T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BEYİN OMURİLİK SIVISINDA NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNİN OKRELİZUMAB TEDAVİSİNE YANITLILIK BELİRTECİ OLARAK DEĞERİ

Dr. Tuğçe Kızılay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BEYİN OMURİLİK SIVISINDA NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNİN OKRELİZUMAB TEDAVİSİNE YANITLILIK BELİRTECİ OLARAK DEĞERİ

Dr. Tuğçe Kızılay

TEZ DANIŞMANI: Prof Dr. Recai Türkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
Multiple Skleroz 2
Epidemiyoloji 2
İmmunopatogenez 3
Aktif plaklar: 4
Kronik veya inaktif plaklar: 5
Remiyelinli plaklar: 5
Klinik Özellikler 5
Klinik İzole Sendrom (KİS): 7
Relapsing Remiting MS: 8
Sekonder Progresif MS: 9
Primer Progresif MS: 9
Relapsing Progresif MS: 10
Tanı 10
Ayırıcı Tanı: 13
Hastalık şiddeti 14
Prognoz 15
Prognostik Faktörler: 15
Atakla ilişkili kötüleşme (RAW): 16
Atak aktivitesinden bağımsız ilerleme (PIRA): 16
Nörodejenerasyon ve sessiz progresyon 16
Erken belirtiler 16
MRG belirteçleri 17

Optik koherens tomografi belirteçleri....17
Hamilelik....18
Demografi:....18
Nörofilament hafif zincir....18
MS'de tanısal bir biyobelirteç olarak NfL:....19
MS'de hastalık aktivitesinin bir biyolojik belirteci olarak NfL:....19
MS'de prognostik bir biyolojik belirteci olarak NfL:....20
MS'de kişiselleştirilmiş immünoterapiye doğru tedavi yanıtının bir biyolojik belirteci olarak NfL:....21
Sonuçlar ve Gelecekteki Yönler:....22
Tedavi....24
Okrelizumab....27
GEREÇ VE YÖNTEMLER....28
BULGULAR....30
Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri....30
Demografik ve MS klinik özelliklerinin , Okrelizumab öncesi ölçülen Bazal NFL ile ilişkisi....33
Okrelizumab'ın NFL konsantrasyonu ve klinik bulgulara etkisi....36
Longitudinal Takip Bulguları:....39
Atak Durumu:....39
EDSS Progresyonu:....40
MR bulguları:....40
Tedavi Sonlandırılması....41
Okrelizumabın Tedavi Etkinliği....41
NFL değişiminin tedaviye yanıt olarak prognostik değeri....44
NFL konsantrasyonun Duyarlılık ve Özgüllüğü....46
TARTIŞMA....48
SONUÇLAR....52
KAYNAKLAR....53
ÖZGEÇMİŞ....64
EKLER....66
Tablo 5 :Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS)(56)....66
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)....68

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisasım süresince emeği geçen ve bizlere her konuda yol gösteren Nöroloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI'ya

Tezin planlanmasında, vakaların sağlanmasında ve tezin her aşamasında yardımcı olan, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU ve İstanbul Üniversitesi DETAM Sinir Bilim A.D. Başkanı Prof. Dr. Erdem TÜZÜN 'e,

Tez çalışmamda büyük katkısı olan Dr. Vuslat Yılmaz'a,

Asistanlık dönemimde eğitimimde emeği geçen tüm uzman doktorlarımıza,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimlerini tamamlayıp aramızdan ayrılmış olanlar ve hala beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarım, servis sekreterimiz ve personelimize,

Varlığımın sebepleri, bana her zaman sevgi, güven ve sabırla destek olan, beni yetiştiren ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan annem Nurşen Tuna ve babam Metin Tuna ve ablam Hazal Tuna'ya

Her an ve her koşulda yanımda olduğunu hissettiğim sevgili eşim Osman Kızılay'a, sadece varlığıyla mutlu olmamı sağlayan kızlarım Zehra Kızılay ve Zeynep Kızılay'a ve ailem kadar yakın dostlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

KISALTMALAR

BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
EBV	:	Ebstein-Barr virüs
EDSS	:	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
KİS	:	Klinik İzole Sendrom
MRG	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MS	:	Multiple Skleroz
MOGAD	:	Myelin Oligodendrosit Glikoprotein antikor ilişkili hastalık
NMOSD	:	Nöromiyelit Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSD)
OKB	:	Oligoklonal Bant
PPMS	:	Primer Progresif Multiple Skleroz
RİS	:	Radyolojik İzole Sendrom
RPMS	:	Relapsing Progresif Multiple Skleroz
RRMS	:	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SPMS	:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS hastalık tipindeki değişiklikler: 6
Tablo 2: MS'de görülen tipik ve atipik klinik özellikler 11
Tablo 3: 2017 Revize McDonald Kriterleri: 12
Tablo 4:MS'de atipik veya kırmızı bayraklı sunumlar 13
Tablo 6: MS tedavileri 24
Tablo 7: Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri 30
Tablo 8: Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri-2 31
Tablo 9: Hastaların ilk atak klinik fenotipleri 32
Tablo 10: BOS OKB pozitiflik paterni ve IgG indeks incelemeleri 32
Tablo 11: Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar 33
Tablo 12: Demografik ve MS klinik özelliklerinin Bazal NFL ile ilşkisi 33
Tablo 13: Okrelizumab öncesi ölçülen NFL konsantrasyonu ile İlaç verilene kadar geçen süre arasındaki negatif korelasyon 34
Tablo 14:MR bulguları ve Hastalık aktivitesi ile Bazal NFL konsantrasyonu arasındaki ilişki 35
Tablo 15: Okrelizumabın NFL konsantrasyonu ve diğer klinik bulgulara etkisi 36
Tablo 16:Okrelizumabın muayene bulgularına etkisi 39
Tablo 17: Okrelizumab sonrası Takipte Atak Durumu 40
Tablo 18: Okrelizumab sonrası Takipte MR bulguları 41
Tablo 22: Okrelizumab Tedavisinin Sonlandırılması 41
Tablo 19: Birinci yıl NEDA-3 42
Tablo 20: İkinci yıl NEDA-3 43
Tablo 21:Üçüncü yıl NEDA-3 43
Tablo 23: Okrelizumab Tedavisinin Kesilen hastaların NFL değişim oranı ve zamanı 44
Tablo 24: Okrelizumab Sonrası Nfl konsantrasyonundaki Değişim ile NEDA-3 Sağlama Arasındaki ilişki 45
Tablo 5 :Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) 66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Genetik yatkınlığı olan kişilerde MS gelişimine katkıda bulunan çevresel faktörler 3

Şekil 2: KİS hastalık aktivitesi 8

Şekil 3: RRMS Hastalık Aktivitesi 8

Şekil 4:SPMS Hastalık aktivitesi 9

Şekil 5: PPMS Hastalık aktivitesi 10

Şekil 6: Tekrarlayan MS formları için hastalık modifiye edici tedavilerin yeni sınıflandırması. 25

Şekil 7: (a) RRMS'de NEDA'nın hedefine yönelik tedavi algoritması; (b) Tedavi hedefi ve tedavi algoritmasına farklı yaklaşımlar 26

Şekil 8: Bazal MR'da yeni T2 FLAİR veya kontrastlı lezyonun varlığı ile Okrelizumab öncesi NFL arasındaki ilişki 35

Şekil 9: Okrelizumabın NFL konsantrasyonu ve klinik bulgulara etkisi 38

Şekil 10: Takip süresince NFL konsantrasyonu %10 azalan hastalar ile NFL konsantrasyonu değişmeyen veya aynı kalan hastaların NEDA-3 sağlama durumu 46

ÖZET

Amaç:

Gelecekte nörolojik sakatlık geliştirme riski yüksek olan yetersiz tedavi alan MS hastalarının doğru bir şekilde belirlenmesi giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; MS hastalarında Okrelizumab tedavisinin nörofilament hafif zincir (NFL) konsantrasyonları üzerindeki etkisini ve NFLin hastalığın kötüleşmesi için prognostik potansiyalini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Ocak - Nisan 2020 tarihleri arasında MS polikliniğinde takipli ve Okrelizumab tedavisi başlanması planlanmış hastalardan çalışmaya katılmak için onam verenlerden tedavi öncesi ve tedaviden 1 yıl sonra lomber ponksiyon yapılarak BOS'ta NfL seviyesi İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Tüm hastalarının rutin poliklinik takibi sırasında EDSS puanı, dokuz delikli test ölçümleri ve 25 adım yürüme testi gibi muayene bulguları ve radyolojik görüntüleme verileri kaydedildi.

Bulgular:

Çalışmamıza 26'sı kadın 9'u erkek olmak üzere toplam 35 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması 44.37±10.20'dur. Okrelizumab alan hastaların 26'si RRMS (%74,3), 9'u RPMS (%25,7) MS klinik tipine sahiptir. Onsekiz hastanın okrelizumab tedavisinden 1 yıl sonra ölçülen YAS, MSSS ve NFL konsantrasyonu ilaç öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir. Okrelizumab verildikten 1 yıl sonra ölçülen medyan NFL konsantrasyonu tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında %39 düşüş göstermiştir. Hastaların uzunlamasına takibi süresince %65'inin NEDA-3'ü sağladığı görülürken 10 hastada tedavi sonlandırılarak başka bir ilaca geçilmiştir. Bazal NFL ile hasta yaşı arasında ilişki bulunmazken hastaların Okrelizumab öncesi geçirilen atak ile Okrelizumab alana kadar geçen süre arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca bazal NfL düzeyleri bazal kranial veya spinal MRda yeni kontrastlı veya yeni T2 FLAİR lezyonları olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç:

Gerçek yaşam verilerimize göre Okrelizumab tedavisinin bazı hastalarda başarısız olmasının sebebi hasta kohortumuzda yüksek bazal EDSS puanına sahip ileri evre ve daha yaşlı hastalarımızın bulunması olabilir. Ayrıca covid-19 pandemisi nedeniyle bazı hastaların Okrelizumab tedavisinin idame dozlarında gecikme yaşanmıştır. Buna rağmen tedavi sonrası bakılan BOSta NFL düzeylerinin normalleştiğini eşzamanlı olarak göstermemiz kesinlikle ilgi çekicidir. Klinik semptomlar olsun ya da olmasın, yükselen NF-L seviyeleri MRG taraması için bir tetikleyici görevi görebilir.

Anahtar kelimeler: MS, Neurofilament hafif zincir, Okrelizumab

ABSTRACT

Objective:

Identifying individuals with multiple sclerosis (MS) who are at a high risk of developing neurological disability and receiving inadequate treatment has become increasingly important. The aim of this study is to investigate the effect of Okrelizumab treatment on neurofilament light chain (NfL) concentrations in MS patients and explore the prognostic potential of NfL for disease progression.

Methods:

Between January and April 2020, patients under follow-up in the MS clinic who provided consent to participate in the study and were scheduled to start Okrelizumab treatment underwent lumbar puncture for cerebrospinal fluid (CSF) NfL level assessment using the ELISA method at Istanbul University Aziz Sancar Experimental Medicine Research Institute before and one year after treatment initiation. During routine clinic visits, examination findings such as Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, nine-hole peg test measurements, and the 25-foot walking test, as well as radiological imaging data, were recorded for all patients.

Results:

A total of 35 patients, including 26 females and 9 males, with a mean age of 44.37±10.20, were included in the study. Among the patients receiving Okrelizumab,

26 had relapsing-remitting MS (RRMS) (74.3%), and 9 had remitting progressive MS (RPMS) (25.7%). Measurements of EDSS, Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), and NfL concentration taken one year after Okrelizumab treatment showed a significant decrease compared to pre-treatment values in 18 patients. The median NfL concentration measured one year after Okrelizumab treatment showed a 39% decrease compared to pre-treatment values. While 65% of patients achieved No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) during the longitudinal follow-up, 10 patients switched to another drug after discontinuing treatment.

Conclusion:

According to real-life data, the potential reasons for the failure of Okrelizumab treatment in some patients in our cohort may be the presence of proggresive stage and older patients with high baseline EDSS scores. Additionally, delays in the maintenance doses of Okrelizumab treatment occurred for some patients due to the COVID-19 pandemic. Nevertheless, demonstrating the normalization of NfL levels in CSF after treatment is undoubtedly intriguing. Elevated NfL levels, regardless of clinical symptoms, may serve as a trigger for MRI scans

Keywords: multiple sclerosis, neurofilament light chain, Okrelizumab

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), genç yaşta başlayan, ataklarla ve ilerleyici özürlülükle seyreden MSS'nin kronik immün aracılıklı hastalığıdır. Bu hastalıkta klinik seyir ve gidişat oldukça değişkendir. Bazı hastalarda hızlı geri dönüşebilen ataklarla seyredebildiği gibi hastalık başlangıcından sonraki aylar içinde ciddi sakatlık da gelişebilir. Fokal inflamasyon, kronik diffüz nöronal hasar ve onarımda yetersizlik kalıcı sakatlığın gelişimine katkıda bulunmaktadır(1). Halen MS'te hastalık progresyonu önlenemez ve progresyonun ne zaman gelişeceğinin tahmin edilmesi zordur (2). Öngörülemeyen seyir ve heterojen tedavi yanıtı nedeniyle hastalık aktivitesini yansıtabilen ve uzun dönem sonuçları tahmin edebilen biyobelirteçlere belirgin bir ihtiyaç vardır(3).

Orta ve ağır alt birimlerle birlikte, nörofilament hafif zincir (NfL), nöronal hücre iskeletinin yapısal destek proteinlerinden birini temsil eder ve aksonal hasarı takiben hücre dışı boşlukta salınır (2). Yapılan metanalizlerde gösterildiği üzere nöroaksonal hasar için aday bir biyolojik belirteç olan NfL, sağlıklı kontrollere kıyasla 30'dan fazla nörolojik hastalıkta beyin omurilik sıvısında (BOS) yükselir ve daha az oranda kana salınır (4).

Hem inflamatuar hem de nöroaksonal hasarı takiben MS hastalarının BOS ve serumuna NfL salındığı ve BOS'taki NfL seviyelerinin serum NfL seviyeleri, MR bulguları ve hastalık aktivitesinin klinik ölçümleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.(5–7). Ayrıca BOS NfL seviyelerinin MS'te tedavi yanıtının bir belirteci olduğu gösterilmiştir(8–12). Ancak literatürde okrelizumab ve NfL arasındaki ilişkinin araştırıldığı ve henüz sonuçlanmış faz 3 ilaç çalışmaları dışında bir çalışma bulunamamıştır(13).

Bu çalışmadaki amacımız; MS hastalarında okrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası NFL seviyesindeki değişim ile tedaviye yanıtlılık düzeyi olarak MR'da lezyon yükü, nörolojik muayene bulguları ve özürlülük skorlarındaki değişim arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. NfL Okrelizumab tedavisi sonrası nasıl bir değişiklik gösteriyor ve bu değişimler ile özürlülük gelişmesi veya önlenmesi arasında ilişki var mıdır? NfL hastalığın gidişatı hakkında fikir verebilir mi? sorusunun cevabı

aranmaktadır. Bu şekilde NfL'in tıpki MRG gibi hem hastalık aktivitesini izlemede hem de immün modülatör tedavilerin yanıtının değerlendirilmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceğinden yola çıkılarak okrelizumab tedavisinin NfL üzerinde etkisinin olup olmadığı araştırılacaktır. Bu sayede tedaviye direnç ve kötü prognoz özürlülüğe sebep olmadan erken dönemde tanınarak efektif tedavi rejimine geçilerek hastalık kontrol altında tutulabilir.

GENEL BİLGİLER

Multiple Skleroz

Multipl skleroz (MS), dünya çapında 2,5 milyondan fazla insanı etkileyen, merkezi sinir sisteminin kronik inflamatuar ve demiyelinizan bir hastalığıdır. MS genellikle 28 ila 31 yaşları arasında ortaya çıkar ve genç erişkinlerde travma dışında kalıcı sakatlığın en yaygın nedenidir (14).

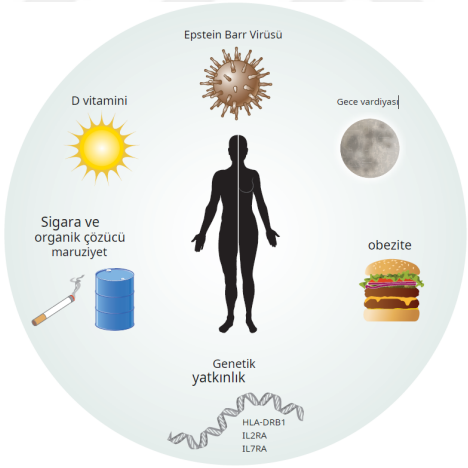
Epidemiyoloji

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, MS insidansı kadınlarda yaklaşık 2 kat daha yüksektir ve hamilelik sırasında hastalık aktivitesinde çarpıcı bir azalma gözlenir(15). Hastalığın görülme sıklığı 1/100.000 ile 200/100.000 arasında değişmektedir. Coğrafi enlem olarak ele alındığında kutuplar dışında; ekvatordan uzaklaşıldıkça prevalansın orantılı olarak arttığı, ılıman ve soğuk iklim kuşağında hastalığın daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları tespit edilmiştir (16). Ülkemiz MS açısından yüksek-orta risk grubunda olup prevalans her 100.000 nüfusta 41.1 ila 101.4 arasında bir yaygınlık bildirilmiştir(17).

