 mg fingolimod kullanımı placebo ile kıyaslandığında yıllık relaps oranı 48%–55%, özürlülük progresyonu 25%–30% and MR'de kontrastlanan lezyon sayısı 80% oranında azalmaktadır. KIS, SPMS ve PPMS'te yararlılığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır [78] [79] [80].

Sık görülen yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, öksürük, diare ve sırt ağrısı bulunmaktadır. Fingolimod geçici bradikardi ve atriyoventriküler bloğa neden olabilir bu nedenle yeni başlanan hastalarda ilk dozdan sonra 6 saat süre ile kardiyak monitorizasyon önerilmektedir. Diğer nadir yan etkileri karaciğer enzimlerinde yükselme ve makula ödemidir. Bu nedenle düzenli kan sayımı ve başlangıçta ve tedaviden üç ay sonra rutin göz muayenesi önerilmektedir. Faz III çalışmasında bir hastada fulminan gidişli varicella zoster enfeksiyonu saptandığı için ilaç öncesi varicella zoster antikor taraması yapılması ve negatif saptanması durumunda aşılama önerilmektedir [78].

Natalizumab

Natalizumab integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesine bağlanarak adezyon sürecini engelleyerek aktive lökositlerin SSS dokusuna geçmesini azaltan bir monoklonal antikordur. Natalizumab'ın 300 mg dozunda her 4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde kullanılması önerilmektedir [81].

RRMS hastalarında natalizumab monoterapisinin placebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; yıllık relaps oranının 68%, özürlülük progresyonunun 54% ve MR' de kontrastlanan lezyon oranının 90%'dan fazla azaldığı gözlenmiştir. Natalizumab'ın şu aşamada KIS, SPMS ve PPMS'te yararlılığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır [82] [81] [83].

Natalizumab genellikle iyi tolere edilmekle birlikte tedavi ile ilişkili olarak artmış PML riski bulunmaktadır. JCV virüs normal popülasyonda da asemptomatik olarak bulunabilir. Bu nedenle natalizumab alması planlanan her hasta başlamadan önce JCV açısından taranmalıdır. Hastada JCV antikoru negatif ise PML riski düşüktür (0,09/1000). JCV pozitif saptanan hastalarda indeks değeri $\leq 0,9$ olan hastalarda riskin çok düşük olduğu (0,1-0,6/1000) saptanmıştır. PML açısından en yüksek riskli grup, indeks değeri $>1,5$ olan ve 2 yıldan uzun süreli tedavi altında olan hastalardır (0,9-10/1000). Öncesinde immünoşüpresif tedavi almış

olan hastalarda ise 2 yıllık doz sonrası riskin 0,4- 10/1000 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle iki yıldan uzun süreli kullanımdan sonra bu hastalarda başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir. Tedavi altındaki hastalarda yeni semptomlar geliştiğinde dikkatli olunmalı ve gerekli durumlarda yüksek riskli grupta PML açısından 3 ayda bir, JCV negatif hastalarda ise 6 ayda bir indeks ve MR kontrolleri ile tedavi açısından değerlendirme yapılmalıdır [84].

Natalizumab tedavisi sırasında %4-6 oranında kalıcı nötralizan antikorlar gelişebilir. Antikor genellikle tedavinin ilk 12 aylık döneminde gelişir ve gelişmesi durumunda tedavi etkinliğinde azalma ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlarda artma olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle tedavi başladıktan 6 ay sonra hastalık aktivitesi ve infüzyon reaksiyonları devam ediyorsa nötralizan antikorlara bakılmalı, eğer pozitif ise 3 ay sonra test tekrarlanmalı ve yine pozitif çıkarsa ilaç kesilmelidir [83] [81] [84].

Alemtuzumab

Alemtuzumab; özellikle T ve B lenfositlerde yüksek oranda bulunan bir hücre yüzey antijeni olan CD52'ye karşı geliştirilmiş rekombinant insan monoklonal antikorudur. Alemtuzumab bu hücrelere bağlanarak bunların yıkımına neden olur ve bu sayede lenfositlerin sayısını ve yeniden oluşmasını azaltarak potansiyel relapsları önler ve hastalık progresyonunu geciktirir. Alemtuzumabın ilk uygulamada 5 gün arka arkaya (total doz 60 mg) ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya (total doz 36 mg) 12 mg/gün intravenöz infüzyon ile verilmesi önerilmektedir [85].

RRMS hastalarında yapılan faz III çalışmasında, 12 mg alemtuzumab ile interferon beta-1a 44 µg subkutan haftada üç kez ile kıyaslandığında; yıllık relaps oranında 49%-55%, özürlülük progresyonunda 30%-42% ve MR'de kontrastlanan lezyon oranında 61%-63% oranında azalma gözlenmiştir. Alemtuzumab'ın şu aşamada KIS ve PPMS hastalarında yapılmış çalışması bulunmamaktadır ve SPMS hastalarında etkinliği gösterilememiştir [86] [87].

Hastalarda genellikle kızarma, bulantı, baş ağrısı, taşikardi, ürtiker, raş, kaşıntı ve yorgunluk gibi infüzyon ilişkili reaksiyonlar gözlendiğinde hastalar yatırılarak ve premedikasyon ile infüzyonu yapılır. Son dozdan minimum 1 ay sonrasına kadar 200 mg günde iki kez asiklovir ile oral profilaksi önerilir. Ayrıca alemtuzumab tedavisi artmış üst solunum ve üriner yol enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Tiroid hastalıkları (41%), otoimmün trombositopenik purpura (3.5%) nefropati (anti-glomerularbazal membran hastalığı) (<1%) gibi otoimmün hastalık riskinde artış gözlenmiştir. Bu nedenle son tedaviden sonraki 4

yıl boyunca bu otoimmün hastalıklar açısından düzenli aralıklarla kan ve idrar testi yapılması önerilir [85] [86] .

Okrelizumab

Olgun B hücreleri hedefleyen humanize monoklonal anti-CD20 antikorudur. 6 ayda bir 600 mg intravenöz olarak uygulanmaktadır. Okrelizumab PPMS'te endikasyon alan tek moleküldür [88].

Primer-progresif MS (PPMS) tanılı hastalarda yapılan bir faz III çalışmasında yüz yirmi ay süreyle 6 ayda bir 600 mg intravenöz okrelizumab, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu sonuçlanmıştır. Özürlülük oranlarında 12. haftada okrelizumab grubunda %24'lük, 24. haftada ise %25'lik düşüş saptanmıştır. Total T2 lezyon yükünde okrelizumab grubunda azalma gözlenmişken plasebo grubunda artma gözlenmiştir [88].

Okrelizumab kullanan hastalarda en sık infüzyonla ilişkili yan etkiler görülmüştür ve sıklıkla ilk uygulamada ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında enfeksiyon ve malignite gibi yan etkiler gözlenmiştir. Nötralizan antikor oluşma oranının ise INF- β 1a'ya göre düşük olduğu saptanmıştır (%0,4-21,3) [88].

Üçüncü Basamak Tedaviler

Mitoksantron, siklofosfamid ve hemopoetik kemik iliği plantasyonu 3. basamak tedaviler arasında yer almakla birlikte klinik pratikte kullanımları çok kısıtlıdır. 3. basamak tedaviler arasında sadece mitoksantron Amerikan Gıda ve İlaç Endüstrüsünden (FDA) onay almıştır [56].

Tablo 1: MS tedavisinde kullanılan ilaçlar

| İlaç | N | Çalışma adı (reference) | Yıllık relaps riski | Özürülük progresyonu | |
|----------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
| | | | | Rölatif azalma | EDSS progresyonu |
| Birinci basamak | | | | | |
| Interferon beta-1b | 124 vs. 123 | MSSG 6 | 34% | 29% (N.S.) | 0.20 vs. 0.28 |
| Interferon beta-1a i.m. | 158 vs. 143 | MSCRG 7 | 18% | 37% | 0.22a vs. 0.35a |
| Interferon beta-1a s.c. | 184 vs. 187 | PRISMS 8 | 32% | 32% | 0.26 vs. 0.38 |
| Peginterferon-1a | 500 vs. 512 | ADVANCE 10 | 36% | 36% | 0.07 vs. 0.11 |
| Glatiramer asetat | 125 vs. 126 | CMSSG 24 | 29% | 12% (N.S.) | 0.22 vs. 0.25 |
| Teriflunomid | 358 vs. 363 | TEMPO 29 | 31% | 26% | 0.20 vs. 0.27 |
| Teriflunomid | 370 vs. 388 | TOWER 30 | 36% | 24% | 0.16 vs. 0.21 |
| Dimetil fumarat | 410 vs. 408 | DEFINE 34 | 53% | 41% | 0.16 vs. 0.27 |

| İlaç | N | Çalışma adı (reference) | Yıllık relaps riski | Özürlülük progresyonu | |
|-----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
| | | | | Rölatif azalma | EDSS progresyonu |
| Dimetil fumarat | 359 vs. 363 | CONFIRM 35 | 44% | 24% (N.S.) | 0.13 vs. 0.17 |
| İkinci basamak | | | | | |
| Fingolimod | 425 vs. 418 | FREEDOMS 38 | 55% | 28% | 0.18 vs. 0.25 |
| Fingolimod | 358 vs. 355 | FREEDOMS- 2 39 | 48% | 14% (N.S.) | 0.25 vs. 0.29 |
| Natalizumab | 627 vs. 315 | AFFIRM 41 | 68% | 42% | 0.17 s. 0.29 |

- N, tedaviye katılan hasta sayısı;
- EDSS, Expanded Disability Status Scale
- IM, intramüsküler; SC., subkutan.

2.1.6.3 Semptomatik Tedavi

Semptomatik tedavilerin hedefi hastalık sürecinde hastanın fonksiyonel kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Spastisite, ağrı, ataksi, tremor, yürüme bozuklukları, mesane-barsak fonksiyon bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, bilişsel yıkım, yorgunluk, affektif bozukluklar uygun semptomatik tedavi seçenekleri ile tedavi edilir [89].

2.2 MULTİPL SKLEROZDA BİYOMARKERLAR

MS'de son altı dekad hastalığın tanısı, hastalık progresyonunu öngörebilme ve klinik faydaları arttırabilme amacıyla birçok biyomarker çalışması yapılmıştır. Ancak günümüzde bunlardan çok az bir kısmının klinik olarak faydalılığı ortaya konulmuştur [65].

Günümüzde tedavi ve tanıda sıklıkla kullandığımız üç biyomarker bulunmaktadır. Bunlar;

- BOS'ta OKB varlığı,
- MR'de MS için tipik dağılıma uyan beyaz madde lezyonları,
- JC viral titresidir.

Oligoklonal bant (OKB) ve Immunglobulin G (IgG) indeksi:

MS hastalarında, BOS'ta OKB ve yüksek IgG düzeylerinin varlığı ilk olarak 1957'de gösterilmiştir. MS hastalarının yüzde 90'ında fazlasında pozitif saptanmasıyla beraber 1983 yılında diyagnostik tanı kriteri olarak kabul edilen ilk biyomarker olmuştur. 2010 McDonald kriterlerinde RRMS için tanı kriteri olmaktan çıkarılmakla birlikte PPMS için hala tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. KİS'den MS'e dönüşümü öngörmede önemli bir belirteç olduğu tespit edilmiştir. Tanı için gerekli olmasa da ayırıcı tanıda önemli bir biyomarker olarak güncelliğini korumaktadır [31] [42] [90].

Manyetik Rezonans:

MR, MS'te tanı, ayırıcı tanı ve tedavi takibinde oldukça önemlidir. T2 MR lezyon sayısı ile özürlülük ilişkisi arasında farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, kontrastlanan lezyon varlığı ve aktif hastalık arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır. Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada gri madde hasarı ve lezyon yükü ile klinik gidiş arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir [6] [91] [92].

John Cunningham virüs (JCV) viral antikor titresini:

Natalizumab MS hastalarında oldukça etkin bir ajandır. Ancak ender olsa da progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişim riski kullanımını sınırlanabilmektedir. Virüs böbrek, kemik iliği, beyinde latent ve asemptomatik olarak bulunabilir, bağışıklık sistemi zayıfladıkça aktivasyon gelişebilir. MS hastalarında JCV seropozitifliği %50'lere varabilmektedir, PML gelişim riski JCV indeksi ile öngörülebilir. Natalizumab başlanması

planlanan ve tedavi altındaki hastalarda JCV ve JCV titresi mutlaka bakılmaktadır. JCV ve JCV titresi yardımıyla natalizumaba bağlı PML gelişme riski belirlenerek tedavi planı buna göre düzenlenebilmektedir [93] [94].

Multipl Skleroz için Potansiyel Biyomarkerlar:

MS'de şu aşamada yapılan çalışmalarda hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişki bulunan ve gelecekte potansiyel biyomarker olarak kullanılabileceği öngörülen markerler;

- Nörodejenerasyon markerleri; nörofilaman ve glial fibriler asidik protein (GFAP),
- Monosit makrofaj marker CD163,
- Glial aktivasyon marker YKL-40,
- B hücre kemotraktan CXCL13,
- miRNA ve mRNA,
- Miyelin reaktif T hücresi,
- Kir4.1 antikor,
- Osteopontin
- Mikrobiyom ilişkili biyopeptid

Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

Astrositlerde bulunan ara filamandır. Astrosit hasarı ve astrogliosis durumlarında GFAP düzeyi artar. MS hastalarında yapılan çalışmalarda GFAP düzeyi ile ambulasyon ve özürülük arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [95].

Monosit makrofaj marker CD163

Monosit/makrofaj spesifik bir membran belirteçidir. Makrofajlar aktive olduğunda CD163'ü yüzeyinden ayırır ve çözünebilir CD163 kanda ve BOS'ta tespit edilebilir. MS lezyonlarında aktive makrofaj ve mikroglialar olduğundan CD163'ün makrofaj aktivasyonunu gösteren bir biyomarker olabileceği düşünülmüştür [96].

YKL-40 (Chitinase-3-like 1)

YKL-40 (Chitinase-3-like 1) aktif makrofajlar, damar duvarındaki kaslar, solunum yolu epiteli ve kondrositlerden salınan glial aktivasyon belirteçidir. Romatoid artrit, sistemik

lupus erimatosus, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda yüksek YKL-40 seviyesi saptanmıştır [97].

YKL-40, beyinde aktive astrositler ve mikroglialardan salınmaktadır. MS'te KİS hastalarında yapılan BOS çalışmalarında MS'e dönen KİS hastalarında, KİS olarak kalan ve progresyon göstermeyen hastalara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ayrıca YKL-40 düzeyi ile MS'ten KİS'e dönüşüm ve hızlı dizabilite gelişimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir uzun dönemli çalışmada ise yüksek YKL-40 düzeyinin EDSS skorunun 3'ten 6'ya progresyon süresinde kısaltmaya neden olduğu saptanmıştır [98] [99].

Anti-mikrobiyal antikorlar

Kızamık, kabakulak ve varisella zoster (MZR) e karşı gelişmiş antikorlar MS hastalarında yapılan BOS çalışmalarında %80 hastada pozitif saptanmaktadır. MS hastalarının %99'u OKB veya MZR pozitifdir. Özellikle kızamık virüs indeksi, EDSS'de ilerleme ve MR'de kontrastlanan lezyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir prospektif analizde, MZR seviyesinin KİS'den MS'e dönüşümünü tahmin etmede anlamlı olabileceği gösterilmiştir. Ancak anti-mikrobiyal antikorlar, sağlıklı kontrollerde ve SSS'nin diğer immun hastalıklarında da pozitif bulunabilmesi nedeniyle MS'e spesifik değildir [100] [101].

miRNA ve mRNA

mRNA ve miRNA, periferik kanda mononükleer hücrelerden, saflaştırılmış immun hücre preparatlarından ve BOS'tan izole edilebilmektedir. Birçok çalışmada, MS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde periferik kanda mononükleer hücrelerde, T lenfositlerde, serumda ve BOS'ta miRNA sentezinin relapslar, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır. MS ile ilişkili olduğu gösterilmiş spesifik sitokin, kemokin, Th17 ve Th1 hücrelerinde transkripsiyon profillerinin MS, KİS'ten MS'e dönüşüm, hastalık şiddeti ve ya tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MS'te miRNA ve sentez paternleri üzerine yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmesinden dolayı biyomarker olarak kullanımı zordur [102].

Miyelin-reaktif T hücreleri

CD4 ve CD8 T hücrelerinin MS lezyonlarında bulunması nedeniyle hastalığın gelişiminde ana rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle miyelin reaktif T hücrelerinin tanınması ve inflamatuvar profilin belirlenmesi ile bu hücrelerin hasta ve hastalık

progresyonununda biyomarker olarak kullanılabileceği düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda miyelin reaktif CD4 ve CD8 T hücreleri MS hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak periferik kandaki miyelin spesifik hücrelerin nadir olması ve spesifik olmayan aktivasyon gösterebilmesi nedeniyle biyomarker olarak kullanımı kısıtlanmıştır [103].

KIR4.1 antikoru

İçeri doğrultucu potasyum kanalına karşı oluşan KIR4.1 antikorunun yakın zamanda normal popülasyonda bulunmazken MS hastalarının yüzde 47'sinde pozitif saptandığı gösterilmiştir. MS için yeni bir biyobelirteç görevi görebilmesi ve hastalık patolojisinin daha net anlaşılabilmesi açısından önemli ve ilgi çekici bir markerdir. Ancak serum yerine BOS'ta çalışılabildiğinden ve lomber ponksiyona ait komplikasyon riskler taşıması nedeniyle rutin bir biyomarker olarak kullanımı kısıtlanmıştır [104].