MS'in genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir(18). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, MS yatkınlığıyla bağlantılı 200'den fazla gen varyantı tanımlamıştır (19). En güçlü risk, majör histo-kompatibilite kompleksi (MHC) alelleri ile bulunmuştur ve HLA-DRB1 loküsü, MS'de en büyük risk alelidir (18). Risk alellerinin çoğunluğunun immün yanıtla ilişkili olması, MS patolojisinde immün yanıtın önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Bununla birlikte, genetik MS'in açıklanabilir riskinin yalnızca %30'unu oluşturmaktadır (20).

Epidemiyolojik çalışmalar, MS hastalarının birinci derece akrabalarında, genel popülasyonun tahmini %0,1'ine kıyasla, %2-4 oranında MS geliştirme riski olduğunu göstermiştir (21). Araştırmalar, bir monozigotik ikizde MS varsa, diğerinde MS gelişme riskinin yalnızca %25 olduğunu göstermiştir. Çift yumurta ikizlerinde ise bu risk %5'e kadar düşmektedir (22). Güneş ışığına maruz kalmadaki mevsimsel değişiklikleri yansıtabilen coğrafi enlem (daha ılıman iklimlerde daha yüksek bir insidans ile), düşük D vitamini seviyeleri, obezite, organik çözücülere maruz kalma, sigara içme ve enfeksiyon özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi çevresel risk faktörlerinin hepsinin hastalık insidansını ve/veya prevalansını etkilediği gösterilmiştir(23).

Spesifik tetikleyiciler hala net olmamakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar, MS'in belirli çevresel faktörlerden etkilenen genetik olarak yatkın bireylerde geliştiğini göstermektedir(Şekil 1 (18).



Şekil 1:Genetik yatkınlığı olan kişilerde MS gelişimine katkıda bulunan çevresel faktörler(18)

İmmunopatogenez

Multipl skleroz tarihsel olarak organa özgü T hücresi aracılı otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, B hücresi hedefli tedavilerin başarısı, standart T hücresi otoimmün dogmasına meydan okumaktadır (20).

MS geleneksel olarak iki aşamalı bir hastalık olarak görülür. Relapsing Remiting MS (RRMS)'de hastalıktan sorumlu erken inflamasyon, progresif MS'de mikroglial hücrelerin aktifleşmesiyle oluşan gecikmiş nörodejeneratif kompartman gözlenir (24,25)

Biyopsi ve otopsi sonucunda elde edilen temel bilgilere göre; MS ataklarının patolojik süreci şu şekilde gerçekleşmektedir: Kan beyin bariyerinin (KBB) proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisiyle yıkılarak bozulması, fokal inflamasyon, aktive lökositlerin, makrofajların, T ve B lenfositlerin transendotelyal migrasyonuna yol açar. Artan inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif hücre göçü, astroglioz ve aksonal transseksiyon ile nöroaksonal dejenerasyon meydana gelmektedir(26)

MS plakları veya lezyonları, ağırlıklı olarak beynin beyaz maddesini, omuriliği ve optik sinirleri etkileyen, ancak aynı zamanda subpial bölgeler dahil olmak üzere serebral korteksi de içerebilen değişken enflamasyon ve aksonal kayıpla ilişkili odaksal demiyelinizasyon alanlarıdır(27).

MS'in karakteristik patolojik özelliği demiyelinizan plaklara yol açan perivenüler inflamatuar lezyonlardır(28). Enflamatuar infiltratlar, çok daha düşük sayılarda olmakla birlikte B-hücreleri ve plazma hücreleri ile MHC sınıf I kontrollü CD8+ T-hücrelerinin baskın olduğu T-lenfositleri içerir(29). Enflamasyonun bir sonucu olarak oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon meydana gelir.

Plaklara ek olarak gri madde lezyonları ve hasarlanmış fakat normal görünümlü beyaz cevher ve normal görünümlü gri cevher olarak adlandırılan diffüz hasar beyin dokusunda biriken özürlülükte etkilidir(30). MRG'de her ikisi de ilerleyici beyin hacmi kaybıyla ilişkilidir. Biyopsi ile kanıtlanmış erken MS vakalarının %38'inde inflamatuar kortikal demiyelinizasyon bulunmuştur(31).

Dendiritik hücrelerin hasarı ve demiyelinizasyon hastalığın patalojisinde karakteristikken; aksonlar ve nöron gövdesi ise hastalığın erken evrelerinde nispeten korunur; ancak hastalık ilerledikçe geri dönüşümsüz aksonal hasar gelişir(32).

MS plakları ayrıca histolojik olarak aktif, kronik ve remiyelinli olarak sınıflandırılabilir:

Aktif plaklar:

RRMS'de yaygındır ve miyelin yıkımı (nispi aksonal koruma ile), makrofaj infiltrasyonu, reaktif astrositler ve yoğun lenfositik perivasküler ve parankimal inflamasyon ile karakterize edilir(33).

Kronik veya inaktif plaklar:

Progresif MS'de daha sık görülür ve lezyonların mikroglia ve makrofajlar ile çevrelenmiş inaktif bir lezyon çekirdeğine sahip olma eğilimindedir. Genellikle belirgin aksonal deplesyon, oligodendrosit kaybı ve aktif inflamasyonun görece yokluğu ve daha yaygın demiyelinizasyon ile ilişkilidir(34)

Remiyelinli plaklar:

Aktif plakların içinde veya daha sıklıkla kenarlarında görülür ve ince miyelinli aksonlar ve sıklıkla artan sayıda oligodendrosit öncü hücre içerir. Remiyelinizasyon tüm hastalık evrelerinde, en yaygın olarak da progresif hastalıkta görülür ((27) .Sekonder progresif MS'li hastalarda, daha yüksek düzeyde demiyelinizasyon, PPMS'de servikal omurilikte normal görünen beyaz cevherde aksonal yoğunlukta azalma vardır (32). "Gölge plaklar" daha yaygın ancak yine de tam olmayan remiyelinizasyon gösteren ve RRMS hastalarda görülen lezyonlardır(35).

B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin oranı progresif MS'de daha yüksek olmasına rağmen hem progresif hem de RRMS'deki inflamatuar infiltratın bileşimi benzerdir. T-hücreleri ve B-hücrelerinin sitokin profili veya aktivasyon aşamasının klinik hastalık tipleri arasında farklılık gösterip göstermediği belirsizliğini koruyor(20).

MS alt tipleri arasında tek bir karakteristik histolojik fark yoktur, bunun yerine belirli özellikleri gösteren alanların oranında bir fark vardır. Böylece, MS'in üç klinik formu tanımlanırken, patolojik değişiklikler bir süreklilik oluşturur. Bu, hastaların yıllar içinde RRMS'den sekonder progresif MS'e kademeli evrilmesi ile uyumludur(36).

Klinik Özellikler

MS klinik seyrinin daha iyi anlaşılmasına ve MRG'nin giderek artan önemine dayanarak Uluslararası Multipl Skleroz Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi 2013 revizyonunda yerleşik MS fenotiplerine hastalık aktivitesi ve ilerlemenin eklenmesi önerildi(37).

Hastalık aktivitesi, klinik atak veya yeni MRG aktivitesi (kontrast tutan lezyonların veya yeni/büyüyen T2 lezyonlarının varlığı) olarak tanımlanır. Hastalığın ilerlemesi ise klinik gidişte tam düzelme olmaksızın sürekli bir kötüleşme olarak tanımlanmıştır. İmmünolojik biyobelirteçlerin olmaması nedeniyle hastalığın ilerlemesi, MRG'de T1 görüntülemede T1-hipointens lezyonların sayısı ve beyin hacminin

izlenmesi ile veya hastadan alınan öykü ve Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) gibi objektif bulgular birleştirilerek yalnızca klinik temelde belirlenir (Tablo1(38)

Komite,hem RRMS hem de progresif MS hastalarında klinik muayeneyi kullanarak hastalık aktivitesinin yıllık olarak değerlendirilmesini önerdi. Atak geçiren hastalarda MRG aktivitesinin yıllık değerlendirmesi tatmin edici bulundu, ancak ilerleyici hastalarda uygun MRG sıklığı konusunda fikir birliğine varılamadı(39)

Tablo 1: MS hastalık tipindeki değişiklikler:

1996	
Hastalık seyri tanımları	**2013 Hastalık seyri tanımları**
Yok	**Yeni seyir eklendi (KİS):**MSS'de ek aktivite oluşursa MS'e dönüşebilecek ilk enflamatuar demiyelinizasyon epizodunu ifade eder.
RRMS – tam veya kısmi iyileşme ile nörolojik işlevsellikte akut kötüleşme dönemleri ve hastalıkta belirgin bir ilerleme yok	**RRMS**—tamamen veya kısmi iyileşme ve belirgin hastalık ilerlemesi olmadan nörolojik işlevsellikte akut kötüleşme dönemleri (yeni semptomlar veya mevcut semptomların kötüleşmesi); **Aktif**—belirli bir süre boyunca MRG'de yeni atakların, yeni kontrast tutan lezyonların ve/veya yeni veya genişleyen T2 lezyonlarının kanıtlarını gösteriyor **Aktif değil**—hastalık aktivitesine dair hiçbir kanıt göstermiyor **Kötüleşme**—bir atağı takiben belirli bir zaman diliminde doğrulanan artan özürlülük olarak tanımlanır **Stabil**—bir atağı izleyen belirli bir süre boyunca özürlülüğün arttığına dair hiçbir kanıt tanımlanmaz
Primer progresif MS (PPMS) - herhangi bir belirgin atak veya remisyon olmadan başından itibaren sürekli olarak kötüleşen nörolojik fonksiyon	**PPMS**—semptomların başlangıcından itibaren, başlangıç atak veya remisyonlar olmadan sürekli olarak kötüleşen nörolojik fonksiyon; PPMS ayrıca şu şekilde karakterize edilebilir: **Aktif**—belirli bir süre boyunca MRG'de yeni atakların, yeni kontrast tutan lezyonların ve/veya yeni veya genişleyen T2 lezyonlarının kanıtlarını gösteriyor **Aktif değil**—hastalık aktivitesine dair hiçbir kanıt göstermiyor **İlerlemeli**— belirli bir süre içinde, ataklar olsun veya olmasın hastalığın kötüleştiğine dair objektif bir ölçüm kanıtı olması, **İlerleme yok**— belirli bir süre içinde hastalığın kötüleştiğine dair objektif kanıt yok

1996	
Hastalık seyri tanımları	**2013 Hastalık seyri tanımları**
	SPMS—başlangıçtaki atağın düzelme seyrini takiben, hastalık ataklarla birlikte veya atak olmadan daha istikrarlı bir şekilde kötüleşir.
Sekonder progresif MS (SPMS) - progresif, ataklı veya ataksız	**Aktif**—belirli bir süre boyunca MRG'de yeni atakların, yeni kontrast tutan lezyonların ve/veya yeni veya genişleyen T2 lezyonlarının kanıtlarını gösteriyor **Aktif değil**—hastalık aktivitesine dair hiçbir kanıt göstermiyor	**İlerlemeli**— belirli bir süre içinde, ataklar olsun veya olmasın hastalığın kötüleştiğine dair objektif bir ölçüm kanıtı olması, **İlerleme yok**— belirli bir süre içinde hastalığın kötüleştiğine dair objektif kanıt yok
Progresif ataklı MS (PRMS) - en başından beri sürekli olarak kötüleşen nörolojik fonksiyonlara ara ara ataklar eşlik eder.	**Elenen seyir**: **PRMS—** daha önce progresif ataklı MS teşhisi konan bireyler artık primer progresif MS(PPMS) olarak kabul edilecektir: **aktif** (ataklar veya yeni MRI lezyonları sırasında) veya **aktif değil**	

Klinik İzole Sendrom (KİS):

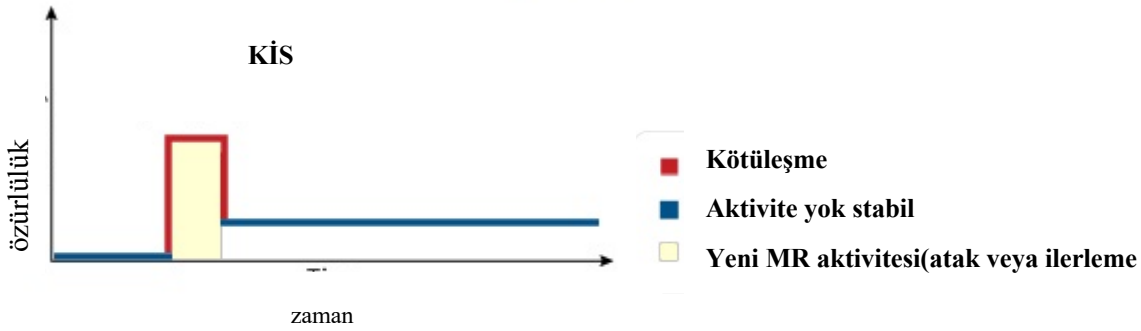
KİS terimi, demiyelinizan MSS hastalığını yüksek oranda düşündüren, ancak henüz MS tanısı için zamanda yayılım olmayan ilk klinik olayı tanımlar. Genellikle saatler ila günler içinde subakut olarak gelişen, birkaç hafta süren bir platoya ulaşıp ardından kademeli olarak iyileşen lezyonların konumuna bağlı olarak mono- veya polisemptomatik nörolojik bozukluktur. En sık görülen tablolar optik nörit, beyin sapı ve omurilik sendromlarıdır; bununla birlikte, baskın pariyetal lob sendromları gibi kortikal sunumlar dahil olmak üzere daha nadir sunumlar mevcuttur. Diğer MS atakları gibi atağın en az 24 saat sürmesi beklenir ve ateş veya enfeksiyon olmadan gerçekleşir(20).

T2 beyaz cevher lezyonlarının varlığı ile yüksek IgG indeksi veya OKB varlığı olarak tanımlanan anormal BOS profili, KİS'den MS'e dönüşüm riskinin klinik uygulamada en sık kullanılan iki belirleyicisidir (37).

Anormal BOS profilinin varlığı, normal beyin MRG'si olan KİS hastalarda MS dönüşümü riskini %4'ten %23'e çıkarır(40).

KİS hastalarının %50-70'inde ilk beyin MRG'sinde asemptomatik ve demiyelinizan lezyonlar izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 20 yıl kadar takip süresinde

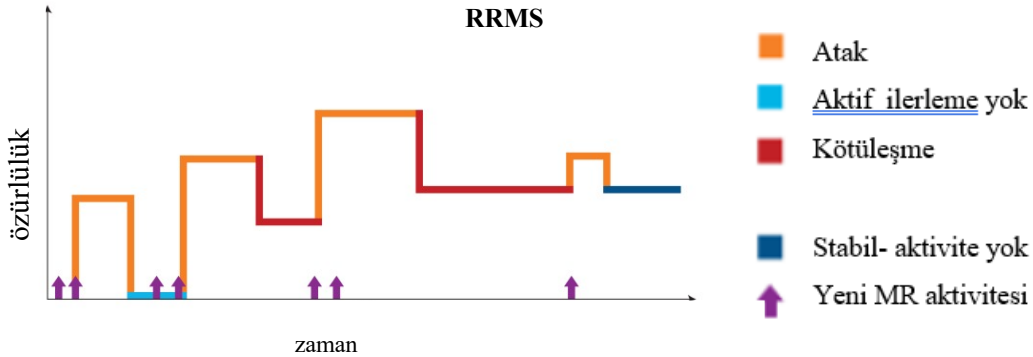
MRG bulguları olan hastaların lezyon sayıları ile ilişkili olarak %80'e varan MS'e dönüşüm oranı olduğu gösterildi (41–43)



Şekil 2: KİS hastalık aktivitesi

Relapsing Remiting MS:

MS hastalarının yaklaşık %85'inde bulunan en yaygın MS fenotipi olan RRMS, birbirini izleyen nörolojik işlev bozukluğu dönemleriyle (relapslar) ve yeni nörolojik semptomların olmadığı göreceli stabil klinik dönemlerle(remisyonlar) karakterize edilir(Şekil 3). Atak sıklığı hastadan hastaya değişmekle birlikte genellikle yılda 1,5'u geçmez. Ataklardan sonra klinik iyileşme genellikle erken MS'de görünür; ancak çoğu atak, arkasında bir miktar hasar bırakır. Örneğin, akut optik nöriti takiben kaba görme keskinliği düzelebilir ancak renkli görme, kontrast duyarlılığı ve derinlik algısı anormallikler devam eder. Nöronal rezerv kaybolduğunda, ataklar tam olarak düzelemez ve kalıcı sakatlığa yol açan nörolojik bozukluklar artar (20).