Serum osteopontin

Osteopontin, T hücrelerde ko-stimulasyonu ve IFN γ sentezini arttıran erken bir aktivasyon belirteçidir. MS lezyonlarında ve sağlıklı kontrollere göre MS hastalarının kan ve BOS'larında yüksek düzeyde saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada hastalık şiddeti ve relaps oranı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Ancak yapılan diğer iki çalışmada MS hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmekle birlikte hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle bu marker hastalık şiddetini göstermekten çok hastalığın varlığı ile korele olduğu düşünülmektedir [105].

Mikrobiyom-ilişkili Lipopeptid

Fare ve insanlarda yapılan çalışmalarda, mikrobiyomun hastalık oluşumu ve enflamasyon üzerine önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Antibiyotikle tedavi edilen germ-free fareler az miktarda Th1 ve Th17 hücresi ve artan Treg frekansı ile MS'in fare modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit geliştirmektedir. Germ-free farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelit hassasiyeti tek bir bakterinin (segmente filamentli bakteri, SFB) yeniden floraya eklenmesi ile düzenlenebilir. SFB, patojenik Th17 hücrelerini ve hastalık progresyonu azaltır. Bu durum MS'te mikrobiyomun MS duyarlılığını ve progresyonunu nasıl etkilediğini anlama konusunda büyük ilgi uyandırmıştır. İnsan gastrointestinal traktı SFB tarafından

kolonize değildir ve bağışıklık yanıtını düzenlemek için tek bir suştan ziyade birçok bakterinin etkileşime girmesi muhtemeldir [106] [107].

MS ve mikrobiyomun ilişkisini aydınlatmak için çalışmalar devam etmektedir. Yapılan son çalışmalarda bakteriyel kökenli TLR2 ligandı olan lipid 654'ün sağlıklı kontrollere göre MS ve diğer nörolojik hastalıklarda daha yüksek düzeyde saptandığı gösterilmiştir. Hastalığın ilerlemesi ve tedavi üzerinde bakteriyel lipopeptitlerin etkisini belirlemek için örneklem büyüklüğü yeterli olmamakla birlikte, bazı ortak mikroorganizmaların MS'te kritik rol oynayabileceği ve gelecekte yeni bir biyomarker olabileceğine dair ilgi uyandırmıştır [108] [109].

2.3 MULTİPL SKLEROZDA NÖROFİLAMANLAR

Nörofilamanlar aksonal iskeletin bir parçasıdır, heteropolimer yapıdadır ve moleküler subunitin ağırlığına göre hafif (NFL), orta ve ağır zincir formunda bulunurlar. SSS'de aksonal hasar sonrası salınırlar. Ağır ve hafif zincirler MS'deki aksonal hasar ile ilişkilidir. Yapılan son çalışmalar daha çok NFL üzerine odaklanmıştır. NFL'nin MS için daha tutarlı ve güvenilir bir marker olacağı düşünülmektedir. NFL seviyesi ELİSA yöntemi ile BOS'ta kolayca ölçülebilir, RRMS ve PPMS hastalarında da sağlıklı gruplar ile kıyaslandığında yüksek saptanmıştır [110] [111].

RRMS hastalarında, NFL hastalığın tüm aşamalarında artmakta ancak klinik seyir ve aktif MR lezyonları ile dalgalanma göstermektedir. NFL ilk tanı esnasında ve KİS'te de yükselir, bu nedenle MS için erken bir biyobelirteç olabilir. 4 yıllık bir takip çalışmasında NFL düzeyinin hastalık şiddetini ve SPMS'e dönüşümü ön görebildiği saptanmıştır. Ek olarak optik nörit hastalarının BOS'taki NFL düzeyinin klinik olarak MS'e dönüşüm gerçekleştiğinde uzun süreli fiziksel ve kognitif bozukluğu öngördüğü ortaya konmuştur [4].

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde; NFL seviyesinin agresif hastalık seyri ve sekonder progresyona dönüşümü öngörme açısından prognostik bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir. Fingolimod, natalizumab ve rituksimabın azalmış nüks oranı ve MR lezyon yükü ile NFL düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar küçük hasta gruplarıyla yapılmıştır, bu nedenle NFL seviyesinin tedavi, klinik cevap ve hastalık progresyonu açısından primer bir biyobelirteç olarak kabul edilebilmesi için daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [112].

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ağustos 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden takipli, McDonald tanı kriterlerine göre kesin RRMS tanısı almış ve çalışmaya katılmak için onam veren 100 hasta ve 60 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Ek nörolojik, otoimmün ve nörodejeneratif hastalığı olmamak
- Herhangi bir kronik ya da akut enfeksiyon bulguları, malignite ya da ateş yüksekliği olmamak

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Herhangi bir nörolojik yakınma ve/veya nörolojik bulgusu bulunmaması
- Geçirilmiş SSS enfeksiyonu ve/veya malignitesi olmamak
- Tanı konulmuş bir otoimmün ve/veya nörodejenaratif hastalığı olmamak
- Normal kranial MR bulgularına sahip olmak olarak belirlendi.

Çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 09.08.20 tarihli etik kurulundan 1937 numaralı karar ile onay alındı. Çalışmaya katılacak her hasta ve kontrol grubundaki bireyden çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait her bireyin ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Yapılandırılmış bir form aracılığı ile hastaların. yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı, atak tipi (beyin sapı, duyusal, piramidal, optik nörit, spinal, serebellar), varsa eşlik eden diğer hastalıklar, sigara öyküsü, hastalığına yönelik kullandığı ilaçlar, EDSS skorları, daha önce bakılmış olan biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametreleri (Tiroid fonksiyon testleri, vaskülit paneli, D vitamin düzeyi) ile VEP sonuçları kayıt edildi.

Tüm hastaların daha önce çekilmiş ve görüntüleme sisteminde kayıtlı bulunan kranial ve spinal görüntüleme bulguları iki ayrı hekim tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede;

T2 lezyon yükü, lezyon dağılımı (supratentorial, intratentorial, spinal), kontrastlanma paterni, kara delik sayısı kayıt edildi.

Yapılmış olan beyin omurilik sıvısı incelemesinde BOS protein düzeyi, oligoklonal bant varlığı ve tipi, IgG indeksi kayıt edildi.

Serum nörofilaman düzeyi tespiti için hastalardan ve kontrol grubundan kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 15 dakika süreyle 1000 devirde santrüfuj edildi. Serum kısmı eppendorf tüpüne alınarak -80 derecede uygun şartlarda saklandı ve toplu çalışıldı. Serumdaki NFL konsantrasyonu, ELISA kiti talimatlarına göre hassas bir sandviç ELISA yöntemi (NF-light ELISA kiti; Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) ile ölçüldü.

Multipl Skleroz hastalarında, atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, manyetik rezonans görüntüleme ve BOS bulguları ile serum nörofilaman hafif zincir düzeylerinin arasındaki ilişkinin varlığı değerlendirildi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya RRMS tanılı 100 hasta (62 kadın, 38 erkek) ile 60 kontrol (44 kadın,16 erkek) grubu alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,7 \pm 9,4$, kontrol grubunun $34,9 \pm 12,0$ yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunun tümünün MR görüntülemeleri değerlendirildi. Kontrol grubunda kranial görüntüleme ve nörolojik muayenelerinde anormallik saptanmadı.

Tablo 2 : Hasta grubunun kullandığı ilaçlar ve süreleri, lezyon dağılımı, atak tipi ve laboratuvar bulguları

| | | | | |
|-----------------------------|-------------------|-----------|------|-----------------|
| İlaç Kullanıyor Mu | (-) | | 7 | 7,0% |
| | (+) | | 93 | 93,0% |
| İlaç Adı | Glatiramer Asetat | | 18 | 18,0% |
| | Fingolimod | | 27 | 27,0% |
| | İnterferon | | 17 | 17,0% |
| | Teriflunamid | | 14 | 14,0% |
| | Alemtuzumab | | 2 | 2,0% |
| | Ocrelizumab | | 10 | 10,0% |
| | Natalizumab | | 3 | 3,0% |
| | Dimetilfumarat | | 2 | 2,0% |
| İlaç Kullanım Süresi/Yıl | | 0,5 -13,0 | 2,0 | $2,4 \pm 2,1$ |
| Önceki İlaç | (-) | | 56 | 56,0% |
| | (+) | | 44 | 44,0% |
| Nörofilaman düzeyi | | 1,3 -50,7 | 11,8 | $17,4 \pm 12,2$ |
| Tanı Süresi/Yıl | | 0,0 -20,0 | 5,0 | $5,9 \pm 4,5$ |
| Tanı-Semptom Arası Süre/Yıl | | 0,0 -20,0 | 0,0 | $1,8 \pm 3,7$ |
| IgG İndeks | | 0,1 -4,8 | 0,8 | $1,0 \pm 0,7$ |
| TSH | | 0,0 -37,0 | 1,9 | $2,5 \pm 3,8$ |
| D vitamini düzeyi | | 4,5 -82,7 | 15,0 | $17,9 \pm 11,6$ |
| EDSS | | 0,0 -6,0 | 1,5 | $1,9 \pm 1,4$ |
| T2 Lezyon Sayısı | | 2,0 -35,0 | 12,0 | $14,6 \pm 7,9$ |
| T1 Kara Delik Sayısı | | 0,0 -10,0 | 1,0 | $1,4 \pm 1,9$ |
| Pulse Steroid Tedavi | | 0,0 -70,0 | 3,0 | $4,7 \pm 9,0$ |
| Lenfosit sayısı | | 0,3 -4,6 | 1,4 | $1,6 \pm 0,9$ |

Tablo 2 (devamı)

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s./n-% |
|-------------------------|-----------------|------------|----------|---------------|
| Oligoklonal Bant | (-) | | | 17 17.0% |
| Sonucu | (+) | | | 77 77.0% |
| Vaskülit Marker | (-) | | | 93 93.0% |
| | (+) | | | 6 6.0% |
| VEP | Normal | | | 51 51.0% |
| | Sağ Bozuk | | | 13 13.0% |
| | Sol Bozuk | | | 9 9.0% |
| | Bilateral Bozuk | | | 27 27.0% |
| Kontrastlanma | | | 19 19.0% | |
| Optik Nörit | | | 53 53.0% | |
| Confluens | | | 31 31.0% | |
| Torakal Lezyon | | | 18 18.0% | |
| Lezyon Yeri | | | | |
| Periventriküler | | | | 99 99.0% |
| Kortikal/Jukstakortikal | | | | 81 81.0% |
| İnfratentroyal | | | | 38 38.0% |
| Medulla Spinalis | | | | 63 63.0% |
| Optik Nörit | | | | 53 53.0% |
| Atak Sayı | | 1.0 - 50.0 | 3.0 | 4.2 ± 6.1 |
| Atak Tipi | | | | |
| Optik Nörit | | | | 51 51.0% |
| Beyin Sapı | | | | 26 26.0% |
| Duyusal | | | | 59 59.0% |
| Piramidal | | | | 50 50.0% |
| Spinal | | | | 19 19.0% |
| Serebellar | | | | 5 5.0% |

Hasta ve kontrol grubunun serum nörofilaman değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda nörofilaman değerlerini kontrol grubundan anlamlı daha yüksek saptandı. ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun serum nörofilaman değerlerinin ortalaması

| | | Kontrol Grubu | | Hasta Grubu | | p |
|-------------|-------|---------------|--------|---------------|--------|--------------------------|
| | | Ort.±s.s./n-% | Medyan | Ort.±s.s./n-% | Medyan | |
| Yaş | | 34,9 ±12,0 | 32,0 | 36,7 ±9,4 | 38,0 | 0,139 ^m |
| Cinsiyet | Kadın | 44 | 73,3% | 62 | 62,0% | 0,142 ^{x2} |
| | Erkek | 16 | 26,7% | 38 | 38,0% | |
| Nörofilaman | | 10,5 ±9,4 | 6,1 | 17,4 ±12,2 | 11,8 | 0,000^m |

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

Hasta grubunda cinsiyetler arasında, nörofilaman değerinin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yine aile öyküsü olan ve olmayan, sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında da nörofilaman değerinin dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4)

Hasta grubunda ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nörofilaman değeri dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$) MS tedavisi için öncesinde başka bir hastalık modifiye edici ilaç kullanan, ilaç değişimi yapılan ve tedavi başlangıcından beri ilaç değişimi yapılmayan gruplar arasında da nörofilaman değeri dağılımı benzer bulundu ($p > 0.05$). İlaç kullanan 93 hastadan 43'ü daha önceden MS'e yönelik başka bir İMT kullanmakta idi. (Tablo 4)

Tablo 4: Hasta grubunda nörofilaman değerleri ile cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

| | | Nörofilaman | | | p |
|--------------------|-------|-------------|--------|-------------|--------------------|
| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s. | |
| Cinsiyet | Kadın | 1.6 - 35.3 | 5.7 | 9.4 ± 7.7 | 0.248 ^m |
| | Erkek | 4.2 - 50.7 | 7.2 | 12.3 ± 11.6 | |
| Aile Öyküsü | (-) | 1.6 - 50.7 | 6.7 | 10.9 ± 9.7 | 0.033 ^m |
| | (+) | 2.1 - 9.4 | 5.0 | 5.3 ± 2.1 | |
| Sigara Kullanımı | (-) | 1.6 - 37.8 | 6.3 | 10.8 ± 9.4 | 0.693 ^m |
| | (+) | 2.1 - 50.7 | 5.9 | 9.7 ± 9.7 | |
| İlaç Kullanıyor Mu | (-) | 4.6 - 31.7 | 6.1 | 11.0 ± 9.8 | 0.871 ^m |
| | (+) | 1.6 - 50.7 | 6.0 | 10.4 ± 9.5 | |
| Önceki İlaç | (-) | 2.5 - 50.7 | 6.5 | 10.3 ± 9.6 | 0.986 ^m |
| | (+) | 1.6 - 33.9 | 6.0 | 10.7 ± 9.4 | |

^m Mann-whtiney u test

Nörofilaman ortalamaları ile tanı süresi, tanı semptom arası süre, IGG indeks, TSH, D vitamini düzeyi, EDSS, T2 lezyon sayısı, T1 kara delik sayısı, atak sayısı, pulse steroid tedavi alımı, lenfosit değeri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$). (Tablo 5)

Tablo 5: Nörofilaman değeri ile tanı süresi, laboratuvar bulguları ve MR görüntüleme özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

| | | Yaş | Tanı Süresi/Yıl | Tanı-Semptom Arası Süre/Yıl | Igg İndeks | TSH | Devit |
|-------------|---|--------------|-----------------|-----------------------------|------------|--------|--------|
| Nörofilaman | r | -0.333 | -0.103 | -0.054 | -0.112 | -0.025 | -0.156 |
| | p | 0.001 | 0.310 | 0.593 | 0.367 | 0.804 | 0.129 |

| | | EDSS | T2 Lezyon Sayısı | T1 Kara Delik Sayısı | Atak Sayı | Pulse | Lenfosit |
|-------------|---|--------|------------------|----------------------|-----------|--------|----------|
| Nörofilaman | r | -0.078 | 0.069 | 0.014 | -0.174 | -0.113 | -0.086 |
| | p | 0.438 | 0.495 | 0.890 | 0.084 | 0.266 | 0.393 |

Spearman Korelasyon

Oligoklonal bant sonucu pozitif ve negatif olan, vaskülit markerları pozitif ve negatif olan gruplar arasında nörofilaman değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Benzer biçimde VEP anormalliği olan ve olmayan gruplar arasında da nörofilaman değerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Kontrastlama paternleri optik nörit varlığı, konfluens yapan MR lezyonu ve torakal lezyonu varlığı açısından gruplar arasında nörofilaman değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). (Tablo 6)

Tablo 6 : Hasta grubunda nörofilaman değeri ile MR ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

| | | Nörofilaman | | | p |
|-------------------------|---------|-------------|--------|-------------|--------------------|
| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s. | |
| Oligoklonal Bant Sonucu | (-) | 3.8 - 50.7 | 6.5 | 12.9 ± 12.9 | 0.406 ^m |
| | (+) | 1.6 - 35.3 | 5.9 | 9.8 ± 8.1 | |
| Vaskülit Marker | (-) | 1.6 - 50.7 | 6.0 | 10.6 ± 9.7 | 0.472 ^m |
| | (+) | 3.8 - 17.9 | 8.1 | 9.9 ± 5.5 | |
| VEP | Normal | 2.1 - 50.7 | 6.3 | 9.8 ± 9.0 | 0.970 ^m |
| | Anomali | 1.6 - 35.3 | 5.9 | 11.2 ± 9.9 | |
| Kontrastlanma | (-) | 1.6 - 37.8 | 5.9 | 9.6 ± 8.4 | 0.105 ^m |
| | (+) | 3.8 - 50.7 | 9.6 | 14.2 ± 12.5 | |
| Optik Nörit | (-) | 2.5 - 50.7 | 6.1 | 9.8 ± 9.2 | 0.548 ^m |
| | (+) | 1.6 - 35.3 | 6.0 | 11.1 ± 9.7 | |
| Confluens | (-) | 1.6 - 50.7 | 5.7 | 10.1 ± 9.4 | 0.361 ^m |
| | (+) | 2.5 - 35.3 | 6.5 | 11.3 ± 9.7 | |
| Torakal Lezyon | (-) | 1.6 - 35.3 | 6.3 | 10.3 ± 8.6 | 0.723 ^m |
| | (+) | 2.5 - 50.7 | 5.7 | 11.1 ± 12.8 | |

^m Mann-whitney u test

Kranial MR lezyon yeri, dağılımı ve atak tipi ile nörofilaman değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$) (Tablo 7 ve 8)