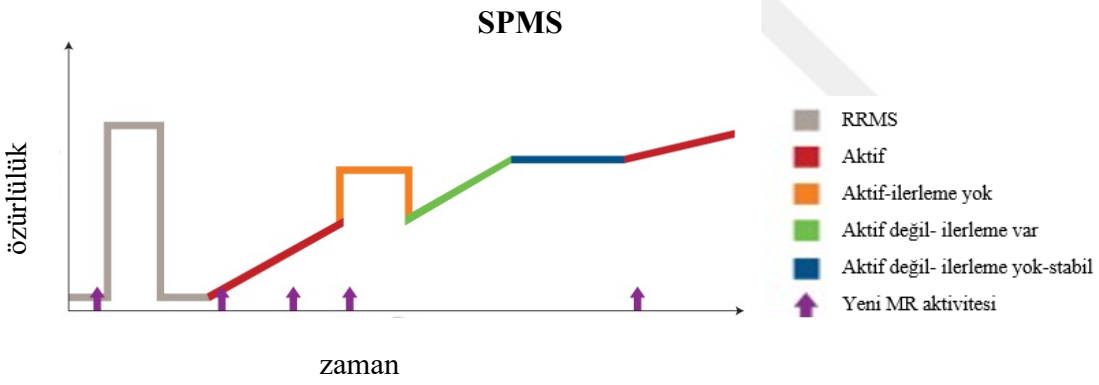


Şekil 3: RRMS Hastalık Aktivitesi (37)

Sekonder Progresif MS:

Sekonder progresif MS tipik olarak RRMS hastalarının yaklaşık %50'sinde hastalık başlangıcından 10-15 yıl sonra gelişir ve ataklardan bağımsız yavaş progresyonun görüldüğü bir klinik tablodur. Hastalık türleri arasında belirgin bir geçiş yoktur; daha ziyade, ataklar, progresyonun baskın hale gelmesinden önce, sessiz bir ilerlemenin arka planında meydana gelir. Teşhis çoğunlukla geriye dönük olarak, gerçek ilerlemenin başlamasından yıllar sonra konur. SPMS'ye dönüşümün birkaç öngörücüsü tanımlanmıştır. RRMS başlangıcındaki daha yüksek yaş, erkek cinsiyet, omurilik semptomları ve tam olmayan atak iyileşmesi SPMS'e ilerleme süresini kısalttığı gösterilmiştir(44).

Fenotipik olarak, SPMS'nin seyri tekdüze değildir. Olası üst üste binen atak aktivitesi ile birlikte progresyon dönemlerinden ve aynı zamanda nispeten istikrarlı özürlülükte artıştan oluşur.(Şekil 4)

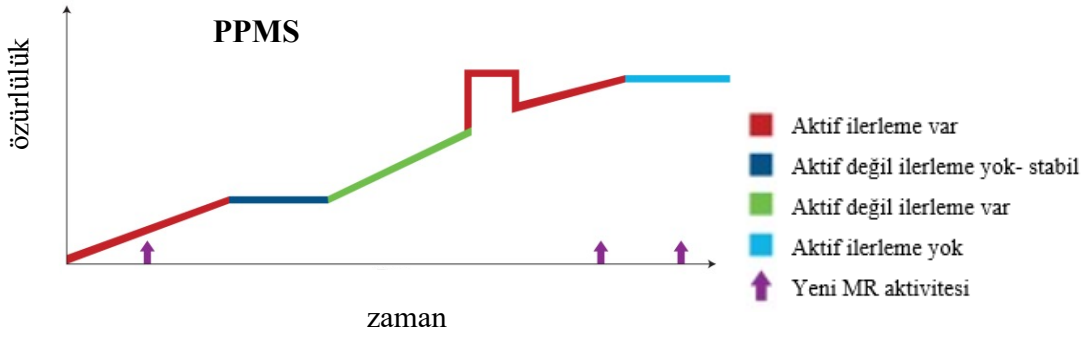


Şekil 4:SPMS Hastalık aktivitesi(37)

Primer Progresif MS:

Hastaların yaklaşık %10-20'si, başlangıçtaki atak ve remisyon fazının olmaması ve aylar ve yıllar boyunca yavaş ilerleyen sinsi başlangıçlı ve progresif seyirli MS tipidir(45,46). (Şekil 5 (37)En yaygın sunum, omurilikte atrofi ve miyelopatiye sekonder ilerleyici bir spastik paraparezidir, ancak duyusal ataksi, serebellar ataksi ve bilişsel bozukluk ve görme bozuklukları iyi tanımlanmış PPMS varyantlarıdır. RRMS'ten farklı olarak tedavi yanıtı oldukça düşüktür ve verilen tedaviler hastalığın gidişatını yavaşlatmakta yetersiz kalır.

Anti CD-20 monoklonal antikoru olan ocrelizumab 2018 yılından itibaren PPMS tedavide kullanılmaya başlanmıştır



Şekil 5: PPMS Hastalık aktivitesi(37)

Relapsing Progresif MS:

MS hastalarının %5-28'inde görülür. Hastalığın tanısının konulmasından itibaren PPMS' e benzer şekilde progresif olarak kötüleşme görülürken üzerine binen ataklar görülür. Ataklar tam olarak düzelmez, araları sık değildir ve ataklar arasında da progresyon mevcuttur (47).

Tanı

MS tanısı öncelikle klinik olarak konulur, bu sebeple öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Klinik öykü, merkezi sinir sisteminde inflamatuar bir demiyelinizasyonun semptomları ve evrimi ile önceki atakların olasılığını spesifik olarak sorgulamalıdır. MS'e özgü klinik bulgular bulunmamakla birlikte, bazıları oldukça karakteristiktir (tablo 2 (48).

Tablo 2: MS’de görülen tipik ve atipik klinik özellikler(48)

Multiple Skleroz özgü klinik özellikler
Atak ve remisyonlar
15 ila 50 yaşları arasında başlangıç
Optik nörit
Lhermitte bulgusu
İnternükleer oftalmopleji
Yorgunluk
Isı duyarlılığı
Multipl skleroz için atipik özellikler
İstikrarlı progresyon
10 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlangıç
Afazi, apraksi, aleksi veya ihmal gibi kortikal bozukluklar
Rijidite veya sürekli distoni
Konvülsiyonlar
Erken demans
Dakikalar içinde gelişen defisit

MRG MS'in klinik teşhisini desteklemek için tercih edilen testtir ve tüm hastalarda en azından beyin ve omuriliğin kontrastsız ve kontrastlı görüntüleme olmalıdır (49). Optik sinir MRG'si, KİS hastalarda ve atipik klinik özelliklere sahip hastalarda tanı için ve nöromiyelit optika spektrum bozuklukları (NMOSD) veya miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor ilişkili hastalık (MOGAD) gibi alternatif tanıların dışlanması için yararlı olabilir(50).

Multipl skleroz tanısının temel gereksinimi, merkezi sinir sistemi lezyonunun zaman ve mekanda yayılımının gösterilmesidir. McDonald kriterlerine göre MS tanısını doğrulamak için klinik ve MRG kanıtları yetersiz olan tipik prezentasyona sahip

hastalar için, beyin omurilik sıvısına özgü oligoklonal bantlar için lomber ponksiyon, görsel uyarılmış potansiyeller tanıyı desteklemek için kullanılabilir(51)

Tablo 3: 2017 Revize McDonald Kriterleri(51):

Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)		
Atak	**Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı**	**MS tanısı için gerekli ek veri**
≥2 atak	≥2	Yok[a]
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak[b]	Yok[a]
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG[c] ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG[d] ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB[e] varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümante edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c : MRG"de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2"sinde ≥1 lezyon olması.

d : MRG"de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG"de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG"sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Ayırıcı Tanı:

MS'in ayırıcı tanısı, bir dizi enflamatuar, vasküler, enfeksiyöz, genetik, granülomatöz ve diğer demiyelizan bozuklukları içerir. Atipik prezentasyonları, monofazik atakları, progresif hastalığı, spesifik MRG bulguları olmayan yaşı küçük ya da yaşlı olan hastalarda tanısal güçlükler ortaya çıkar(52,53)(Tablo4).

Tablo 4:MS'de atipik veya kırmızı bayraklı sunumlar(54)

Atipik veya kırmızı bayraklı sunumlar	**Tanı**
Genel	
Dakikalar içinde gelişen açık	iskemik inme; nöbet
Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, alopesi ve sinovit	enfeksiyon; sistemik vaskülit; SLE
Livedo reticularis, erken trimester düşükleri ve trombotik olaylar	Antifosfolipid sendromu
Baş ağrısı veya meningismus	ADEM, serebral venöz tromboz; kronik menenjit; lenfoma; glioma; vaskülit; SLE
Başlangıçtan itibaren kademeli olarak ilerleyen seyir	HTLV1; adrenomiyelonöropati; adrenolökodistrofi; metakromatik lökodistrofi; B12 vitamini eksikliği
20 yaşından önce başlar	Mitokondriyal ensefalomiyopati; lökodistrofi; Friedrich ataksi
50 yaşından sonra başlar	serebral enfarktüs; serebral amiloid anjiyopati; lenfoma
Supratentoryal	
Ensefalopati	ADEM; PRESS; MOG-EM; enfeksiyöz/otoimmün ensefalit
Hemianopsi ve kortikal körlük	iskemik inme; PRESS; neoplazm; PML
Sinsi kognitif kayıp	Nörodejeneratif bozukluklar; genetik lökoensefalopati ve lökodistrofi
Nöbetler	Whipple hastalığı; vaskülit; metastazlar
kraniyal sinirler	
Progresif optik nörit	neoplazm; nörosarkoidoz; LHON
İrtifa açığı ve monoküler körlük	iskemik optik nöropati
Klinik olarak şiddetli veya eş zamanlı bilateral optik nörit	NMOSD; MOG-EM
Nöroretinit ve üveit	NMOSD
Çoklu kranial nöropatiler veya poliradikülopati	Kronik menenjit; nörosarkoidoz ve tüberküloz dahil; Lyme hastalığı

Beyin sapı	
Sinsice ilerleyen beyin sapı semptomları, özellikle MRG'de kalıcı artış ile Kontrolsüz mide bulantısı ve kusma veya inatçı hıçkırıklar	nörosarkoidoz; histiyositoz; Behçet sendromu; Whipple hastalığı; tüberküloz; CLIPPERS NMOSD; MOG-EM
Serebellum	
İlerleyen serebellar semptomlar	Spinoserebellar ataksi; otoimmün/paraneoplastik sendromlar
Omurilik	
Ön spinal sendrom	iskemi
transvers miyelit	NMOSD; idiyopatik miyelit; ADEM
radikülit	enfeksiyon; nörosarkoidoz; karsinomatoz/lenfomatozis
Progresif spastik paralizi	HTLV-1; HIV; kobalamin eksikliği; PLS; servikal spondilotik miyelopati; dAVF; adrenomiyelonöropati; ilerleyici soliter skleroz
Longitudinal ekstensive spinal lezyon	NMOSD; MOG-EM

SLE: sistemik lupus eritematozus; ADEM: akut yayılmış ensefalomiyelit; HTLV-1: insan T-lenfotropik virüs tip 1; PRES: posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu; MOG-EM: miyelin oligodendrosit glikoprotein immünoglobulin G otoantikorla ilişkili ensefalomiyelit; PML: progresif multifokal lökoensefalopati; LHON: Leber kalıtsal optik atrofi; NMOSD: nöromiyelit optika spektrum bozukluğu; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; CLIPPERS: steroidlere yanıt veren pons perivasküler artışı ile kronik lenfositik inflamasyon; PLS: birincil lateral skleroz; dAVF: dural arteriovenöz fistül

Hastalık şiddeti

MS'in neden olduğu özürlülüğün kişi üzerindeki etkisi belirti ve semptomların şiddeti, atak sıklığı, kötüleşme oranı ve kalıcı sakatlık dahil olmak üzere bir dizi ölçüme göre değişir. MS'te muhtemelen en önemli sorun, hastalığın ilerleyişinin kontrol altına alınamayarak progresyonun gelişmesidir(55).

MS'de engelliliğin ölçülmesinde en sık Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) kullanılmaktadır. EDSS'de 10 puan MS'e bağlı ölümü, 0 puan ise normal nörolojik muayeneyi temsil eder. EDSS, genellikle ek önlemlerle klinik deneylerde evrensel olarak kullanılır, ancak bir takım ciddi sınırlamaları vardır. Puanlamada puanlayıcılar arası farklılıklar yaygındır. 4 ve daha yüksek EDSS puanları neredeyse tamamen yürüme yeteneğine bağlıdır. Bilişsel bozukluğun gelişimi, görme kaybı veya el zayıflığı gibi sorunlar puanlanırken nispeten fark edilmeden geçebilir. Ek olarak, ölçek doğrusal değildir ve EDSS puanındaki tüm artışların hastanın yaşamı üzerinde eşit

bir etkisi yoktur. Örnek olarak, EDSS'de bir puanlık bir artış, hastanın yalnızca muayene eden doktor tarafından görülebilen bir belirti geliştirdiği gibi hastanın değnek ile yürüyebilirken tekerlekli sandalyeye geçtiği anlamına gelebilir.(56)EDSS örneği tablo 5'te Ekler kısmında yer almaktadır.

Prognoz

Hastalık şiddeti günler ya da haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan tesadüfen yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır(57).

Hastalık spektrumunun en uç noktalarında, MS'in "benign" ve "malign" formları vardır.

Benign MS: Benign MS, hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra hastanın tüm nörolojik sistemlerinde tamamen işlevsel kaldığı EDSS skorları ≤ 3 olan, MRG de düşük lezyon yükünün saptandığı hastalığı ifade eder; her zaman retrospektif bir tanıdır. Bening MS'in kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, bu kişilerin çoğu ya hiç tıbbi yardıma başvurmaz ya da ilk olaydan sonra takipte kaybolur(58).

Agresif MS: Agresif MS veya malign MS, hastalığın başlamasından nispeten kısa bir süre sonra birden çok nörolojik sistemde ileri düzey özürlülüğe yol açan, hızla ilerleyen bir hastalığı ifade eder. Agresif MS'i genellikle semptomların başlamasından sonraki beş yıl içinde ambulasyon için yardıma duyulan ihtiyaç (yani EDSS skoru ≥6) ile tanımlanır. 4000'den fazla MS hastasının yer aldığı popülasyona dayalı bir çalışmada hastaların %6'sında agresif bir seyir saptanmıştır. Agresif MS için öngörücüler ise başlangıçta ileri yaş, ilerleyici bir hastalık seyri, ilk yıl içinde daha fazla sakatlık ve başlangıçtan sonraki ilk yılda piramidal belirtiler olarak gösterildi(59).

Prognostik Faktörler:

MS'te hastalığın seyrini niteleyen veya atakları tahmin edebilen olası prognostik göstergeler tanımlanmıştır. Ancak, hiçbiri güvenilir olarak saptanmamıştır(60).

Novartis-Oxford multipl skleroz (NO.MS) randomize gözlemsel klinik deneyi, 15 yıla kadar takibi olan 27.000'den fazla hastadan alınan yaklaşık 200.000 Genişletilmiş Sakatlık Durum Ölçeği (EDSS) analizi, sakatlığın artmasına yol açan iki ana mekanizmayı değerlendirdi(61):

Atakla ilişkili kötüleşme (RAW):

Bir atağın başlangıcından itibaren 90 gün içinde başlayarak üç ila altı ay içinde kötüleşen doğrulanmış sakatlık, bir atak sonrası kısmi iyileşme olarak tanımlanır

Atak aktivitesinden bağımsız ilerleme (PIRA):

Önceden atak olmaksızın veya son atağın başlangıcından 90 gün sonra başlayan, üç ila altı ay içinde kötüleşen doğrulanmış sakatlık olarak tanımlanır.

Çalışma, RAW'ın öncelikle MS'in erken evrelerinde özürlülük ilerlemesine katkıda bulunduğunu ve pediatrik başlangıçlı MS'de kötüleşmenin ana itici gücü olduğunu bulmuştur. Ayrıca PIRA MS'in erken evrelerinde tüm klinik tiplerinde mevcut olup MS'in sonraki aşamalarında özürlülüğün ana itici gücü haline geldi. Biriken engellilik için ana risk faktörleri, önceden var olan engellilik ve ileri yaştı.

Nörodejenerasyon ve sessiz progresyon

Bazı veriler, MS'in ataklarla seyreden formlarında yeti yitiminin ilerlemesinin ana nedeninin tekrarlayan ataklar olduğunu öne sürmekle birlikte (62), sakatlığın ilerlemesinin ataklardan bağımsız olarak beyin ve omuriliğin klinik olarak sessiz nörodejenerasyonu nedeniyle meydana geldiğine dair kanıtlar da vardır(63–65). RRMS veya KİS olan 10 yıllık takip verileri olan 372 hastanın yer aldığı uzunlamasına prospektif bir kohort çalışmasında, atakların sakatlıkta geçici bir artışla ilişkilendirildi ancak doğrulanmış sakatlık ilerlemesi ile ilişkilendirilmedi(66). Bunun yerine, sakatlığın ilerlemesi, MRG ile ölçülen rölatif beyin hacmindeki düşüşlerle ilişkilidir, bu da beyin atrofisi ile altta yatan nörodejenerasyonun önemli bir mekanizma olduğunu düşündürür. Yazarlar, RRMSli birçok hastada biriken sinsi sakatlığı karakterize etmek için "sessiz ilerleme" terimini önerdiler.

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada, daha hızlı servikal omurilik atrofisi gelişmesi ile sessiz progresyon SPMS'e dönüşüm süresinin daha kısa olması ile ilişkilendirilmiştir(67). Bu bulgular, sekonder ilerleyici MS'nin, belirgin bir hastalık fazından ziyade, sessiz progresyonun geç tanınmasını temsil ettiğini düşündürmektedir.

Erken belirtiler

RRMS'i inceleyen 27 çalışmanın metaanalizinde, başlangıçta bağırsak ve/veya mesane semptomlarının olması ve ilk ataktan sonra tam iyileşme olmaması, birinci ve

ikinci atak arasındaki kısa aralık olması ve erken özürlülük birikimi kötü prognostik faktör olarak bulunmuş(68).

Progresif MS tiplerine sahip hastalarla ilgili bir çalışmada, monosemptomatik başlangıca kıyasla polisemptomatik başlangıç olan hastalarda, progresif hastalık gelişiminin daha kısa bir süre ile ilişkili olduğunu bulmuştur (69).

MRG belirteçleri

MS hastalığı aktivitesi ve patolojisinin ana MRG belirteçleri lezyon yükü ve serebral atrofidir (70,71). Lezyon yükü, geleneksel T2 ağırlıklı, FLAİR ve kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı MRG sekanslarında değerlendirilir. Gri ve beyaz maddeyi etkileyen beyin atrofisinin derecesi ve kara delik olarak adlandırılan T1 ağırlıklı MRG'de anormal hipointensiteli alanların varlığı, T1 ağırlıklı MRG dizileri kullanılarak ölçülebilir. Klinik pratikte rutin olarak değerlendirilmemesine rağmen, omurilik atrofisi de sakatlıkla ilişkilidir(72,73).

T2-ağırlıklı MRG taramasındaki lezyon yükü, bazı çalışmalarda artmış sakatlık riski ile ilişkilendirilirken bazılarında ilişkilendirilmemiştir (74). Bireysel hastalarda kraniyal MRG anormalliklerinin boyutu da klinik sakatlığın derecesi ile zorunlu olarak ilişkili değildir. Az sayıda lezyonu olan hastalar oldukça engelli olabilirken, diğerleri MRG ile tespit edilen büyük bir hastalık yüküne rağmen iyi işlev görebilir. Bu gözlem için birkaç olası açıklama vardır: bazı lezyonlar klinik olarak sessiz olan alanlarda meydana gelebilirken, diğerleri klinik olarak anlamlı alanları kapsayabilir ve belirli yetersizliklere neden olabilir (75); omurilik veya beyin sapındaki küçük lezyonlar, serebral lezyonların yokluğunda büyük sakatlığa neden olabilir; MRG, korteks, bazal gangliyonlar ve beyin sapındakiler gibi klinik olarak ilgili lezyonları gözden kaçırabilir veya hafife alabilir; ve MRG tarafından tespit edilen büyük plakların fonksiyonel bağıntıları olmayabilir, ancak nöral fonksiyonda bozulma olmaksızın artan doku suyunu yansıtır(55).

Optik koherens tomografi belirteçleri

Birkaç prospektif çalışmada, önceden optik koherens tomografi kullanılarak ölçülen peripapiller retinal sinir lifi tabakasının veya ganglion hücre tabakası artı iç pleksiform tabakanın incelmesi optik nörit geçiren MS hastalarında veya KİS'de engelliliğin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (76). Bu nedenle, incelme, optik nörite

bağlı fokal sinir hasarının bir yansımasından ziyade MS'e bağlı nörodejenerasyonun bir belirteci olabilir(77).

Hamilelik

MS ağırlıklı olarak kadınları etkiler ve en yüksek insidansı çocuk doğurma yıllarında görülür. Gebelik, MS relapslarına karşı koruyucu bir etkiye sahip gibi görünmektedir, ancak erken postpartum dönemde hastalığın alevlenme riski artmaktadır. Hamilelik sırasındaki koruyucu etki ile doğum sonrası erken dönemde artan risk birleştirildiğinde net etki, alevlenme riskinde artış olmamasıdır(78).

Demografi:

Biyolojik cinsiyetin MS aktivitesi ve ilerlemesindeki etkisine ilişkin veriler tutarsızdır, 5778 hasta ve 1844 hasta ile yapılan bir başka doğal öykü çalışmasında erkek cinsiyet, özürlülüğün daha hızlı ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir(79,80)

Birkaç çalışma, daha ileri yaşta (30 ila 35 yaş üstü) başvuran hastaların, daha genç yaşta teşhis edilenlere kıyasla daha hızlı sakatlık geliştirdiğini bulmuştur (81) . Bununla birlikte, daha genç hastalar hastalıkla yaşamak için daha uzun sürelere sahip olduklarından, daha erken yaşta sakatlık kilometre taşları (bastona veya yürüteç ihtiyacı gibi) geliştirmeleri muhtemeldir.

Nörofilament hafif zincir

Nörofilament hafif zincir (NFL), merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yapısal destek sağlayan nöronal ve aksonal hücre iskeleti proteinlerinin ana bileşenidir. Enflamatuar hastalıkların yanı sıra, nörodejeneratif, travmatik ve iskemik beyin hastalıklarında yüksek NfL bildirilmiştir(2,82,83). 30'dan fazla farklı nörolojik bozuklukta BOS NfL düzeylerinin karşılaştırılması, çoğu durumda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında artan düzeyler ortaya çıkardı(4). Bu nedenle yüksek NfL seviyeleri, altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak aksonal hasarın genel bir yansımasıdır(84).

Aksonal hasarda, NfL proteinleri yalnızca BOS bölmesine salınmaz, aynı zamanda düşük miktarlarda (~%2) periferik kana da salınır(85,86). Bununla birlikte, son derece hassas yeni analitik yöntemler (yani, tek molekül dizisi teknoloji, SIMOA,) nedeniyle, artık özel laboratuvarlar tarafından serum veya plazma numunelerinde tek basamaklı pikogram/mililitre aralığında minimum konsantrasyon saptanabilir(87). BOS ve serum NfL değerleri arasındaki korelasyonlar yüksektir(88).

MS’de tanısal bir biyobelirteç olarak NfL:

Tek başına NfL nöroaksonal hasar ve yüksek NfL düzeyleri olan MOGEM NMOSD gibi nöroinflamatuar hastalıklardan ayırt etmek için yetersizdir(89). ABD Savunma Bakanlığı Serum biyobankası prospektif uzunlamasına çalışmasında daha sonra multipl skleroz geliştiren ve teşhisten önceki yıllarda serum toplanmış olan hastalarda NFL seviyeleri, hastalık başlangıcından 6 yıl önce (aralık: 4-10 yıl) zaten yükseldiğini ve ilk klinik semptomlara yol açan yıllarda daha da artış gösterdiğini kanıtladı(90). Başka bir çalışmada RİS hastalarında, yükselmiş NfL seviyeleri, gelecekte KİS veya MS gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösterdi(91). KIS'li hastalarda yapılan birkaç çalışmada, BOSdaki (89–91) veya serumdaki (92,93) yüksek NfL değerleri, gelecekteki ataklardan bağımsız bir risk faktörü olarak NfL'nin katma değerini vurgulamaktadır. Bununla birlikte Multipl sklerozlu presemptomatik hastalardan yapılan çalışmalara göre, belirgin devam eden nörodejeneratif süreçlerle ilk klinik ataktan önce bu hastalığın uzun prodromal fazının altını çizmektedir.

Sekiz yüzden fazla MS hastasından oluşan bir kohortta, hastaların tanısal değerlendirmesinde NfL düzeylerinin 2017 McDonald kriterlerine ek bir parametre olarak dahil edilmesi, CIS ve RRMS hastalarının ayırt edilmesindeki duyarlılığı ve özgüllüğü artırdı(94).

MS’de hastalık aktivitesinin bir biyolojik belirteci olarak NfL:

Sekizyüzondört ve 607 hasta üzerinde yapılan büyük araştırmalar, mevcut EDSS skoru ve NfL düzeylerinin zayıf ama anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu netleştirmiştir (EDSS adımı başına sırasıyla %12 ve %8 NfL artışı)(94,95). Ayrıca NFL ile eş zamanlı atak, kontrast tutan lezyonların varlığı ve sayısı, yeni T 2 ağırlıklı lezyonların oluşumu ve sayısı, kortikal lezyonların sayısı ve hacmi, T1 hipointense lezyonların varlığı ve normalize beyin hacim (beyin atrofisinin enine kesitsel bir ölçüsü) ile korele olduğu gösterildi(84).Burada NFL düzeylerinin, bir ataktan veya kontrast tutan bir lezyonun saptanmasından sonra önemli ölçüde arttığı ve bir süre (birkaç haftadan birkaç aya kadar) devam edebileceği belirtilmelidir(86,88,95,96).

MS'de prognostik bir biyolojik belirteci olarak NfL:

Yüksek NfL seviyeleri gelecekteki ataklar, yeni kontrast tutan veya yeni gelişen T2 lezyonları ve gelecekteki beyin ve omurilik atrofisi için öngörü değerine sahiptir. Klinik sonuçla ilgili olarak, yüksek NFL seviyelerine göre uzun vadeli tahminler hala tartışmalıyken, kısa vadeli EDSS kötüleşmesinin öngörücü değeri tartışılmaz.(84)

Yüksek NFL seviyeleri, gelecek 1-3 yıl içinde artan atak riski ve/veya EDSS bozulması ile ilişkilendirildi. Multipl sklerozlu hastalar ve sağlıklı kontroller (her biri n = 259) üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollerin 90. persentilinin üzerindeki NFL seviyeleri sonraki yıl EDSS'nin kötüleşeceğini tahmin etti [olasılık oranı (OR) 2.8, güven aralığı (CI) 1,61–4,83](95), tekrarlanan serum örneklemesi ile 241 hastada daha önceki bir çalışmanın bulgularını doğruladı (OR 2,1, CI 1,03–4,29(85)).

Bir dizi çalışma, yüksek NFL düzeylerinin hem gelecekteki 2-5 yıl boyunca (95) hem de uzun vadede gelecekteki 10-12 yıl içinde MRG'de beyin atrofisi için öngörücü değere sahip olduğunu doğrulamıştır.(97) Buna karşılık, NfL'nin daha uzun vadeli EDSS bozulması ve RRMS'den SPMS dönüşümü riski öngörücü değerine ilişkin veriler çok daha az ikna edicidir(98)

Tablo 7:sNFL ve farklı klinik/MRG parametreleri arasındaki ilişkilerin bir özeti(84)

Parametre	Kanıt düzeyi	Önemli sonuçlar
Ataklar ve kontrast tutan lezyonlar	+++	Akut nöronal hasara neden olan ataklar ve kontrast tutan lezyonlar, sNFL zirvelerinin en önemli itici gücüdür.
EDSS	++	Güçlü ve büyük çalışmalar, sNFL ve mevcut EDSS puanlarının zayıf, ancak önemli ölçüde ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturmuştur.
Yeni T_2 lezyonları	++	Yeni T2 lezyonların hem oluşumu hem de sayısı sNFL düzeylerini yükseltir
T_1 hipointense lezyonlar	+	İyi çalışılmadı, ancak birkaç küçük çalışmada pozitif olarak ilişkilendirildi.
Mevcut T_2 lezyon yükü	+	sNFL ve mevcut T2 lezyonlarının sayısı veya hacmi bazı çalışmalarda anlamlı şekilde ilişkiliyken diğerlerinde herhangi bir korelasyon bulunmadı. sNFL akut devam eden aksonal hasarı

Parametre	Kanıt düzeyi	Önemli sonuçlar
		gösterdiğinden, devam eden patolojisi olmayan mevcut lezyonların sNFL seviyesi artışına katkıda bulunma olasılığı daha düşüktür.
Önümüzdeki 1-3 yıl içinde ataklar ve EDSS	+++	Yüksek sNFL seviyeleri, sonraki yıllarda atak riskinin artmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkilendirildi.
Önümüzdeki 2-5 yıl içinde beyin ve omurilik hacim kaybı	++	Yüksek sNFL seviyeleri, bir grup düzeyinde gelecekteki beyin ve omurilik hacim kaybı ile ilişkilidir.
Uzun vadeli EDSS ilerlemesi (>5 yıl) ve SPMS dönüşümü	+	sNFL değerlerinin uzun vadeli prediktif değeri şimdiye kadar tüm çalışmalarda tutarlı değildir.

MS'de kişiselleştirilmiş immünoterapiye doğru tedavi yanıtının bir biyolojik belirteci olarak NfL:

NFL seviyeleri, hem klinik deneylerde hem de gerçek dünya kohortlarında etkin tedavi başlanmasıyla azalır. Erken bir çalışmada, multipl sklerozlu hastalarda BOS NfL seviyeleri, natalizumab ile tedaviye başladıktan 6 ila 12 ay sonra sağlıklı kontrollerin seviyelerine düşürüldü ve bu, ilk kez aşağıdakilere dair kanıt sağladı:

- NFL seviyelerinin akut inflamatuar ataklarda arttığı;
- Bir immünomodülatör ilaçla enflamatuar hastalık aktivitesinin müteakip kontrolü, NFL seviyelerini başlangıç seviyelerine geri düşürür.(8)

O zamandan beri çok sayıda çalışma, immünomodülatör ilaçlar alan hastalardan alınan NFL değerlerinin genellikle tedavi edilmeyen hastalardan daha düşük olduğunu ve herhangi bir tedaviye başlamanın NFL düzeylerinde bir azalma ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. (85,86,88,94,97,99,100)

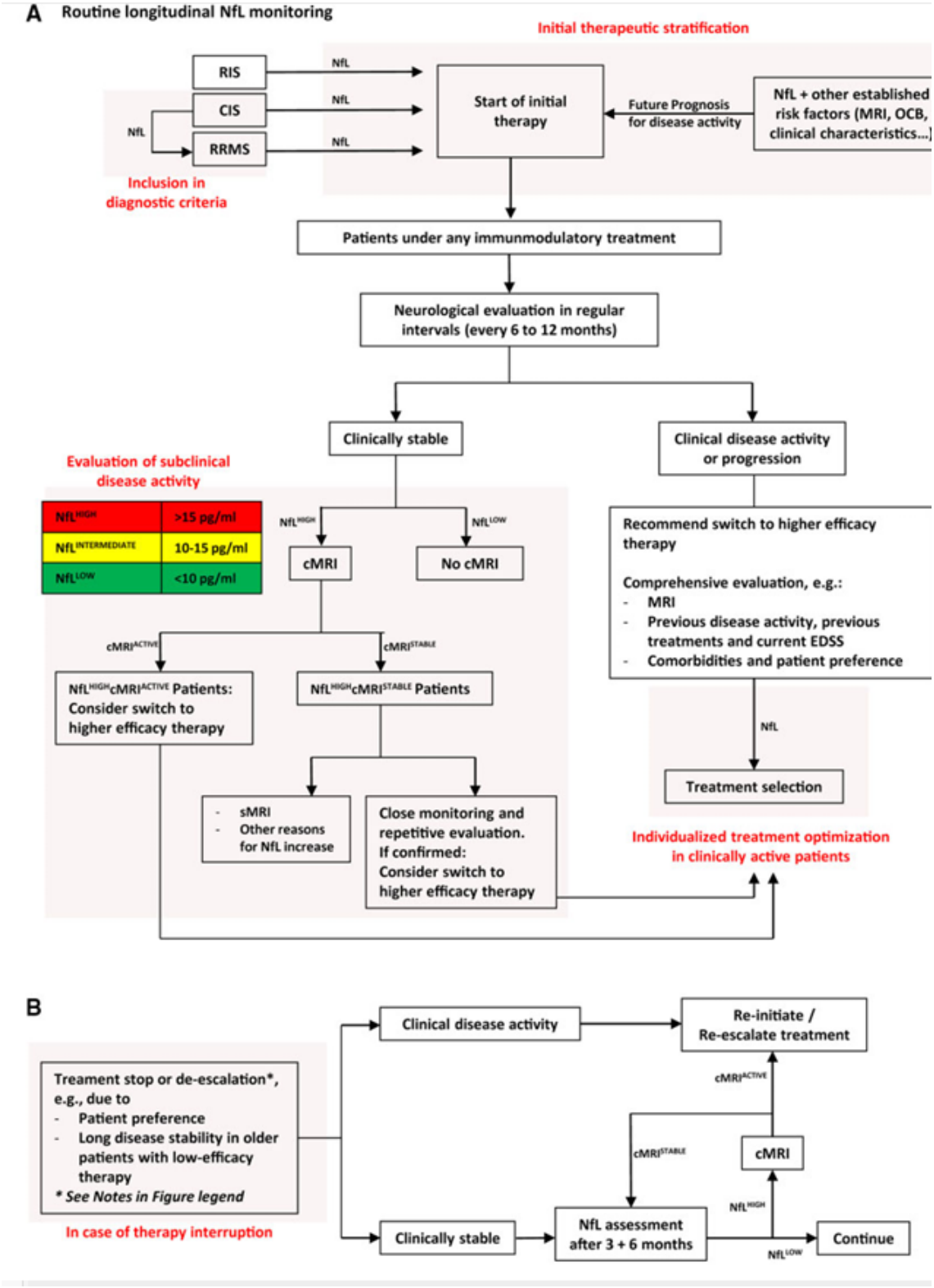
Sonuçlar ve Gelecekteki Yönler:

NFL ölçümünün klinik bilgiler ve hastalık aktivitesinin diğer MRG belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Teknik açıdan bakıldığında, NFL alanındaki bir sonraki zorluk yaşa ve komorbiditeye göre düzeltilmiş normatif değerler oluşturmak ve farklı laboratuvarlar arasında metodolojik uyumu sağlamaktır.

Klinik bir bakış açısıyla, NFL ne zaman ölçülmeli ve bulgular klinik karar verme sürecine nasıl entegre edilmelidir? NfL seviyelerinin klinik aktivite ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için en uygun uygulama olarak hastaların takibi sırasında uzunlamasına değişikliklerin olduğunu varsayılarak RRMS'de bireyselleştirilmiş tedavi kararı vermeyi aşağıdakiler dahil olmak üzere temel alanlarda destekleyebilir

- KİS'e karşı RRMS'nin ilk sınıflandırması;
- Başlangıç tedavisinin seçimi;
- MRG ölçümlerine paralel olarak subklinik hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi;
- Klinik olarak aktif hastalarda indüksiyon tedavisi;
- Tedavinin azaltılması veya tedavinin kesilmesi

Klinik nedenlerle tedavisi kesilen veya azaltılan hastalarda devam eden takiplerde NFL'yi uygulamaya yönelik bir yaklaşım ile NFL düşük/yüksek/orta seviyelerine göre stabil hastalık seyri olan hastaları ve tedaviye yeniden başlama veya yeniden yükseltme ihtiyacı olan hastaları sınıflandırabilir (Şekil 6)(84).



cMRI = kranial MRI; NEDA = hastalık aktivitesine dair kanıt yok; OCB = oligoklonal bantlar ; sMRI = omurilik MRG'si

Şekil 6: Klinik uygulamada potansiyel NfL karar kavramları.