Tablo 7: Nörofilaman ve lezyon dağılımı ilişkisinin değerlendirilmesi

| | | Nörofilaman | | | p |
|-------------------------|-----|-------------|--------|-------------|--------------------|
| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s. | |
| Lezyon Yeri | | | | | |
| Periventriküler | (-) | 15.8 - 15.8 | 15.8 | 15.8 ± . | 0.34 ^m |
| | (+) | 1.6 - 50.7 | 6.0 | 10.4 ± 9.5 | |
| Kortikal/Jukstakortikal | (-) | 4.3 - 28.1 | 8.2 | 10.2 ± 6.4 | 0.356 ^m |
| | (+) | 1.6 - 50.7 | 5.9 | 10.6 ± 10.1 | |
| İnfratentroyal | (-) | 1.6 - 50.7 | 6.1 | 11.0 ± 10.7 | 0.720 ^m |
| | (+) | 2.5 - 33.9 | 6.2 | 9.6 ± 6.9 | |
| Medulla Spinalis | (-) | 2.1 - 32.5 | 6.5 | 9.7 ± 7.7 | 0.918 ^m |
| | (+) | 1.6 - 50.7 | 6.0 | 10.9 ± 10.4 | |
| Optik Nörit | (-) | 2.5 - 50.7 | 6.1 | 9.6 ± 9.2 | 0.427 ^m |
| | (+) | 1.6 - 35.3 | 6.0 | 11.3 ± 9.7 | |

^m Mann-whitney u test

Tablo 8: Nörofilaman ve atak tipi ilişkisinin değerlendirilmesi

| | | Nörofilaman | | | p |
|------------------|-----|-------------|--------|-------------|--------------------|
| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±s.s. | |
| Atak Tipi | | | | | |
| Optik Nörit | (-) | 2.5 - 50.7 | 6.0 | 9.5 ± 9.1 | 0.317 ^m |
| | (+) | 1.6 - 35.3 | 6.3 | 11.4 ± 9.8 | |
| Beyin Sapı | (-) | 1.6 - 50.7 | 7.4 | 11.3 ± 10.1 | 0.278 ^m |
| | (+) | 2.5 - 33.5 | 5.8 | 8.1 ± 6.9 | |
| Duyusal | (-) | 2.1 - 50.7 | 7.0 | 11.0 ± 10.3 | 0.265 ^m |
| | (+) | 1.6 - 37.8 | 5.5 | 10.1 ± 8.8 | |
| Piramidal | (-) | 3.6 - 50.7 | 7.1 | 12.3 ± 11.2 | 0.155 ^m |
| | (+) | 1.6 - 33.9 | 5.9 | 8.7 ± 7.0 | |
| Spinal | (-) | 2.5 - 35.3 | 6.3 | 10.4 ± 8.6 | 0.577 ^m |
| | (+) | 1.6 - 50.7 | 5.9 | 11.0 ± 12.6 | |
| Serebellar | (-) | 1.6 - 50.7 | 6.1 | 10.3 ± 9.3 | 0.710 ^m |
| | (+) | 4.8 - 33.5 | 6.0 | 13.1 ± 12.4 | |

^m Mann-whitney u test

TARTIŞMA

Multipl Skleroz, SSS'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalığıdır. CD4 ve CD8 T hücreleri, aktive edilmiş monositler ve B hücrelerini içeren enflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen infiltratlar, SSS'deki lezyonlar içinde yer alarak ve sonuç olarak miyelin kılıfında hasarlanmaya neden olurlar. Klinik semptomlar ise lezyon yükü ve lezyonların dağılımı ile ilişkili olarak kendini gösterir. Bu çok kaskatlı immün reaksiyonlar, hastalık tipi, şiddeti, plak özelliği, kontrastlanma paterni gibi pek çok durumu belirleyen ve etkileyen önemli bir faktördür. Hastalık tanısında nörolojik tutulum ile ilgili süreçlerin zamanda ve mekanda yayılımının tanımlanması, bu durumun başka nedenlerle de açıklanmaması gerekir. Hastalığın etyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavi algoritmaları ile ilgili çok fazla sayıda çalışma olmasına karşın prognozun belirlenmesi, öncül durumların tanımlanması ile ilgili çalışmalar daha az sayıdadır [6] [27] [113] .

MS'te tanı, hastalığa yatkınlık, tedavi yanıtı ve prognozunu öngörebilme adına son yıllarda birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Bu belirteçlerin birçoğunun klinik anlamlılığı kesinleşmemiş, klinik pratikte hastalığın seyri ile anlamlı ve özgül bir ilişki elde edilememiştir. Bu nedenle, MS'e özgün ve klinik seyri öngörücü biyobelirteçlerin tanımlanması, hastalığın mekanizmasını daha iyi anlayabilmek ve açıklayabilmek açısından değerli olup, bu alanda halen aktif olarak çalışmalar devam etmektedir. Özellikle geniş hasta grupları ile, uzun süreli takip ve tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [1] [2].

MS ile ilgili yapılan biyobelirteç çalışmalarında temel olarak birkaç alana odaklanılmıştır. Bunlar; MS gelişme riski taşıyan bireyleri tahmin edebilecek, hastalığa özgü olan biyobelirteçlerin belirlenmesi, ciddi atak veya ilerleyici hastalık geliştirme riski yüksek olan bireyleri tahmin edebilecek prognostik biyobelirteçlerinin belirlenmesi ve spesifik tedavilere cevap verebilecek bireylerin tanımlanmasına yöneliktir. Bu sayede hastalığın erken tanısının konması, risk gruplarının belirlenmesi ve kişiye özel tedavi planının erken ve hedef odaklı oluşturabilmesi ile daha az yan etki ile daha fazla hastalık kontrolü hedeflenmektedir. Ayrıca yeni ilaçların klinik denemeleri, 1-2 yıllık bir deneme süresince tedaviye yanıtı öngörebilen biyobelirteçler gerektirir. Bu biyobelirteçlerin hızlı, nispeten ucuz ve birden fazla merkez ve klinisyen arasında eşit şartlarda ve standartlarda uygulanabilir olması gerekir [1] [2].

Bu biyobelirteçlerden biri Nörofilamentlerdir. Nörofilamentler, nöronlar için yapısal destek sağlayan ve nöronlar içindeki proteinlerin hücre içi taşınmasında önemli rol oynayan

proteinlerdir. Sağlıklı bir SSS'de NFL düzeyleri hem BOS'ta hem de periferik kanda az miktardadır. Ancak sinir hücresi hasar aldığı anda; NFL önce BOS'a ardından periferik kana geçer. Bu nedenle hem BOS'tan hem de periferik kandan ölçülen NFL seviyeleri nöronal hasarın ve hastalık progresyonunun düzeyini gösterebilir [114].

BOS'ta yapılan birçok çalışmada NFL hastalığın prognozunu belirleme ve tedavi takibi açısından anlamlı bulunmuştur. Ancak BOS örneklemesinin görece olarak invaziv olması ve rutin takip için kullanıma sokulması pratik olmadığından klinik kullanımını sınırlandırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serum NFL düzeyinin, BOS düzeyleri ile yüksek oranda korele olduğu ve MS'te biyomarker olarak nitelendirilebilecek birçok özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Serum NFL, hem BOS'ta hem de periferik kanda ölçülebilen, umut vaat eden bir nörodejenerasyon belirteçidir. Serum NFL düzeyinin; MS hastalarında sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında yüksek bulunmasının yanı sıra, beyin ve spinal kord MR aktivitesi, klinik seyir, mevcut ve olası relapslar ve özür lülüğün ilerlemesini de öngörebildiği saptanmıştır [3] [95].

Ayrıca, NFL'nin birçok hastalıkta klinik semptomlardan 1-2 yıl önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle asemptomatik durumlarda hastalığın tanımlanmasına ve tedavisine katkı sağlayabilir. Diğer yandan NFL'nin etkili ilaç tedavisi ile seviyesinin düştüğü gösterildiğinden ilaç etkisi için yedek bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi de gündemdedir [114].

Serum NFL düzeyi ile ilgili çalışmalar sıklıkla MS hastalarında yapılmakla birlikte nörodejenerasyon ile ilişkili bir biyobelirteç olarak düşünüldüğünden literatürde Frontotemporal demans, Alzheimer hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta da düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır [112].

Biz de bu çalışmada son zamanlarda giderek önem kazanan, akson kaybı, hastalık progresyonu, özür lülük ve asemptomatik hastalarda MS'e dönüşüm riskini öngörebileceği yönünde veriler edilen serum NFL değerlerinin MS hastalarında hastalık aktivitesi ve ilaç kullanımı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

NFL ile ilişkili ilk çalışmalar sıklıkla BOS ile yapılmıştır. Ancak pratikte takip için bir biyobelirteç olarak kullanım zorluğu yaratabileceğinden dolayı BOS ve serumdaki NFL

seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve birçok çalışmada sıkı bir pozitif ilişki olduğu ve serum NFL seviyelerinin SSS içindeki NFL salınımını yakından yansıttığı gösterilmiştir [114] [110].

Günümüzde NFL ölçümünde başlıca üç yöntem kullanılmaktadır;

- ELİSA yöntemi iki yüksek spesifikte monoklonal antikör (mAB47:3 ve mAB2:1) ile çözülebilir NFL yi ölçmektedir.
- Elektro- chemiluminescence (ECL) yöntemi son derece hassas bir yöntemdir, geniş bir dinamik aralığı vardır ve çok az miktarda numune yeterlidir.
- Single-molecule array (Simoa) teknolojisi dijital immünoanalizler için önemli ölçüde sensitif sonuçlar geliştirme potansiyeline sahiptir.

Kuhle ve ark.'larının yaptıkları ve bu üç yöntemi kıyaslayan bir çalışmada; üç yöntem ile hastaların hem BOS hem kandan alınan örnekleri değerlendirilmiştir. NFL ölçümünde Simoa yönteminin ELİSA' ya göre 126, ECL'ye göre ise 25 kat daha sensitif olduğunu bulmuşlardır. BOS ve kanda yapılan ölçümlerde ise yine Simoa yöntemi ile daha yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak Simoa yeni tanınan ve yaygın olmayan bir yöntem olduğundan, biz çalışmamızda NFL ölçümünü ulaşılabilir, kolay ve daha ucuz olması bakımından ELİSA yöntemi ile yapmayı tercih ettik [115].

Disento ve ark.'ları diğer nörolojik hastalıklarda olduğu gibi MS'te de yüksek serum NFL düzeylerinin altta yatan patolojik mekanizmadan bağımsız olarak nöron hasarını yansıttığını öne sürmüşlerdir. Yaptıkları iki ayrı kohort çalışmasında serum NFL düzeyinin, sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu; bunun yanı sıra hem beyindeki hem de spinal korddaki fokal lezyon varlığı ve radyolojik aktivite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu bakımdan, serum NFL düzeyinin MS'te akson hasarı açısından biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmalarda, NFL düzeylerinin önceki ve gelecekteki relapslar ve hastalık kötüleşmesi ile de ilişkili olduğunu saptamışlardır. Serum NFL düzeylerinin T2 lezyon yükü fazla ve kontrastlanan lezyonu olan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine spinal kontrastlanan lezyonu olan hastaların NFL düzeylerini kranial kontrastlanan lezyonu olan hastalardan daha yüksek saptamışlar ve bu nedenle spinal kord patolojilerinin disabilite gelişiminde anahtar rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir [4].

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde lezyon dağılımı, lokalizasyonu, kontrastlanma varlığı ile NFL düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bu durum NFL'nin serumda daha az duyarlı ELİSA yöntemi ile çalışılmış olması, hastaların EDSS skorlarının düşük, yakın zamanda atak öyküsü olmayan ve hastalık aktivitesi yoğun olmayan hastalardan oluşması ile ilişkili olabilir.

Novakova ve ark.'ları da yaptıkları bir başka çalışmada ise MS'in farklı evrelerinde ve tedavi sürecinde serum ve BOS NFL değerlerinin birbirleriyle yüksek oranda korele olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada yüksek serum ve BOS NFL düzeylerinin relapslarla ve kontrastlanan MR lezyon sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İMT'in serum ve BOS NFL düzeyleri üzere etkisi değerlendirildiğinde ise BOS NFL düzeylerinin tedavi edilmemiş veya aynı etkinlikte başka bir tedaviye geçilmiş hastalarda stabil kaldığı, ilaç başlanan ya da bir üst basamak tedaviye geçilen hastalarda ise azaldığı gözlenmiştir. Benzer bir cevabın serum NFL düzeylerinde de görüldüğü belirtilmiştir. Bu nedenle serum NFL düzeylerinin, BOS'taki NFL ile korele olduğundan ilaç etkinliğini değerlendirme amaçlı da kullanılabilceği öne sürülmüştür [114].

Bizim çalışmamızda MR'da T2 lezyon sayısı ile NFL düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak ilginç bir şekilde periventriküler lezyonu olmayan hastaların, periventriküler lezyonu olanlara göre NFL düzeyi daha yüksek saptandı. Az sayıdaki bu hastalarda beyin sapı ve spinal tutulum bulunmaktaydı. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrastlanan MR lezyonu olan hastaların NFL düzeyleri olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek saptandı.

Kuhle ve ark.'larının çalışmasında da, MS hastalarında BOS ve serum NFL düzeylerinin hastalığın tüm evrelerinde ve relapslar sırasında yüksek olduğu ve uzun süreli takipte prognoz için yol gösterici olabileceği ifade edilmiştir. Yine serum ve BOS NFL değerleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında serum NFL düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. RRMS hastalarında NFL ile MR doku bütünlüğü arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat EDSS ile NFL düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır [110].

Çalışmamızda cinsiyetler arasında serum NFL düzeyleri bakımından bir fark gözlemlenemedik. Benzer şekilde EDSS skorları ile NFL düzeyleri arasında korelasyon

saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun literatürle uyumlu olarak sağlıklı kontrollerden daha yüksek serum NFL konsantrasyonu olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda terapötik etkileri yansıtmaya açısından da biyobelirteç adayları arasında olan serum NFL düzeyinin hastaların kullandığı ilaçlar ile ilişkisi değerlendirildi. Kullanılan ilaç, ilaç kullanım süresi ve önceden başka bir ilaç kullanımı ile NFL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine örnek alındığında İMT kullanmakta olan ve ilacı kullanmayı bırakan hastaların NFL düzeyleri açısından da anlamlı bir fark gözlenmedi. Sigara kullanımı, görüntüleme ve laboratuvar bulguları, EDSS skoru ile de NFL düzeyleri arasında korelasyon saptamadık. Bu durum; hastaların hastalık yükü ve özürüllük açısından homojen bir dağılımda olması, ELİSA yönteminin SİMOA ve ECL'ye göre daha az sensitif olması ile açıklanabilir. ELİSA ile ölçülen NFL düzeylerinin hastalığın tanı kısmında yardımcı olabileceğini, ancak tedavi ve prognoz takibi açısından daha hassas olan ECL ve SİMOA gibi yöntemler ile NFL değerlendirilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol grubu sayılarının az olması, kullanılan ilaçlar açısından hasta dağılımının eşit yapılamaması, NFL incelemesinin BOS'ta bakılamamış olması, SİMOA yönteminin çalışma planlanırken ülkemizde mevcut olmadığından daha az sensitif bir yöntem olan ELİSA yöntemi ile örneklerin çalışılmış olması, kognitif değerlendirmenin ve beyin volüm kaybının değerlendirilmemiş olması sıralanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada MS hastalarında serum NFL düzeyi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş ve bunun SSS etkilenmesinin bir yansıması olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda, MS hastalarında klinik stabilizasyon varlığında serum NFL düzeylerinin T2 lezyon yükü, kullanılan ilaç ve EDSS skoru ile ilişkili olmadığı, daha çok hastalığın NFL ölçümü yapıldığı dönemki aktivasyonunu gösterdiğini destekleyen sonuçlar da elde edilmiştir. ELİSA yöntemi ile serumdan bakılan NFL değeri hastalığın tanısı için anlamlı bir biyobelirteç olup, kolay, ucuz ve birçok merkezde yapılabilen bir yöntemdir. Serumda bakılabilmesi nedeniyle hastalık takibinde rutinde tekrarlanabilir. Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre prognoz ve hastalık seyri öngörmeye yetersiz kalmakta olup seçilmiş hastalarda daha hassas ölçüm yöntemlerinden olan SİMOA veya ECL tercih edilebilir.

Gelecekte MS hastalığının aktivitesini ölçmek ve prognoz ve / veya tedavi yanıtını belirlemek için serum NFL'nin kullanılıp kullanılmayacağını açıklığa kavuşturmak açısından daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Elde ettiğimiz bu sonuçların, daha önce bu konu ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışma bulunması ve bildiğimiz kadarıyla ülkemizde yapılmış ilk çalışma olması nedeni ile değerli olabileceğini ve gelecekte yapılabilecek çalışmalara ışık tutabileceğini düşündük.

SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
2. Serum NFL düzeyi MS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
3. Hasta ve kontrol grubunda serum NFL düzeyi açısından cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
4. Serum NFL düzeyi ile EDSS skoru, atak tipi ve lezyon dağılımı arasında ilişki bulunmadı.
5. İncelenen laboratuvar sonuçları ile (troid fonksiyon, vitamin D düzeyi, lenfosit sayısı, OKB pozitifliği, IgG indeks, VEP anormalliği) serum NFL düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

- [1] W. J. Housley, D. Pitt, and D. A. Hafler, "Biomarkers in multiple sclero'sis," *Clin. Immunol.*, vol. 161, no. 1, pp. 51–58, 2015.
- [2] A. D'Ambrosio, S. Pontecorvo, T. Colasanti, S. Zamboni, A. Francia, and P. Margutti, "Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis," *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, no. 12, pp. 1097–1110, 2015.
- [3] J. Kuhle *et al.*, "Neurofilament light and heavy subunits compared as therapeutic biomarkers in multiple sclerosis," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 128, no. 6, pp. 33–36, 2013.
- [4] G. Disanto *et al.*, "Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, no. 2, pp. 126–129, 2016.
- [5] H. Lassmann, W. Brück, and C. F. Lucchinetti, "The immunopathology of multiple sclerosis: An overview," *Brain Pathol.*, vol. 17, no. 2, pp. 210–218, 2007.
- [6] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, 2018.
- [7] D. M. Wingerchuk, C. F. Lucchinetti, and J. H. Noseworthy, "Multiple sclerosis: Current pathophysiological concepts," *Lab. Investig.*, vol. 81, no. 3, pp. 263–281, 2001.
- [8] D. Dennie, J. P. Louboutin, and D. S. Strayer, "Migration of bone marrow progenitor cells in the adult brain of rats and rabbits," *World J. Stem Cells*, vol. 8, no. 4, pp. 136–157, 2016.
- [9] W. F. Hickey, "Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system," *Glia*, vol. 36, no. 2, pp. 118–124, 2001.
- [10] I. Bechmann, I. Galea, and V. H. Perry, "What is the blood-brain barrier (not)?," *Trends Immunol.*, vol. 28, no. 1, pp. 5–11, 2007.
- [11] S. J. Pittock and C. F. Lucchinetti, "The pathology of MS: New insights and potential clinical applications," *Neurologist*, vol. 13, no. 2, pp. 45–56, 2007.
- [12] S. B., R. B., M. R., S. E., and A. F., "Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis," *Brain Pathol.*, vol. 14, no. 2, pp. 164–174, 2004.
- [13] H. Lassmann, "Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis," *J. Neurol. Sci.*, vol. 274, no. 1–2, pp. 45–47, 2008.
- [14] B. D. Trapp and P. K. Stys, "Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated

- axons in multiple sclerosis,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 3, pp. 280–291, 2009.
- [15] C. Stadelmann and W. Brück, “Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis,” *J. Neurol.*, vol. 255, no. SUPPL. 1, pp. 12–18, 2008.
- [16] N. Koch-Henriksen and P. S. Sørensen, “The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology,” *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 5, pp. 520–532, 2010.
- [17] D. L. Rotstein *et al.*, “Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population,” *Neurology*, vol. 90, no. 16, pp. E1435–E1441, 2018.
- [18] T. Olsson, L. F. Barcellos, and L. Alfredsson, “Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 13, no. 1, pp. 26–36, 2016.
- [19] S. Sawcer *et al.*, “Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis,” *Nature*, vol. 476, no. 7359, pp. 214–219, 2011.
- [20] B. Brynedal *et al.*, “HLA-A confers an HLA-DRB1 independent influence on the risk of multiple sclerosis,” *PLoS One*, vol. 2, no. 7, pp. 1–5, 2007.
- [21] L. Moutsianas *et al.*, “Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis,” *Nat. Genet.*, vol. 47, no. 10, pp. 1107–1113, 2015.
- [22] A. Siva, “Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis,” *Neurol. Clin.*, vol. 36, no. 1, pp. 69–117, 2018.
- [23] F. D. Lublin *et al.*, “Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions,” *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286, 2014.
- [24] D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban, A. Thompson, and M. Filippi, “Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis,” *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 5, pp. 281–288, 2005.
- [25] D. T. Okuda *et al.*, “Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event,” *PLoS One*, vol. 9, no. 3, 2014.
- [26] D. T. Okuda *et al.*, “Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome,” *Neurology*, vol. 72, no. 9, pp. 800–805, 2009.
- [27] B. Yamout *et al.*, “Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 29, no. 6, pp. 611–621, 2013.
- [28] J. A. Cohen *et al.*, “Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial,” *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 961–967, 2001.
- [29] W. J. Brownlee, T. A. Hardy, F. Fazekas, and D. H. Miller, “Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges,” *Lancet*, vol. 389, no. 10076, pp. 1336–1346, 2017.

- [30] G. A. Schumacher *et al.*, “Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report By the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 122, no. 1, pp. 552–568, 1965.
- [31] P. CM *et al.*, “New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols,” *Ann. Neurol.*, vol. 13, no. 3, pp. 227–231, 1983.
- [32] M. Tintoré *et al.*, “Isolated demyelinating syndromes: Comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS,” *Mult. Scler.*, vol. 7, no. 6, pp. 359–363, 2001.
- [33] S. G. Waxman, “Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: The role of sodium channels,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 7, no. 12, pp. 932–941, 2006.
- [34] I. A. Zavalishin *et al.*, “Diagnosis and treatment of multiple sclerosis,” *Zhurnal Nevrol. i Psihiatr. Im. S.S. Korsakova*, vol. 111, no. 6, pp. 89–96, 2011.
- [35] C. H. Polman *et al.*, “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria,” *Ann. Neurol.*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302, 2011.
- [36] D. H. Miller *et al.*, “Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach,” *Mult. Scler.*, vol. 14, no. 9, pp. 1157–1174, 2008.
- [37] M. Filippi *et al.*, “MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 292–303, 2016.
- [38] E. S. Aliaga and F. Barkhof, “MRI mimics of multiple sclerosis,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 122, pp. 291–316, 2014.
- [39] Á. Rovira *et al.*, “Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic process,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no. 8, pp. 471–482, 2015.
- [40] M. Filippi *et al.*, “Intracortical lesions: Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 75, no. 22, pp. 1988–1994, 2010.
- [41] G. Arrambide and M. Tintore, “CSF examination still has value in the diagnosis of MS - Commentary,” *Mult. Scler.*, vol. 22, no. 8, pp. 997–998, 2016.
- [42] M. Stangel, S. Fredrikson, E. Meinl, A. Petzold, O. Stüve, and H. Tumani, “The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 9, no. 5, pp. 267–276, 2013.
- [43] E. Idiman, S. Ozakbas, Y. Dogan, and G. Kosehasanogullari, “The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 212, no. 1–2, pp. 121–124, 2009.

- [44] M. Andersson *et al.*, “Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 57, no. 8, pp. 897–902, 1994.
- [45] G. Pihl-Jensen, M. F. Schmidt, and J. L. Frederiksen, “Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 7, pp. 1234–1245, 2017.
- [46] L. Leocani, S. Guerrieri, and G. Comi, “Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis,” *J. Neuro-Ophthalmology*, vol. 38, no. 3, pp. 350–357, 2018.
- [47] X. Giffroy, N. Maes, A. Albert, P. Maquet, J. M. Crielaard, and D. Dive, “Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis,” *BMC Neurol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2016.
- [48] E. H. Martinez-Lapiscina *et al.*, “Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: A cohort study,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 6, pp. 574–584, 2016.
- [49] N. Feucht *et al.*, “Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis,” *Mult. Scler. J.*, vol. 25, no. 2, pp. 224–234, 2019.
- [50] C. Lebrun, F. Blanc, D. Brassat, H. Zephir, and J. De Seze, “Cognitive function in radiologically isolated syndrome,” *Mult. Scler.*, vol. 16, no. 8, pp. 919–925, 2010.
- [51] G. Giovannoni, B. Turner, S. Gnanapavan, C. Offiah, K. Schmierer, and M. Marta, “Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?,” *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 4, no. 4, pp. 329–333, 2015.
- [52] M. P. Amato *et al.*, “Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis,” *Neurol. Sci.*, vol. 31, no. SUPPL. 2, 2010.
- [53] S. Migliore *et al.*, “Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) in the Italian population,” *Neurol. Sci.*, vol. 37, no. 8, pp. 1261–1270, 2016.
- [54] R. H. B. Benedict *et al.*, “Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation,” *BMC Neurol.*, vol. 12, 2012.
- [55] D. Schulz, B. Kopp, A. Kunkel, and J. H. Faiss, “Cognition in the early stage of multiple sclerosis,” *J. Neurol.*, vol. 253, no. 8, pp. 1002–1010, 2006.
- [56] F. Sellebjerg *et al.*, “EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 12, no. 12, pp. 939–946, 2005.