A: RRMS'de tedavi optimizasyonuna rehberlik eden boyuna NfL değerlendirme algoritması,

B:Tedavisi kesilen veya azaltılan hastalarda bir NfL değerlendirme algoritması

Tedavi

MS tedavisi, atak tedavisi, hastalığı modifiye edici tedaviler ve nörolojik işlev bozukluğundan kaynaklanan semptomları tedavi etmek için kullanılan semptomatik tedaviler olarak sınıflandırılabilir(101).

Tablo 5: MS tedavileri

1.Multipl skleroz patogenezine yönelmiş özgül tedaviler

a. Atak tedavisi

Kortikosteroidler
ACTH
Plazma değişimi
Intravenöz immunglobulin (IVIG)

b. Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler

Monoklonal Antikorlar

Natalizumab
Ocrelizumab
Rituksimab,
Ofatumumab
Alemtuzumab
Ublituximab

Enjeksiyon tedavileri

İnterferon beta (IFNB) preparatları
Glatiramer asetat

Oral Tedaviler:

Dimetil fumarat
Teriflunomid
Fingolimod
Siponimod
Ozanimod
Ponesimod
Kladribin

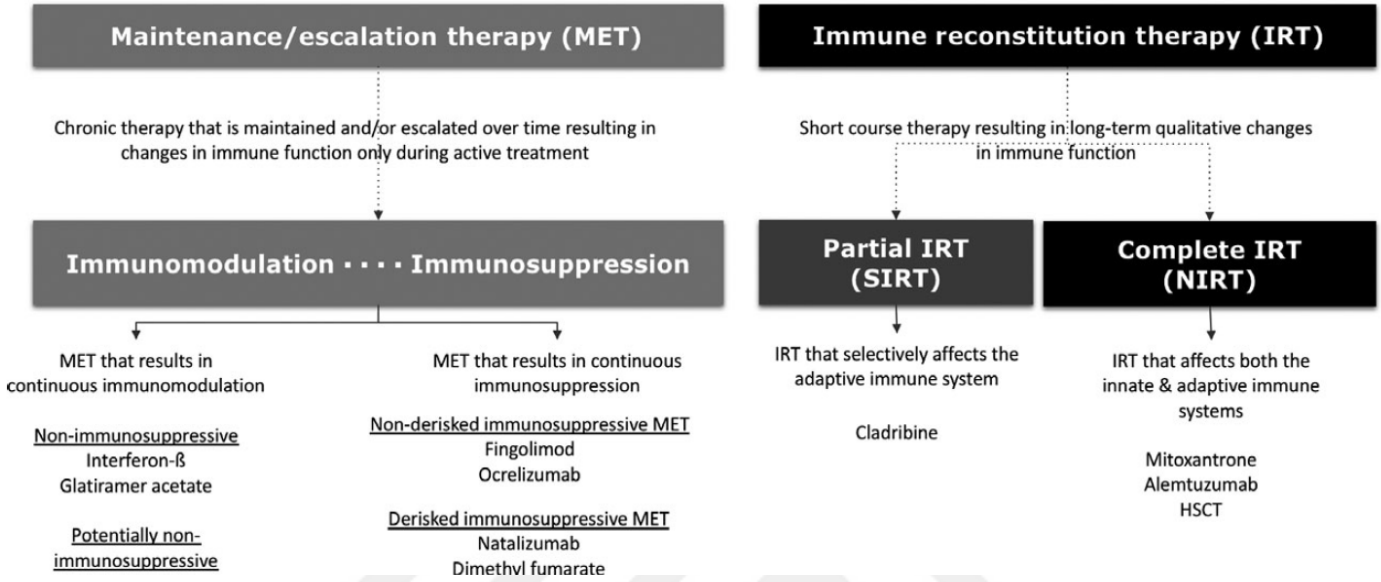
Diğer Tedaviler:

Azatiyoprin
Siklofosfamid
Glukokortikoidler
İntravenöz immün globulin
Laquinimod
Mitoksantron
Kök hücre transplantasyonu

2.Belirtilere yönelik semptomatik tedaviler

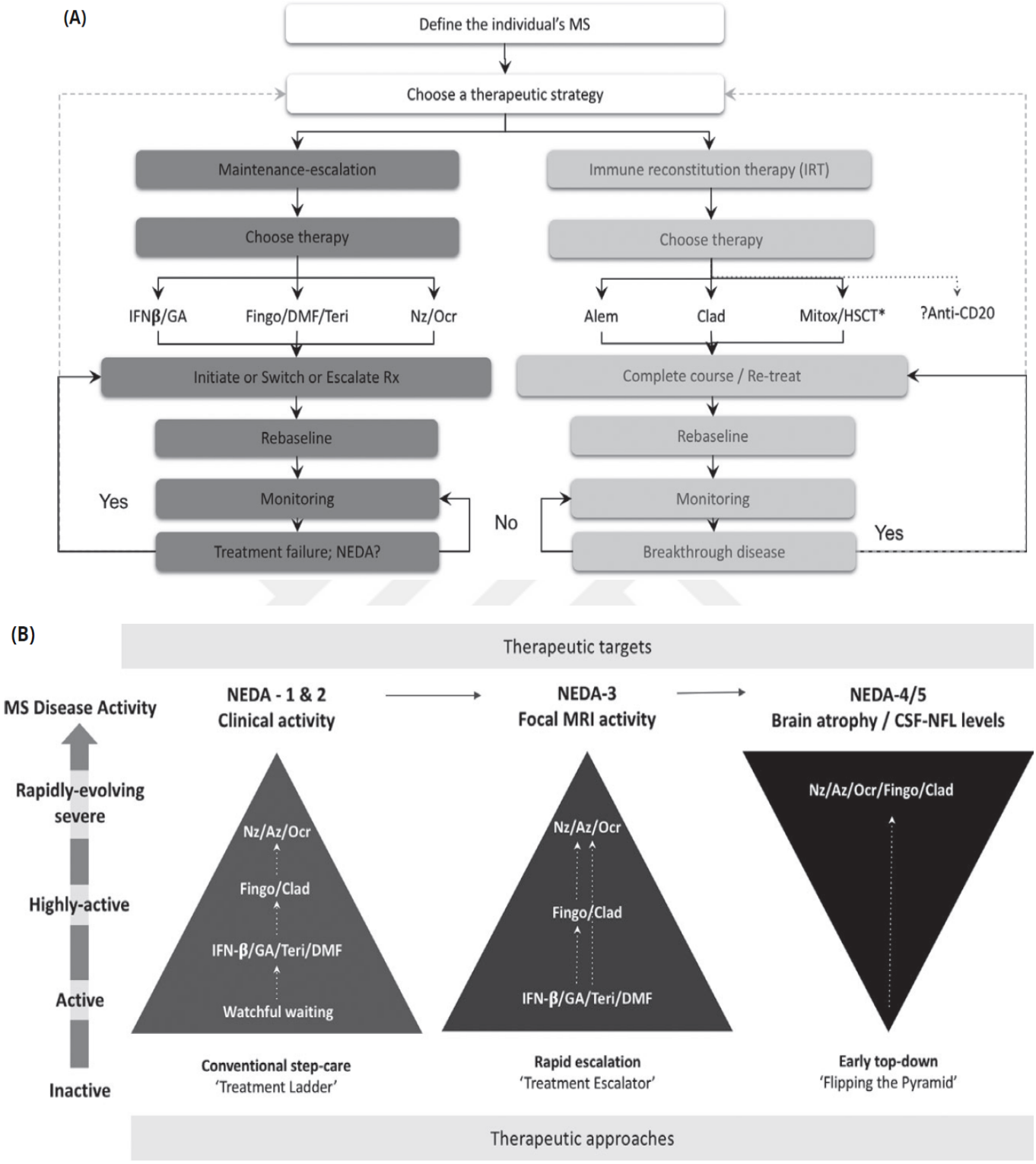
Multipl skleroz tedavisine yeni ve daha etkili, hastalık sürecini kontrol eden tedaviler eklendikçe MS'in yönetiminin güçleştiği düşünülür. Bu nedenle mevcut immünosupresan (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab dahil) veya immünomodülatör (interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid gibi) tedavilerin yeni sınıflamaya göre basamaklandırma (MET) ve indüksiyon (IRT) (alemtuzumab ve kladribin dahil)

tedavileriyle yerleri değiştirilerek kullanıldığında hastaya bir tedavi başlandıktan sonra, klinik, MRG ve paraklinik bulgular birleştirilerek hastalık aktivitesinin monitörizasyonu yapılır; Bu durum, enflamasyonun ve hastalık aktivitesinin baskılanmasını sürdürmek için MS tedavisinin sürekli olmasının gerekli olduğu anlamına gelir(20).



Şekil 6: Tekrarlayan MS formları için hastalık modifiye edici tedavilerin yeni sınıflandırması.(20)

MS tedavisinde yeni bir kavram, 'hastalık aktivitesi kanıtı yok' veya NEDA'dır . Klinik ölçümlerden (atak olmaması, engellilik progresyonu) NEDA-1 atakların olmaması ve NEDA 2 klinik hastalık ilerlemesinin olmaması, NEDA3 inflamatuar MRG aktivitesi yokluğu (T2 ağırlıklı kesitlerde yeni izlenen hiperintens ya da gadolinyum tutan lezyonlar) , NEDA-4 MRG'de atrofi yokluğu ve NEDA -5 BOS nörofilament seviyeleri ile tanımlanır. Bu kavram, klinik atakların MS hastalığı aktivitesi açısından buzdağının sadece görünen kısmı olduğu anlayışından gelişmiştir. Devam eden inflamatuar MRG aktivitesi, klinik ataklardan fazladır; ek olarak, beyin atrofisi, belirgin enflamatuar hastalık aktivitesi yokluğunda ilerleyebilir(102) . NEDA hedefine ulaşılması amacıyla klinik pratikte daha erken tedavi artışına veya birinci basamak olarak oldukça aktif tedavilerle erken tedaviye yol açmıştır(şekil7) (20).



Şekil 7: (a) RRMS'de NEDA'nın hedefine yönelik tedavi algoritması; (b) Tedavi hedefi ve tedavi algoritmasına farklı yaklaşımlar(20)

Okrelizumab

Okrelizumab Rituximab'dan farklı olarak CD20'nin hücre dışı bölümünün epitopuna bağlanan, rekombinant hümanize bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Rituksimab ile karşılaştırıldığında daha az alerjendir. Antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi artıran ve komplemana bağımlı sitotoksisiteyi azaltan Fc bölgesinin modifikasyonu yoluyla B hücresi tükenmesini optimize etmek üzere tasarlanmıştır. CD 20 lenfoid kök hücerlerde ve plazma hücrelerinde eksprese edilmediği için humoral immunite ve kök hücre yapılanması etkilenmez ve MS merkezlerinde yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. RRMS, KİS ve aktif SPMS ve PPMS için endikedir (101).

RRMS 821 ve 825 RRMS'den oluşan iki özdeş randomize, kontrollü çalışma (OPERA I ve OPERA II) , 96 hafta boyunca IV okrelizumabı (24 haftada bir 600 mg) subkutan interferon beta-la (haftada üç kez 44 mikrogram) ile karşılaştırdı (103). Her iki çalışmada da, okrelizumab tedavisi, yıllık atak oranını önemli ölçüde azaltmıştır (0,16'ya karşı 0,29, mutlak risk azalması [ARR] 0,13). Okrelizumab tedavisi ayrıca MRI taraması başına kontrast tutan lezyonların ortalama sayısını OPERA I'de (0,02'ye karşı 0,29, ARR 0,27) ve OPERA II'de (0,02'ye karşı 0,42, ARR 0,40) da azalttı. 24 haftada engelliliği ilerlediği doğrulanan deneklerin oranında da önemli bir azalmaya yol açmıştır (% 6,9'a karşı %10,5, tehlike oranı 0,60, %95 GA 0,43-0,84, ARR % 3,6).

Primer progresif MS'li 732 yetişkin hastayı kaydeden plasebo kontrollü ORATORIO çalışmasında, okrelizumab , 12 ve 24. haftalarda doğrulanmış sakatlık ilerlemesini orta düzeyde azalttı.

Okrelizumabın en yaygın yan etkileri infüzyon reaksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonlarıdır. Okrelizumab ile meme kanseri de dahil olmak üzere malignite riskinde artış olabilir. Randomize çalışmalarda, okrelizumab tedavisi hastaların yüzde 34'ünde infüzyon reaksiyonları, yüzde 1'inde ciddi enfeksiyonlar ve yüzde 0.5'inde neoplazmalar ile ilişkilendirilmiştir(103,104).

Ocrelizumab'ın başlangıç dozu 300 mg IV infüzyondur, bunu iki hafta sonra ikinci 300 mg IV infüzyon takip eder. Daha sonra okrelizumab, ilk 300 mg dozdan altı ay sonra başlamak üzere altı ayda bir 600 mg IV infüzyon şeklinde verilir. İlaç, şiddetli infüzyon reaksiyonları gelişmesi durumunda tıbbi desteğe erişim ile yakın tıbbi gözetim altında verilmelidir. Başlangıçta immünoglobulin G (IgG), immünoglobulin A (IgA) ve

immünoglobulin M (IgM) kantitatif seviyeleri elde edilmelidir; Okrelizumab tedavisine başlamadan önce hastalar hepatit B virüsü için taranmalıdır. Ayrıca başlangıçta hepatit C, tüberküloz, HIV taraması yapılmalıdır. Hastalar, okrelizumab başlamadan en az dört hafta önce gerekli tüm canlı veya canlı zayıflatılmış aşıları ve okrelizumab başlamadan en az iki hafta önce canlı olmayan aşıları almalıdır. Canlı atenüe ve canlı aşılar, okrelizumab tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten sonra B hücresi replesyonu gerçekleşene kadar önerilmemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2020- Nisan 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi MS polikliniğinde takipli 2017 McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış ve okrelizumab tedavisi başlanması planlanmış hastalardan dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya katılmak için onam veren hastalar dahil edildi. Okrelizumab ilacı verilmeden önce ve tedaviden 1 yıl sonra lomber ponksiyon yapılarak BOS'ta NfL seviyesi İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim anabilim dalında ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA BOS NFL seviyeleri, sırasıyla ELISA kiti (Uman Diagnostics, Umea, İsveç ve Bioassay Technology Laboratory, Şanghay, Çin) kullanılarak üretici talimatlarına göre ölçüldü. Optik yoğunluklar 450 nm'de ölçüldü, konsantrasyonlar standart eğrilerle karşılaştırılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/ml cinsinden ifade edildi.

Önceki çalışmalara göre MS hastasında BOS NFL düzeyinin 500+/- 20 pg/ml olması ve tedavi sonrası BOS NFL düzeylerinde %43 düşüş olması beklenmektedir. Bu durumda Tip I hata (alpha) 0.05 ve %90 tip II (beta) hata olasılığıyla alınması gereken hasta sayısı minimum 20 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. Okrelizumab başlanan tüm MS olgularının McDonald kriterlerini doldurmaları gerekmektedir.

2. 20-65 yaş aralığında olmak,

3. Başka bir nörolojik ve psikiyatrik bozukluk tanısının olmaması,

4. Okur-yazar olmak,

5. Normal zeka düzeyinde olmak (WAIS testinin normal sınırlar içinde olması),

6. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak.

7. EDSS <0-5,5 (EDSS> 5,5 ise hastalık süresi < 15 yıl olmalı

Tüm hastalarının şikayetlerinin başladığı yaş, MS tanısı alındığındaki yaş, çalışmaya alındığındaki yaş, cinsiyet, MS süresi, çalışmaya alındığındaki EDSS puanı, Multipl Skleroz Şiddet Skoru (MSSS) skoru, yıllık atak sayısı, progresyon indeksi, rutin poliklinik takibi esnasında çekilen MR görüntülemelerinde yeni gelişen veya genişleyen T2 ve kontrast tutan lezyon sayısı, takip süresince yeni atak gelişimi ve EDSS, dokuz delikli test ölçümleri ve 25 adım yürüme testi gibi muayene bulgularındaki değişim verileri kaydedildi.

Okrelizumabın NfL konsantrasyonları ile klinik, laboratuar sonuçlar üzerindeki etkisi, NfL konsantrasyonlarının hasta demografisi ve MS klinik özellikleri ile ilişkisi ve başlangıç NFL'in gelecekteki hastalık aktivitesi ve hastalığın kötüleşmesi için prognostik potansiyali ile NFL'in hastalık aktivitesi ve progresyonu belirlemede duyarlılık ve özgüllüğü araştırıldı.

Etik Kurul onaylı (02.12.2019 tarihli ve HNEAH-KAEK2019 /KK/132 onaylı) bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 28 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. 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. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzey ROC eğrisi ile araştırıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilecektir.

BULGULAR

Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 26'sı kadın (%74.3), 9'u erkek (%25.7) olmak üzere toplam 35 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması 44.37±10.20'dur. Hastaların ilk MS atak yaşı 15 ile 58 yaş arasında değişmekte olup ortalama 31.54±9.83 yıldır. MS tanı yaşları ise 17-58 arasında değişmekte olup ortalama 34,09±9,73 yıldır. Hastalık süresi 4 yıl ile 26 yıl arasında değişmekte olup ortalama 11,49±5,6 yıldır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 24,01±5,18'tir. Okrelizumaba geçmeden önceki ortalama bazal NFL konsantrasyonu 416±802, bazal EDSS puanı 4,24±0,85, bazal Progresyon indeksi 0,47±0,26, bazal MSSS puanı 5,36±1,71'dir. Toplam atak sayısının hastalık süresine oranı olarak hesaplanan bazal Yıllık Atak sayısı 0,68±0,41'dir.(Tablo-7)

Tablo 6: Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri

n:35	**Min**	**Maks**	**ort**	**SS**
İlaç başlangıç yaşı(yıl)	24	62	44.37	10.20
İlk atak yaşı (yıl)	15	58	31.54	9.83
MS tanı yaşı(yıl)	17	58	34.09	9.73
Hastalık Süresi(yıl)	4	26	11,49	5,61
BMİ	18	32,8	24,01	3,67
Bazal NFL konsantrasyonu	105	4804	416	802
Bazal YAS	0,12	1,67	0,68	0,41
Bazal EDSS puanı	3	6,5	4,24	0,85
Bazal Progresyon İndeksi	0,15	1,13	0,47	0,26
Bazal MSSS puanı	1,71	8,12	5,36	1,71

n:sayı, MS: Multipl Skleroz, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma,EDSS: Genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği, YAS:Yıllık Atak Sayısı, MSSS:Multipl Skleroz Şiddet Skoru

Okrelizumab alan hastaların 26'si RRMS (%74,3), 9'u RPMS (%25,7) MS klinik tipine sahiptir. 16 hasta ilaç öncesi 1 yıl içinde atak geçirirken (%45,7), 19 hasta ilaç öncesi 1 yıl içinde atak geçirmemiştir(%54,3). Daha önce sigara kullanmayan 26 hasta, sigara kullanan 7, sigarayı bırakan ise 2 hasta vardır. Hastaların %82,9'u takip süresince Covid geçirirken %17,1'i hiç geçirmemiştir. (Tablo 8)

Tablo 7: Olguların Demografik ve Bazal Klinik Özellikleri-2

N:35	**n (%)**
Cinsiyet	
Kadın	26(74.3)
Erkek	9(25,7)
MS klinik tipi	
RRMS	26(74,3)
RPMS	9(25,7)
Okrelizumab öncesi 1 yıl içinde	
Atak Geçiren	15(42,8)
Atak Geçirmeyen	20(57,1)
Sigara kullanımı	
Sigara kullanan	7(20)
Sigara kullanmayan	26(74)
Sigarayı bırakan	2(5)
Covid Öyküsü	
Covid Geçiren	29(82.9)
Covid Geçirmeyen	6(17.1)

n:sayı, ort: ortalama, ss: standart sapma, MS: multiple skleroz

Hastaların ilk atakları sırasında %42,8'inde duyusal yakınmalar, %20'sinde motor, %20'sinde optik nevrit, %8,5'inde ataksi, %5,7'sinda diplopi ve %5'inde çoklu nörolojik semptomlarla ortaya çıkmıştır İlk atak klinik fenotipleri ile ilgili ayrıntılı sonuçlar Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 8: Hastaların ilk atak klinik fenotipleri

n:35	**n (%)**
Duysal	15(42,8)
Motor	7(20)
Optik Nevrit	7(20)
Ataksi	3(8,5)
Diplopi	2(5,7)
Birden Çok Semptom	2(5,7)

n:sayı

Çalışmada incelenen 35 hastanın 5'inde IgG indeksi 0,6 altında, 31'inde ise IgG indeksi 0,6'nın üstündedir. Otuz bir hastada tip 2 paterninde OKB pozitifliği var iken, ikisinde tip 3 ve ikisinde tip 1 paterninde OKB pozitifliği saptanmıştır. (Tablo 10).

Tablo 9: BOS OKB pozitiflik paterni ve IgG indeks incelemeleri

n:35	**n (%)**
OKB	
tip I	2(5,7)
tip II	31(88,6)
tip III	2(5,7)
IgG indeksi	
< 0,6	5
> 0,6	31

n: sayı, IgG: immunoglobulin G, OKB: oligoklonal bant

Fingolimod Okrelizumab öncesinde %71,4 ile en yüksek oranda kullanılan hastalık modifiye edici tedavidir. Üçer hastada Dimetilfumarat, ve Teriflunomid , 2 hastada Natalizumab ve birer hastada Azatioprin ve interferon tedavisinden Okrelizumab'a geçilmiştir.. Tedavide kullanılan ilaçlara ait bilgiler Tablo 11'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Daha önce kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar

n:35	**n(%)**
Fingolimod	25(71,4)
Dimetil fumarat	3(8,6)
Teriflunomid	3(8,6)
Natalizumab	2(5,7)
Azatioprin	1(2,8)
İnterferon	1 (2,8)

Demografik ve MS klinik özelliklerinin , Okrelizumab öncesi ölçülen Bazal NFL ile ilişkisi

Okrelizumab verilmeden önceki Bazal NfL değeri ile hasta yaşı, Hastalık Süresi, MS tanısı ile Okrelizumab verilene kadar geçien süre, Bazal Yıllık Atak Sayısı(YAS), Bazal Progresyon İndeksi, Bazal MSSS arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Bazal NfL değeri ile Okrelizumab öncesinde geçirilen Atak ile Okrelizumab verilene kadar geçen süre arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Okrelizumab ilacı verilmeden önce geçirilen atak ile ilaç verilmesi arasındaki süre ne kadar düşükse NFL konsantrasyonu o kadar yüksek ölçülmüştür. (Tablo 12 ve 13)

Tablo 11: Demografik ve MS klinik özelliklerinin Bazal NFL ile ilşkisi

n:35		Hasta Yaşı	Hastalık Süresi	Okr Öncesi Atak ile Okr arası Süre	Bazal YAS	Bazal EDSS	Bazal Progresyon İndeksi	Bazal MSSS
NFL Cons Okr Öncesi	r	-0.074	-0.185	-0.842	0.070	-0.192	0.094	0.120
	p	0.674	0.288	***0.000***	0.689	0.269	0.591	0.494

Spearman Korelasyon Okr:Okrelizumab, YAS: yıllık atak sayısı, MSSS: Multipl Skleroz Şiddet Skoru

Tablo 12: Okrelizumab öncesi ölçülen NFL konsantrasyonu ile İlaç verilene kadar geçen süre arasındaki negatif korelasyon

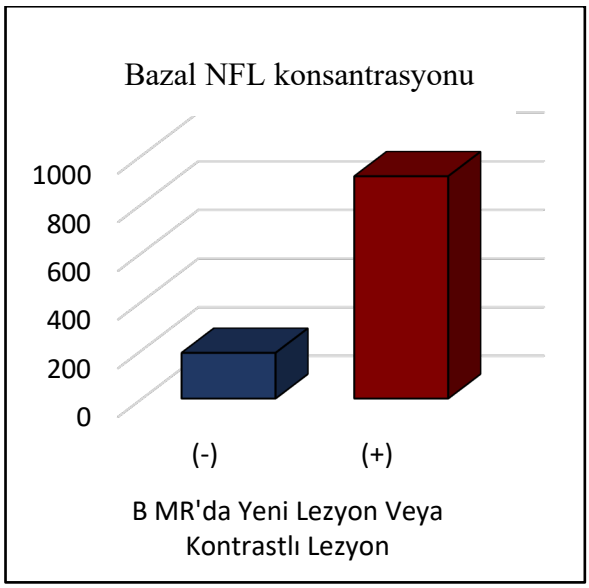
İlaç öncesi 1 yıl içinde geçirilen atak ile Okrevus verilmesi arasında geçen süre(ay)	NFL konsantrasyonu(ng/ml)
2	4804
3	1447
4	824
5	406
5	400
5	408
5	465
6	385
6	357
6	306
7	295
7	301
8	265
8	271
12	341

Okrelizumab verilmeden önçe çekilen Bazal kranial ve servikal MR'da yeni T2 FLAİR Lezyonu veya yeni kontrastlı lezyon olan grupta Bazal NFL konsantrasyonu değeri Bazal MR'da yeni T2 FLAİR lezyon veya kontrastlı lezyon olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Okrelizumab sonrası 1. Yılda çekilen MR'da Yeni T2 Lezyon veya kontrastlı lezyon olan ve olmayan gruplar arasında ocrelizumab öncesi bazal NFL konsantrasyonu değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Birinci, ikinci ve üçüncü yıl NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu) sağlayan ve sağlamayan gruplar arasında Okrelizumab öncesi ölçülen NFL konsantrasyonu değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tablo 13:MR bulguları ve Hastalık aktivitesi ile Bazal NFL konsantrasyonu arasındaki ilişki

Ölçütler **N:35**		**Okrelizumab öncesi NFL konsantrasyonu**			**p**
		Min-Mak	**Medyan**	**Ort.±ss/n-%**	
Bazal MR'da Yeni Lezyon Veya Kontrastlı Lezyon	(-)	104.8 - 384.9	178.5	187.7 ± 65.5	***0.000*** [m]
	(+)	295.0 - 4804.0	406.0	913.4 ± 1334.3	
Son MR'da Yeni Lezyon Veya Kontrastlı Lezyon	(-)	112.0 - 4804.0	219.7	459.9 ± 876.0	0.294 [m]
	(+)	104.8 - 399.6	193.2	202.9 ± 106.4	
Birinci Yıl NEDA-3	(-)	104.8 - 399.6	193.1	199.3 ± 83.5	0.102 [m]
	(+)	112.0 - 4804.0	270.9	528.8 ± 975.6	
İkinci Yıl NEDA-3	(-)	131.0 - 823.9	170.2	296.1 ± 241.5	0.700 [m]
	(+)	104.8 - 4804.0	306.1	646.3 ± 1314.2	
Üçüncü Yıl NEDA-3	(-)	179.0 - 406.0	356.5	326.5 ± 90.6	0.142 [m]
	(+)	104.8 - 4804.0	210.2	676.2 ± 1453.8	

[m] Mann-whitney u test, NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu)



Şekil 8: Bazal MR'da yeni T2 FLAİR veya kontrastlı lezyonun varlığı ile Okrelizumab öncesi NFL arasındaki ilişki

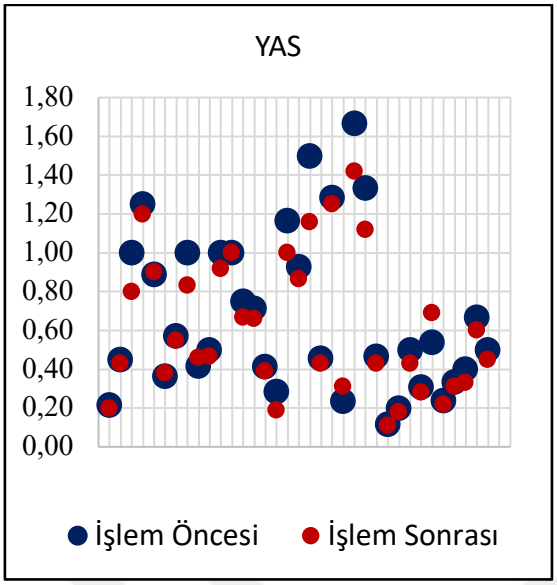
Okrelizumab'ın NFL konsantrasyonu ve klinik bulgulara etkisi

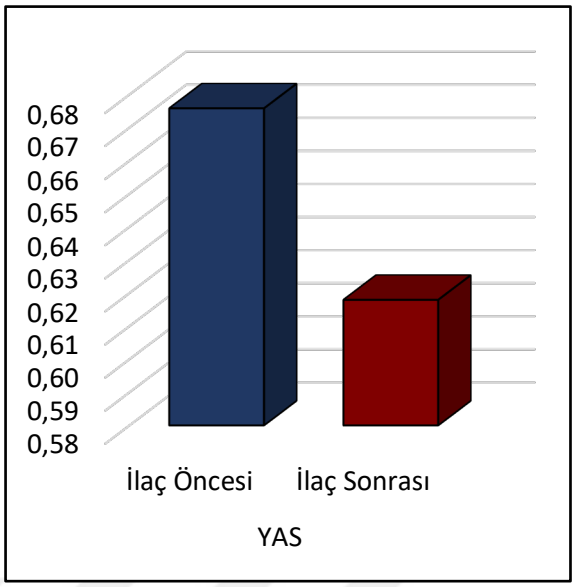
Okrelizumab verilen tüm hastaların YAS, EDSS, MSSS ve Progresyon indeksi değerlendirilmiştir. Otuzbeş hastanın tamamının Okrelizumab öncesi bazal NFL konsantrasyonları BOS'ta ölçülürken sadece 18 hastaya 1. yılda seri ölçüm yapılabilmiştir. Okrelizumab verildikten 1 yıl sonraki YAS, MSSS ve NFL konsatrasyonu değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Okrelizumab verildikten 1 yıl sonraki EDSS değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. İlaç sonrası Progresyon İndeksi değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 15).

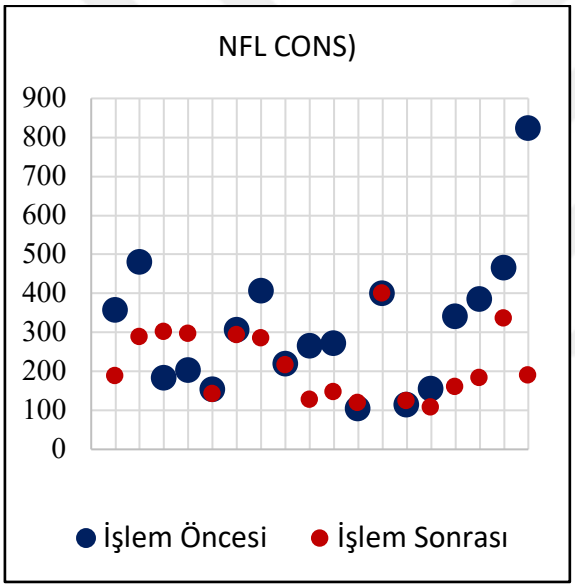
Tablo 14: Okrelizumabın NFL konsantrasyonu ve diğer klinik bulgulara etkisi

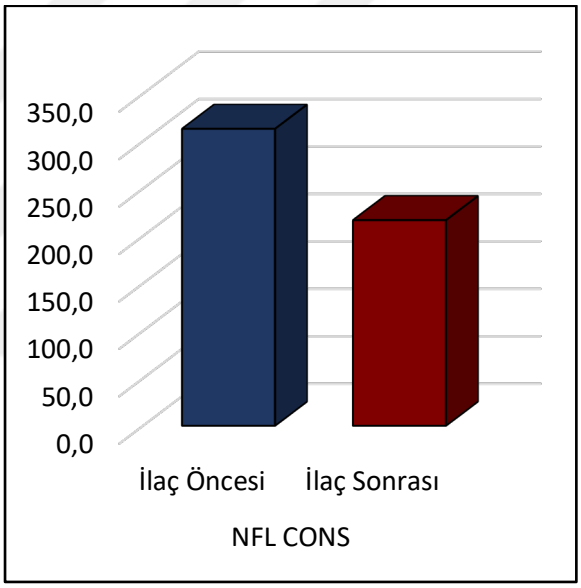
N:35	**Min-Mak**	**Medyan**	**Ort.±ss**	**p**
YAS				
İlaç Öncesi	0.12 - 1.67	0.50	0.68 ± 0.41	***0.000*** W
İlaç Sonrası	0.11 - 1.42	0.47	0.62 ± 0.35	
NFL CONS*				
Okr Öncesi	105 - 4804	288.5	553 ± 1074	***0.008*** W
Okr Sonrası	107.0 - 399.8	188.9	216.7 ± 88.0	
EDSS				
İlaç Öncesi	3.00 - 6.50	4.00	4.24 ± 0.85	0.203 W
İlaç Sonrası	2.50 - 6.50	4.00	4.37 ± 1.05	
MSSS				
İlaç Öncesi	1.71 - 8.12	5.38	5.36 ± 1.71	***0.039*** E
İlaç Sonrası	0.50 - 9.32	4.96	4.98 ± 1.90	
Progresyon İndeksi				
İlaç Öncesi	0.15 - 1.13	0.42	0.47 ± 0.26	***0.014*** W
İlaç Sonrası	0.14 - 6.10	0.42	0.59 ± 1.00	

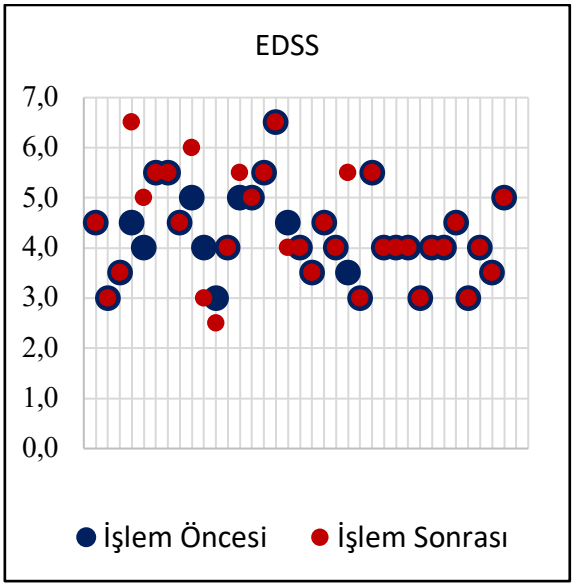
* n:18 W Wilcoxon test / E Eşleştirilmiş örneklem t test YAS:yıllık atak sayısı, MSSS:Multipl Skleroz Şiddet Skoru