- [57] S. Sevim, "Multipl skleroz atakları üzerine güncelleme: Tanım, patofizyoloji, özellikler, taklitçiler ve tedavi," *Turk Noroloji Derg.*, vol. 22, no. 3, pp. 99–108, 2016.
- [58] A. Zоргdrager and J. De Keyser, "Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis," *J. Neurol. Sci.*, vol. 149, no. 1, pp. 95–97, 1997.
- [59] D. M. Miller *et al.*, "A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations," *Mult. Scler.*, vol. 6, no. 4, pp. 267–273, 2000.
- [60] C. Nos, J. Sastre-Garriga, C. Borràs, J. Río, M. Tintoré, and X. Montalban, "Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, vol. 10, no. 4, pp. 413–416, 2004.
- [61] G. Filippini *et al.*, "Corticosteroids or acth for acute exacerbations in multiple sclerosis," *Neurol. Sci.*, vol. 21, no. 4 SUPPL., 2000.
- [62] S. M. Magaña *et al.*, "Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination," *Arch. Neurol.*, vol. 68, no. 7, pp. 870–878, 2011.
- [63] B. G. Weinshenker *et al.*, "A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease," *Ann. Neurol.*, vol. 46, no. 6, pp. 878–886, 1999.
- [64] P. Soelberg Sorensen, J. Haas, F. Sellebjerg, T. Olsson, and M. Ravnborg, "IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS," *Neurology*, vol. 63, no. 11, pp. 2028–2033, 2004.
- [65] J. R. Corboy, B. G. Weinshenker, and D. M. Wingerchuk, "Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS," *Neurology*, vol. 90, no. 24, p. 1105, 2018.
- [66] T. Ziemssen *et al.*, "Optimizing treatment success in multiple sclerosis," *J. Neurol.*, vol. 263, no. 6, pp. 1053–1065, 2016.
- [67] S. Dhib-Jalbut and S. Marks, "Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 74, no. 1 SUPPL., 2010.
- [68] R. A. Bermel, B. Weinstock-Guttman, D. Bourdette, P. Foulds, X. You, and R. A. Rudick, "Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study," *Mult. Scler.*, vol. 16, no. 5, pp. 588–596, 2010.
- [69] D. S. Goodin *et al.*, "Cause of death in MS: Long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study," *BMJ Open*, vol. 2, no. 6, 2012.
- [70] G. Comi *et al.*, "Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon

- beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 11, no. 1, pp. 33–41, 2012.
- [71] L. Kappos *et al.*, “Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 11, pp. 987–997, 2009.
- [72] O. Khan, P. Rieckmann, A. Boyko, K. Selmaj, and R. Zivadinov, “Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Ann. Neurol.*, vol. 73, no. 6, pp. 705–713, 2013.
- [73] J. S. Wolinsky *et al.*, “GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 4, no. 4, pp. 370–376, 2015.
- [74] P. O’Connor *et al.*, “Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 14, pp. 1293–1303, 2011.
- [75] R. L. Soiza, A. I. C. Donaldson, and P. K. Myint, “Vaccine against arteriosclerosis: an update,” *Ther. Adv. Vaccines*, vol. 9, no. 6, pp. 259–261, 2018.
- [76] R. J. Fox *et al.*, “Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 12, pp. 1087–1097, 2012.
- [77] R. Gold *et al.*, “Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 12, pp. 1098–1107, 2012.
- [78] V. Brinkmann *et al.*, “Fingolimod (FTY720): Discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 11, pp. 883–897, 2010.
- [79] J. A. Cohen *et al.*, “Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 5, pp. 402–415, 2010.
- [80] R. Hohlfeld *et al.*, “New England Journal,” pp. 387–401, 2010.
- [81] S. Delbue, M. Comar, and P. Ferrante, “Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights,” *Immunotherapy*, vol. 9, no. 2, pp. 157–171, 2017.
- [82] P. a Calabresi *et al.*, “The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies,” *Neurology*, vol. 69, pp. 1391–1403, 2007.
- [83] J. M. Honce, L. Nagae, and E. Nyberg, “Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities,” *Mult. Scler. Int.*, vol. 2015, pp. 1–14, 2015.

- [84] M. Clerico *et al.*, “Natalizumab in multiple sclerosis: Long-term management,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 5, pp. 1–12, 2017.
- [85] T. Ruck, S. Bittner, H. Wiendl, and S. G. Meuth, “Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and beyond,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 7, pp. 16414–16439, 2015.
- [86] T. Berger *et al.*, “Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts,” *CNS Drugs*, vol. 31, no. 1, pp. 33–50, 2017.
- [87] L. Klotz, S. G. Meuth, and H. Wiendl, “Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab,” *Clin. Immunol.*, vol. 142, no. 1, pp. 25–30, 2012.
- [88] X. Montalban *et al.*, “Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 3, pp. 209–220, 2017.
- [89] T. Henze, P. Rieckmann, and K. V. Toyka, “Symptomatic treatment of multiple sclerosis: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society,” *Eur. Neurol.*, vol. 56, no. 2, pp. 78–105, 2006.
- [90] S. S. Nagano M Yamanouchi T, “Pubmed_Result 膀胱癌+新辅助化疗,” *J. Pediatr Surg.*, vol. 35, no. 7, pp. 1035–1039, 2000.
- [91] F. Barkhof, “MRI in multiple sclerosis: Correlation with expanded disability status scale (EDSS),” *Mult. Scler.*, vol. 5, no. 4, pp. 283–286, 1999.
- [92] L. K. Fisniku *et al.*, “Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 131, no. 3, pp. 808–817, 2008.
- [93] B. J. Brew, N. W. S. Davies, P. Cinque, D. B. Clifford, and A. Nath, “Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, no. 12, pp. 667–679, 2010.
- [94] O. Outteryck *et al.*, “JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab,” *Mult. Scler. J.*, vol. 20, no. 7, pp. 822–829, 2014.
- [95] N. Norgren, P. Sundström, A. Svenningsson, L. Rosengren, T. Stigbrand, and M. Gunnarsson, “Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 63, no. 9, pp. 1586–1590, 2004.
- [96] M. Stilund, A. K. Reuschlein, T. Christensen, H. J. Møller, P. V. Rasmussen, and T. Petersen, “Soluble CD163 as a marker of macrophage activity in newly diagnosed patients with multiple sclerosis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, pp. 1–8, 2014.
- [97] I. Vind, J. S. Johansen, P. A. Price, and P. Munkholm, “Serum YKL-40, a potential

- new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 6, pp. 599–605, 2003.
- [98] E. Canto *et al.*, “Chitinase 3-like 1: Prognostic biomarker in clinically isolated syndromes,” *Brain*, vol. 138, no. 4, pp. 918–931, 2015.
- [99] M. Comabella *et al.*, “Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 133, no. 4, pp. 1082–1093, 2010.
- [100] J. Brettschneider *et al.*, “IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome,” *PLoS One*, vol. 4, no. 11, pp. 1–5, 2009.
- [101] G. Skorstad, B. Vandvik, F. Vartdal, and T. Holmøy, “MS and clinically isolated syndromes: Shared specificity but diverging clonal patterns of virus-specific IgG antibodies produced in vivo and by CSF B cells in vitro,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 16, no. 10, pp. 1124–1129, 2009.
- [102] C. Fenoglio *et al.*, “Expression and genetic analysis of miRNAs involved in CD4+ cell activation in patients with multiple sclerosis,” *Neurosci. Lett.*, vol. 504, no. 1, pp. 9–12, 2011.
- [103] K. Raddassi *et al.*, “Increased Frequencies of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein/MHC Class II-Binding CD4 Cells in Patients with Multiple Sclerosis,” *J. Immunol.*, vol. 187, no. 2, pp. 1039–1046, 2011.
- [104] R. Srivastava *et al.*, “Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 2, pp. 115–123, 2012.
- [105] L. Szalardy, D. Zadori, M. Simu, K. Bencsik, L. Vecsei, and P. Klivenyi, “Evaluating biomarkers of neuronal degeneration and neuroinflammation in CSF of patients with multiple sclerosis-osteopontin as a potential marker of clinical severity,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 331, no. 1–2, pp. 38–42, 2013.
- [106] Y. K. Lee, J. S. Menezes, Y. Umesaki, and S. K. Mazmanian, “Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, no. SUPPL. 1, pp. 4615–4622, 2011.
- [107] H. J. Wu *et al.*, “Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells,” *Immunity*, vol. 32, no. 6, pp. 815–827, 2010.
- [108] V. Farrokhi *et al.*, “Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis,” *Clin. Transl. Immunol.*, vol. 2, no. 11, p. e8, 2013.
- [109] R. B. Clark *et al.*, “Serine lipids of porphyromonas gingivalis are human and mouse toll-like receptor 2 ligands,” *Infect. Immun.*, vol. 81, no. 9, pp. 3479–3489, 2013.

- [110] J. Kuhle *et al.*, “Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity,” *Mult. Scler.*, vol. 22, no. 12, pp. 1550–1559, 2016.
- [111] B. Bielekova and M. P. McDermott, “Will CSF biomarkers guide future therapeutic decisions in multiple sclerosis?,” *Neurology*, vol. 84, no. 16, pp. 1620–1621, 2015.
- [112] J. Salzer, A. Svenningsson, and P. Sundström, “Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis,” *Mult. Scler.*, vol. 16, no. 3, pp. 287–292, 2010.
- [113] A. ALTINTAŞ, “Multipl sklerozun immünopatogenezi ve patolojisi,” *Turkiye Klin. Neurol.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–8, 2009.
- [114] L. Novakova *et al.*, “Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein,” *Neurology*, vol. 89, no. 22, pp. 2230–2237, 2017.
- [115] J. Kuhle *et al.*, “Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 54, no. 10, pp. 1655–1661, 2016.