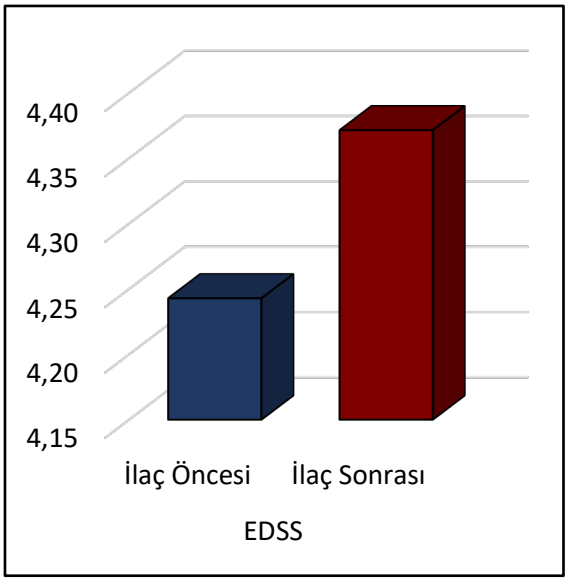

YAS
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
İşlem Öncesi
İşlem Sonrası

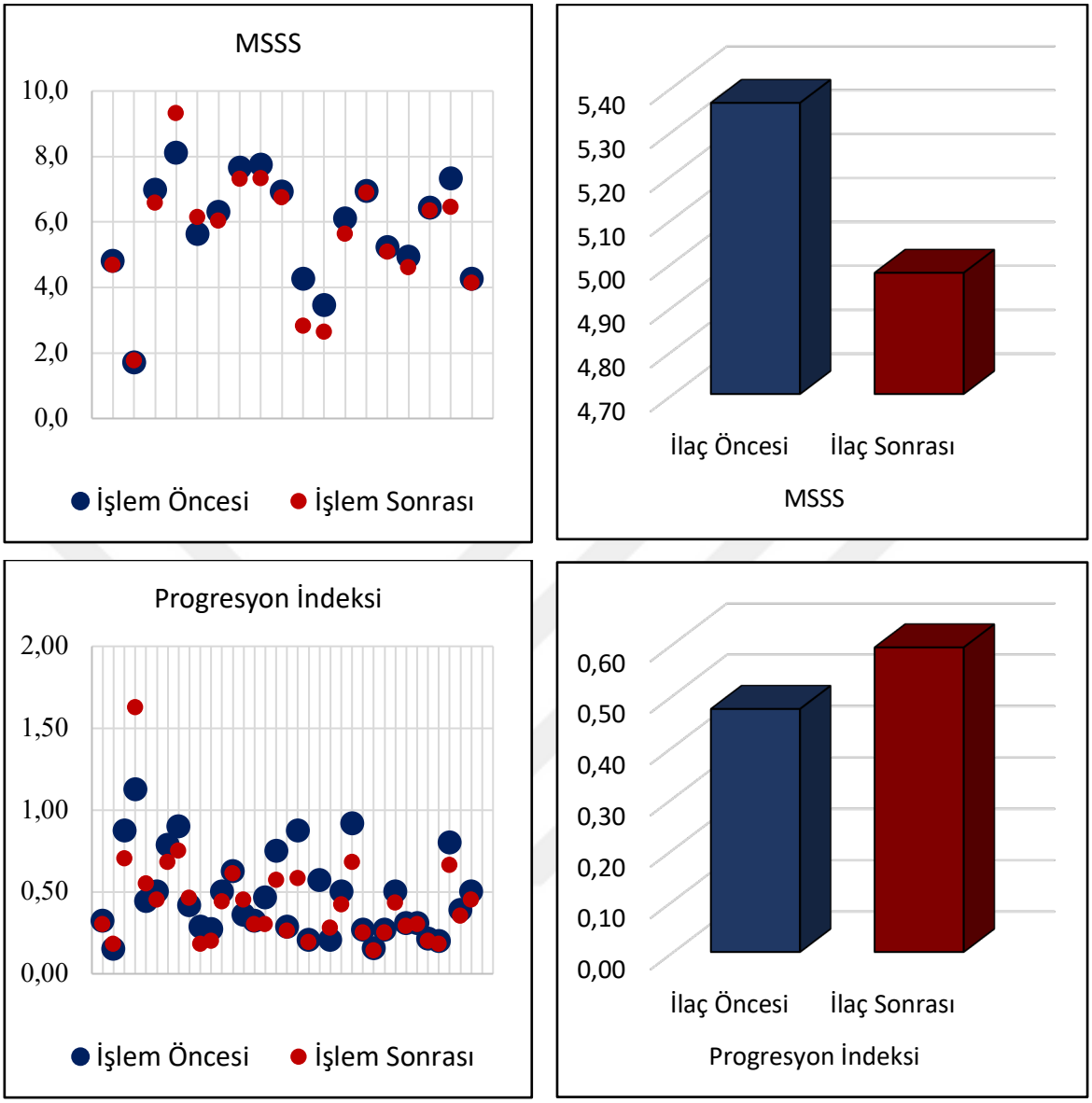

0,68
0,67
0,66
0,65
0,64
0,63
0,62
0,61
0,60
0,59
0,58
İlaç Öncesi
İlaç Sonrası
YAS


NFL CONS)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
İşlem Öncesi
İşlem Sonrası


350,0
300,0
250,0
200,0
150,0
100,0
50,0
0,0
İlaç Öncesi
İlaç Sonrası
NFL CONS


EDSS
7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0,0
İşlem Öncesi
İşlem Sonrası


4,40
4,35
4,30
4,25
4,20
4,15
İlaç Öncesi
İlaç Sonrası
EDSS



Şekil 9: Okrelizumabın NFL konsantrasyonu ve klinik bulgulara etkisi

Okrelizumab verildikten 1 yıl sonra değerlendirilen 9-HPT (9 Delikli peg testi) ve SDMT Sembol Sayı Modaliteleri Testi) değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. İlaç sonrası T25FW (25 adım yürüme testi) değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir.. İlaç sonrası PASAT (Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi) değeri ilaç öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 16)

Tablo 15:Okrelizumabın muayene bulgularına etkisi

N:35	*Min-Mak*	*Medyan*	*Ort.±ss*	*p*
SAĞ 9-HPT				
İlaç Öncesi	16.0 - 90.0	28.0	28.9 ± 12.2	0.010 w
İlaç Sonrası	18.0 - 120.0	30.0	32.0 ± 17.3	
SOL 9-HPT				
İlaç Öncesi	20.0 - 76.0	29.0	30.9 ± 10.5	0.008 w
İlaç Sonrası	20.0 - 90.0	32.0	33.2 ± 12.8	
T25FW				
İlaç Öncesi	6.9 - 20.0	11.0	11.2 ± 3.5	0.086 w
İlaç Sonrası	5.7 - 180.0	10.5	16.6 ± 29.2	
SDMT				
İlaç Öncesi	6.0 - 62.0	30.0	31.6 ± 13.0	0.012 w
İlaç Sonrası	7.0 - 62.0	30.0	33.6 ± 13.0	
PASAT				
İlaç Öncesi	6.0 - 63.0	41.0	37.9 ± 18.0	0.421 w
İlaç Sonrası	4.0 - 60.0	40.5	37.4 ± 17.3	

w Wilcoxon test , 9DT: 9 delikli test, 25AYT: 25 Adım Yürüme Test, SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi PASAT: Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi, T25FW: 25 Adım Yürüme Testi, 9-HPT: 9-Delikli Peg Testi

Longitudinal Takip Bulguları:

Bir yıl arayla seri N**F**L konsantrasyonu ölçümü yapılan 18 hastanın 15'i 2 yıl boyunca, 12'si 3 yıl boyunca takip edilmiştir. On yedi hastanın ise seri Nfl konsantrasyonu bakılamamıştır.

Atak Durumu:

Okrelizumab başlanan 35 hastanın 12'si takip süresince atak geçirmiştir. İki hastada atak için tedaviye gerek görülmezken 9 hastaya pulse steroid, 1 hastaya plazmaferez verilmiştir. Okrelizumab sonrası gerçekleşen atak en erken 2 ay sonra en geç 39 ay sonra olmak üzere ortalama 16,83 ay içinde gerçekleşmiştir. İlaç sonrası görülen atak tipi en sık motor tipte olup 7 hastada görülmüştür. 2 hastada duysal, 1'er hastada spinal atak, optik nevrit ve motor-duysal tip atak görülmüştür(Tablo 17)

Tablo 16: Okrelizumab sonrası Takipte Atak Durumu

Atak Durumu N:35	**Min-Maks**	**Medyan**	**Ort/n**	**%/ss**
Okrelizumab sonrası				
Atak Geçiren			12	%34,3
Atak Geçirmeyen			13	%45,7
Okrelizumab verildikten sonra atak gelişene kadar geçen süre (ay)	2-39	16,5	16,83±	10,02
Okrelizumab Sonrası Gelişen Atak Tipi				
Motor			7	%20
Duysal			2	%5,7
Motor-duysal			1	%2,9
Optik Nevrit			1	%2,9
Spinal			1	%2,9
Okrelizumab sonrası gelişen atağa verilen Tedavi				
Pulse Steroid Tedavisi			9	%75
Plazmaferez			1	%8,3
Tedavi verilmeyen			2	%16

EDSS Progresyonu:

Otuzbeş hastanın 7'sinde özürlülükte progresyon saptandı. Beş hastada birinci yılda , 1 hastada 2. yılda ve 1 hastada 3. yılda EDSS'de 1 puan artış görüldü.. Yirmibeş hastanın EDSS puanı değişmezken 3 hastada EDSS en az 1 puan düşmüştür

MR bulguları:

Okrelizumab öncesi çekilen Kranial ve servikal MR'da 11 hastada yeni T2 FLAİR veya kontrastlı lezyon görülürken Okrelizumab sonrası 1. Yılda çekilen MR'da 6 hastada yeni T2 FLAİR veya kontrastlı lezyon gelişmiştir.(Tablo18)

Tablo 17: Okrelizumab sonrası Takipte MR bulguları

	n	%
Okrelizumab Öncesi Çekilen Kranial ve Servikal MR'da		
Yeni T2 Flair Lezyonu veya yeni Kontrastlı lezyonu olan	11	%31,4
Yeni T2 Flair Lezyonu veya yeni Kontrastlı lezyonu olmayan	24	%68,6
Okrelizumab Sonrası Çekilen Kranial ve Servikal MR'da		
Yeni T2 Flair Lezyonu veya yeni Kontrastlı lezyonu olan	6	%17,1
Yeni T2 Flair Lezyonu veya yeni Kontrastlı lezyonu olmayan	29	%82,9

Tedavi Sonlandırılması

Okrelizumab başlanan 35 hastanın 10'unda tedavi sonlandırılarak başka bir ilaca geçilmiştir.(Tablo22 ve 23)

Tablo 18: Okrelizumab Tedavisinin Sonlandırılması

Tedavi Sonlanımı N:35	**Min-Maks**	**Medyan**	**Ort/n**	**%/ss**
İlaç Değişikliği Olmayan			25	%71,4
İlaç Değişikliği Olan			10	%28,6
Alemtuzumab			6	%17,1
Btk İnhibitörü			1	%2,9
Kladribin			1	%2,9
Natalizumab			2	%5,7
İlaç Değişikliği Zamanı (yıl)	1-3	2	1,90	±0,73

BTK:Bruton tirozin kinaz

Okrelizumabın Tedavi Etkinliği

Okrelizumab verilen 35 hastanın %82,9 'u 1. Yılın sonunda hem atak geçirmeyip hem de MR'da yeni T2 FLAİR lezyon veya kontrastlı lezyonu gelişmediği, %77'sinde ise özürlülük progresyonu gelişmediği görülmüştür. Dolayısıyla hastaların

%65,7’sinde 1. Yılda NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu) sağlanmıştır.(Tablo 19)

Tablo 19: Birinci yıl NEDA-3

N:35	n	%
Ataksızlık		
Sağlayan	29	82,9%
Sağlamayan	6	17,1%
Özürlülükte Progresyon Olmaması		
Sağlayan	27	77,1%
Sağlamayan	8	22,9%
MR’da yeni lezyon veya kontrastlı lezyon yokluğu		
Sağlayan	29	82,9%
Sağlamayan	6	17,1%
NEDA-3		
Sağlayan	23	%65,7
Sağlamayan	12	%34,3

NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu)

Okrelizumab verilen 35 hastanın 20’si takip süresince 2. Yıla ulaşmıştır. Yirmi hastanın %70’i hem atak geçirmediği hem de ise özürlülük progresyonu gelişmediği %80’inin MR’da yeni T2 FLAİR lezyon veya kontrastlı lezyonu gelişmediği görülmüştür. Dolayısıyla hastaların %60’ında 2. Yılda NEDA-3’ü sağlanmıştır.(Tablo 20).

Tablo 20: İkinci yıl NEDA-3

N:20	n	%
Ataksızlık		
Sağlayan	14	70%
Sağlamayan	6	30%
Özürlülükte Progresyon Olmaması		
Sağlayan	14	70%
Sağlamayan	6	30%
MR'da yeni lezyon veya kontrastlı lezyon yokluğu		
Sağlayan	16	80%
Sağlamayan	4	20%
NEDA-3		
Sağlayan	12	%60
Sağlamayan	8	%40

NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu)

Okrelizumab verilen 35 hastanın 15'i takip süresinde 3. Yıla ulaşmıştır. Onbeş hastanın %60'ının atak geçirmediği, %86,7 'sinin özürlülük progresyonu gelişmediği, %93,3'ünün MR'da yeni T2 FLAİR lezyon veya kontrastlı lezyonu gelişmediği görülmüştür. Dolayısıyla hastaların %66,7'sinde 3. Yılda NEDA-3'ü sağlanmıştır.(Tablo21)

Tablo 21:Üçüncü yıl NEDA-3

N:15	n	%
Ataksızlık		
Sağlayan	9	60%
Sağlamayan	6	40%
Özürlülükte Progresyon Olmaması		
Sağlayan	13	86,7%
Sağlamayan	2	13,3%

MR'da yeni lezyon veya kontrastlı lezyon yokluğu		
Sağlayan	14	93,3%
Sağlamayan	1	6,7%
NEDA-3		
Sağlayan	10	%66,7
Sağlamayan	5	%33,3

NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu)

NFL değişiminin tedaviye yanıt olarak prognostik değeri

Uzunlamasına takip edilen 18 hastanın 1 yıl arayla ölçülen NFL konsantrasyonu öncesi NFL konsantrasyonu medyan değeri 288,5 iken Okrelizumab verildikten 1 yıl sonra 188,9 ya inerek %34,5'lik düşüş sağlanmıştır.

Birinci yılda NFL konsantrasyonu %64 ve %46 artan iki hastanın Okrelizumab başlandıktan sonraki birinci yılda ilaçları kesilmiştir. Nfl düzeyi %2 ve %5 azalan hastaların ilaçları 1. Ve 3. Yılda kesilmiştir. Nfl düzeyi %28, %30 ve %77 azalan 3 hastada ise sırasıyla tedavinin 2. yada 3. Yılında ilaçları kesilmiştir. İlacı kesilen diğer 3 hastanın ise seri NfL ölçümü bulunmamaktadır (Tablo 23)

Tablo 22: Okrelizumab Tedavisinin Kesilen hastaların NFL değişim oranı ve zamanı

Okr Kesilen Hastalar	**Okr Öncesi NFL kons**	**Okr Sonrası 1. Yıl NFL Kons**	**NFL Değişim Oranı**	**Tedavi değişimi zamanı (yıl)**
1	183	301	+%64	1
2	203	297	+%46	1
3	220	216	-%2	1
4	306	292	-%5	3
5	465	336	-%28	2
6	406	284	-%30	3
7	824	190	-%77	2

8	179	2
9	161	2
10	131	2

NfL'nin MS hastalığı aktivitesi ve kötüleşmesi üzerindeki prognostik potansiyelini araştırmak için hastalar NFL değişim oranlarına göre 2 alt gruba ayrıldı. Seri NFL ölçümünde NFL düzeyi %10'dan fazla düşüş olanlar ile %10'dan az düşen veya artan hastalar olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılarak NEDA-3 sağlama durumu incelenmiştir

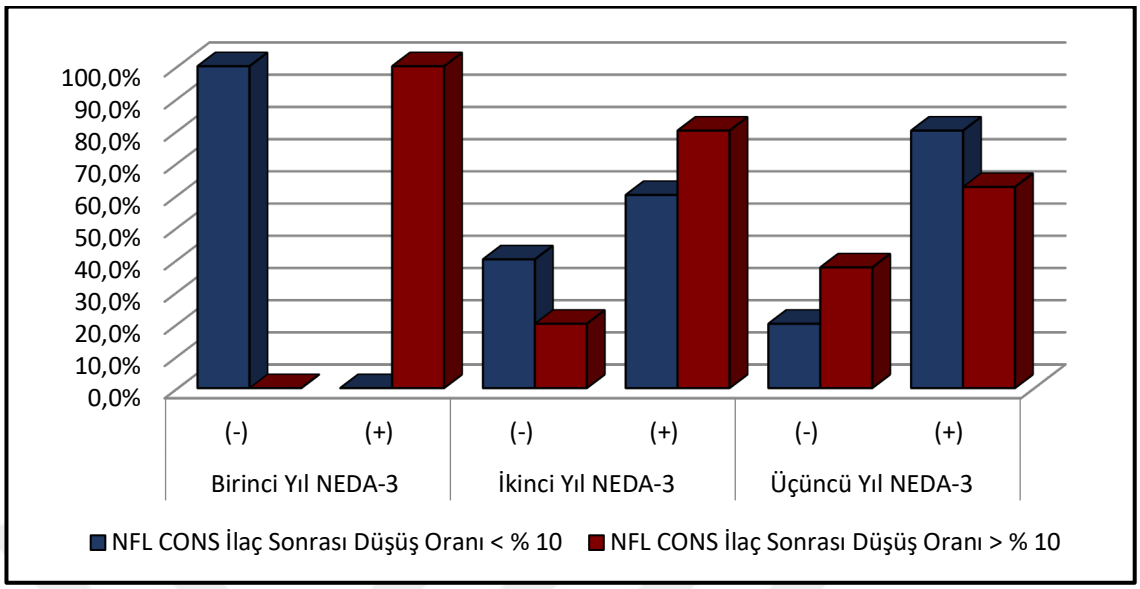
NFL konsantrasyonu Okrelizumab Sonrası Düşüş Oranı> %10 olan grupta Birinci Yıl NEDA-3 oranı NfL seviyesi aynı kalan veya yükselen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. (Tablo 24)

NFL konsantrasyonu Okrelizumab Sonrası Düşüş Oranı> %10 olan grup ile NfL seviyesi aynı kalan veya yükselen gruplar arasında hem İkinci Yıl NEDA-3 oranı hem de Üçüncü Yıl NEDA-3 oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

Tablo 23: Okrelizumab Sonrası Nfl konsantrasyonundaki Değişim ile NEDA-3 Sağlama Arasındaki ilişki

Ölçütler		**NFL kons Okr sonrası Değişim**				**p**
		<%10 Düşüş veya Yükselen		**> % 10 Düşüş**		
		n	%	n	%	
Birinci Yıl NEDA-3	(-)	8	100.0%	0	0.0%	***0.000*** X^2
	(+)	0	0.0%	10	100.0%	
İkinci Yıl NEDA-3	(-)	2	40.0%	2	20.0%	0.560 X^2
	(+)	3	60.0%	8	80.0%	
Üçüncü Yıl NEDA-3	(-)	1	20.0%	3	37.5%	1.000 X^2
	(+)	4	80.0%	5	62.5%	

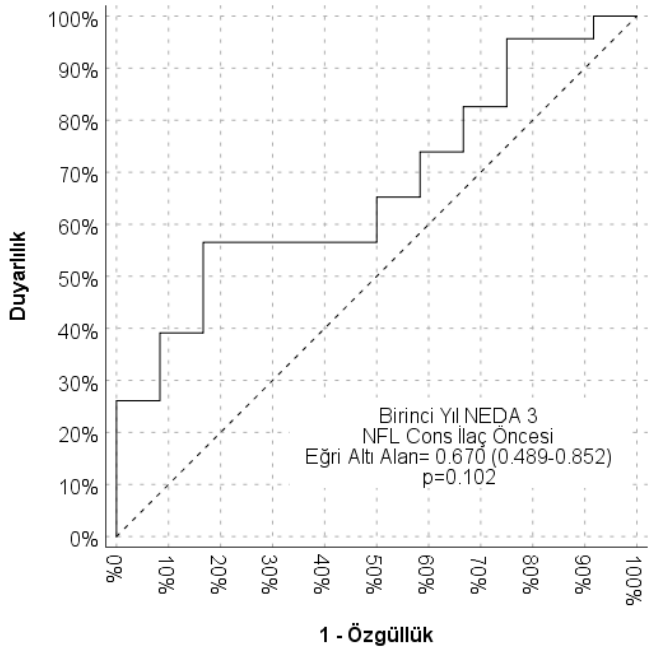
X^2 Ki-kare test (Fischer test, NEDA-3(hastalık aktivitesine dair klinik atak, engellilik artışı ve MR aktivitesi kanıtlarının yokluğu)



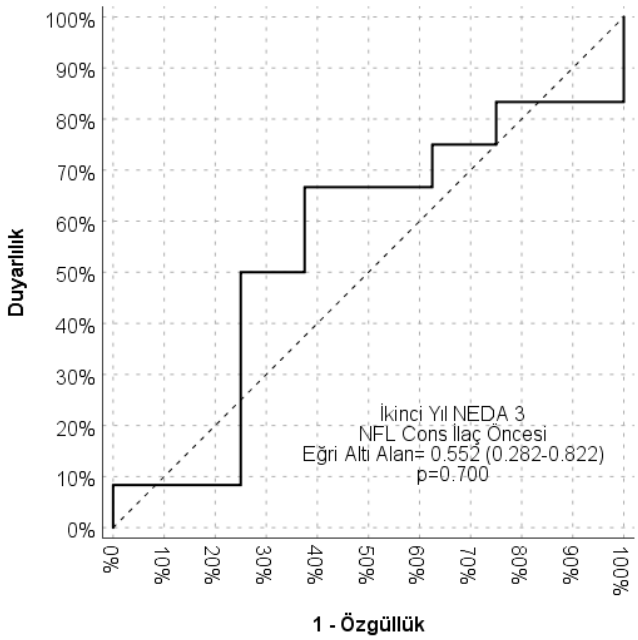
Şekil 10: Takip süresince NFL konsantrasyonu %10 azalan hastalar ile NFL konsantrasyonu değişmeyen veya aynı kalan hastaların NEDA-3 sağlama durumu

NFL konsantrasyonun Duyarlılık ve Özgüllüğü

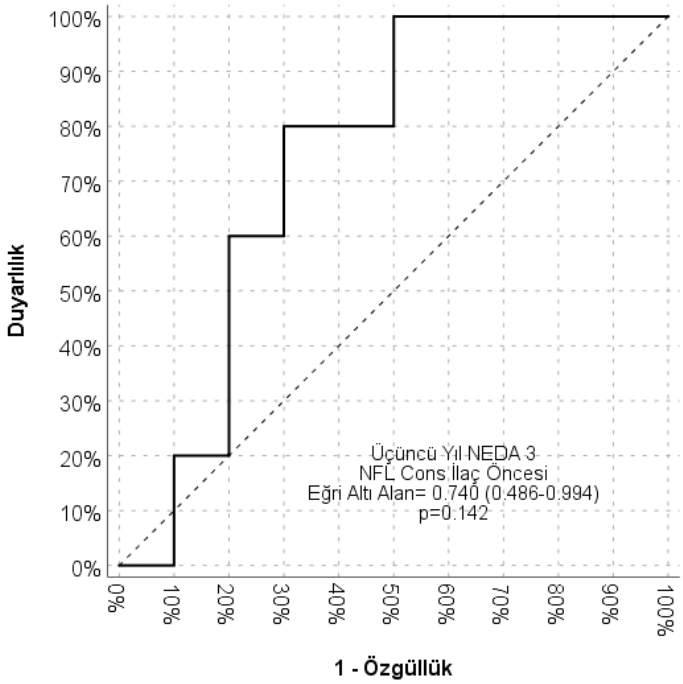
Birinci Yıl NEDA-3 olan ve olmayan hastaların ayrımında NFL Cons İlaç Öncesi değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.670(0.489-0.852)] (p= 0.102) etkinliği gözlenmemiştir.



İkinci Yıl NEDA-3 olan ve olmayan hastaların ayrımında NFL Cons İlaç Öncesi değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.552(0.282-0.822)] (p= 0.700) etkinliği gözlenmemiştir.



Üçüncü Yıl NEDA-3 olan ve olmayan hastaların ayrımında NFL Cons İlaç Öncesi değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.740(0.486-0.994)] (p= 0.142) etkinliği gözlenmemiştir.



TARTIŞMA

Bu çalışmada BOS ‘ta NF-L örneklenerek klinik ve radyolojik incelemelerin birlikte değerlendirildiği RRMS VE PPMS’den oluşan bir kohortu sunuyoruz. Çalışmamızın uzunlamasına tasarımı sayesinde 1 yıl arayla NFL’in seri ölçümü Okrelizumab tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesine izin vermekle kalmadı, aynı zamanda nöroaksonal hasarın spesifik belirteçi olarak NFL’in hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile ilişkisini inceleme fırsatı da sağladı. Bu analizlerde her birey kendi kontrolü olarak hareket ettiğinden, sonuçlarımız bireyler arası değişkenlere yönelik analizlere kıyasla daha az çelişkili olabilir.

En önemli bulgularımız, Okrelizumab tedavisine başladıktan sonra NF-L seviyelerinde gözlenen düşüş ve NF-L ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkidir.

BOS’ta NFL düzeyini araştıran 469 MS hastası ve 326 sağlıklı bireyden oluşan 10 çalışmanın incelendiği meta-analize göre MS'li hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek BOS NFL seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir(105) Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da 35 hastanın bazal NFL konsantrasyonları ortalama 416±802 olup, bu meta- analizdeki sağlıklı kontrollerin BOS’taki NFL düzeylerinden daha yüksekti.

Onsekiz hastanın okrelizumab tedavisinden 1 yıl sonra ölçülen BOS NFL konsantrasyonu tedavi öncesi ortalama değerleri 553 ±1074 ‘den 216.7±88.0’e düşüp %60,9 düşüş göstermiştir. Normal dağılım göstermemesi sebebiyle medyan NFL değerleri incelediğimizde 288,5’ten 188,9’a %34,5 düşüş göstermektedir. Sonuçlarımız BOS NfL seviyelerinin ortalama %69 oranında azalarak literatürdeki sağlıklı kontrollerle aynı seviyeye düştüğü natalizumab çalışmasının sonuçlarıyla benzerdir(10). Ayrıca fingolimod, mitoksantron ve rituksimab ile tedavi edilen MS hastalarındaki tedavi sonrası düşük BOS NF-L seviyeleri ile de uyumludur (9,12,106). Bu sonuçlara dayanarak NFL’in MS'de tedavi etkinliğini yansıttığı öne sürülülebilir.

Bazal NFL konsantrasyonlarının hasta demografisi ve MS hastalığı özellikleri ile ilişkisi kesitsel olarak değerlendirdirildiğinde NFL ile hasta yaşı arasında ilişki bulunmazken hastaların Okrelizumab öncesi geçirilen atak ile Okrelizumab alana kadar geçen süre arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Okrelizumab ilacı verilmeden önce

geçirilen süre ile NFL ölçümü arasındaki süre ne kadar düşükse NFL konsantrasyonu o kadar yüksek ölçülmüştür. Örneğin ataktan sonraki 3 aylık süre içinde ölçülen NFL düzeyi 2 hastada 4804 ve 1447 bulunmıştur ve ortalama nfl seviyesine göre neredeyse 7,5 kat artmıştır. Gunnarsson ve arkadaşlarının da MS hastalarının sağlıklı kontrollere göre ataklar esanısında neredeyse 10 kat daha yüksek saptanması aksonal hasar ve nüksler arasındaki ilişkinin altını çiziyor(8).

Ayrıca bazal NF-L düzeyleri, bazal kranial veya spinal MR'da yeni kontrastlı veya yeni T2 FLAİR lezyonları olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Bu çalışmada gözlemlenen lezyonel MRG aktivitesi ile BOS NfL düzeylerinin yüksek korelasyonu, klinik pratikte karşılaştığımız klinik bulgular ile MRG aktivitesinin uyumsuzluğu anlamına gelen klinik-radyolojik paradoksu anlamamıza katkıda bulunur (84).

MS'teki geri dönüşümsüz nörolojik bozukluklar, muhtemelen hastalığın erken evrelerinde başlayan ve biriken sinir hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkar(107). Klinik yetersizlik saptanmadan önceki uzun gecikme aşaması güvenilir biyobelirteçlerin eksikliği nedeniyle, mevcut immünomodülatör tedavilerin doku hasarı üzerindeki etkisini değerlendirmek zor olmuştur(8,108).

Okrelizumab etki mekanizması ve anti- inflamatuar potansiyeli iyi karakterize edilmiştir. Pivot okrelizumab çalışmasında, atak oranında ve MRG lezyon oluşumunda oldukça anlamlı bir azalma elde edilmiştir(13,109). Bizim çalışmamızda da hastaların %82,9 oranında atak gelişmediği %77,1 oranında hastalığın progrese olmadığı, %82,9'unda MR aktivitesinin olmadığı görülmüştür. Hastaların %65'inin hastalık aktivitesinin kanıtı olmadığı yani NEDA-3'ü sağladığı görülmüştür.

Okrelizumab tedavisi alan hastaların uzunlamasına takibi süresince 7 hastada EDSS puanında artış ile hastalığın progresyonu, 10 hastada atak geliştiği, 6 hastada ise yeni MR lezyonu geliştiği görülmüştür ve 10 hastada okrelizumab tedavisi kesilerek yeni ilaca geçilmiştir. Hastalık progresyonu göstergesi olan parametrelerden tedavi sonrası progresyon indeksi ve EDSS puanında artış saptanırken Bir diğer özürlülük progresyon ölçümü olan Multipl Skleroz Şiddet Skoru (MSSS)'da ise ilaç öncesine göre anlamlı düşüş göstermesi bu puanlama sisteminin hastalık progresyon hızına göre

sınıflandırılmasına bağlı olmasından dolayı olabilir(81). Nörolojik muayene verilerinden olan 9 delikli test tedavi sonrası artış gösterirken 25 adım yürüme testi ve SDMT test skorlarında anlamlı artış saptanmıştır.

Gerçek yaşam verilerimize göre Okrelizumab tedavisinin bazı hastalarda başarısız olmasının sebebi hasta kohortumuzda ortalama 4,24 ile daha yüksek bazal EDSS puanına sahip ileri evre hastaların olması ve yaş ortalaması 44 olan daha daha yaşlı hastalarımızın bulunması olabilir. Ayrıca covid-19 pandemisi nedeniyle bazı hastaların Okrelizumab tedavisinin idame dozlarında gecikme yaşanmıştır. Buna rağmen tedavi sonrası bakılan BOS'ta NFL düzeylerinin normalleştiğini eşzamanlı olarak göstermemiz ilgi çekicidir.

Seri ölçüm yapılan 18 hastanın 2'sinde %46 ve %64 oranında NFL artışı saptanarak tedavinin 1. yılında ilaç kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Her iki hastanın da EDSS puanında artış, yeni atak gelişimi ve MRG'da yeni T2 veya kontrastlı lezyon oluşarak NEDA (hastalık aktivitesi kanıtı yok) sınıflandırması sağlamıyordu. Verilerimize göre, klinik semptomlar olsun ya da olmasın, yükselen NF-L seviyeleri MRG taraması için bir tetikleyici görevi görebilir.

Okrelizumab tedavisi kesilen 10 hastanın 2'sinde %10'dan az oranda NFL'de azalma görülmüştür. %2 ve %3 azalmaya sebep olan stabil NFL seviyeleri olan bu hastalarda 1. ve 3. yılda EDSS progresyonu gelişmesi üzerine ilaç değişimi yapılmıştır. Buna göre, stabil klinik seyri ve stabil NF-L seviyeleri olan hastalarda MRI tekrarına gerek kalmayabilir. Ancak bunun daha büyük prospektif hasta popülasyonlarında doğrulanması gerekir.

NfL'nin MS hastalığı aktivitesi ve kötüleşmesi üzerindeki prognostik potansiyelini araştırmak için hastalar NFL değişim oranlarına %10'dan fazla artan ve %10'dan daha az oranda artan veya azalan hastalar olarak 2 alt gruba ayrıldığında 1. Yıl NEDA -3 sağlama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde BOS NF-L' i 39 hastayı içeren bir takip çalışmasında, vakaların %85'inde 2 yıl sonraki NEDA durumunu doğru bir şekilde öngördü(110).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. BOS örneklemesi yarı invaziv bir lomber ponksiyon gerektirdiğinden 35 hastanın sadece 18'inde okrelizumab tedavisi sonrası birinci yılda BOS'ta NFL seri ölçümü yapılmıştır., Ayrıca covid-19 pandemisi nedeniyle Okrelizumab tedavisinin başlanan hastalardaki idame dozlarda gecikme yaşanmıştır. İki hastada ikiye bölünmüş olan ilk dozun 14 gün ara ile verilmesi gerekirken 3'er ay gecikme yaşanmıştır. Ayrıca, çalışmamızdaki sınırlı takip, NF-L ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri tespit etme gücünü etkilemiş olabilir.

BOS NFL konsantrasyonunu klinik olarak yararlı bir biyobelirteç olarak destekleyen sağlam kanıtlar olmasına rağmen, özellikle tekrarlayan lomber ponksiyonlara ihtiyaç duyulduğunda daha yaygın kullanım için büyük bir engel oluşturmaktadır.(111). BOS NfL'yi ölçmek için ticari olarak temin edilebilen bir enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanılırken, Serumdaki NfL düzeyi BOS'takinden 42 kat daha düşük olduğundan kan ölçümleri için ELISA önerilmez. Tek molekül dizisi (Simoa) olarak adlandırılan tek moleküllü enzime bağlı immünosorbent testi tek enzim etiketli proteinlerin çok düşük konsantrasyonlarını saptayabilir (112). Aslında, bu güçlü yeni teknik, normal ELISA veya elektrokemilüminesanstan sırasıyla 126 ve 25 kat daha hassastır (87). Bu yüksek hassasiyet, sağlıklı kontrollerde beklenen düşük sNfL konsantrasyonlarının daha doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar ve anormal değerleri normal değerlerden daha iyi ayırt etmeye yardımcı olabilir.

BOS NfL ve serum NfL seviyeleri arasında güçlü bir pozitif ilişki vardır; BOS'ta %10'luk bir artış, %5,9 daha yüksek sNfL'ye karşılık gelir(85). Ülkemizde serum NFL ölçümleri yüksek maliyeti nedeniyle henüz kullanıma girmemiştir fakat çalışmalardaki sNfL klinik uygulamada uygulanmadan önce, daha geniş kontrol kohortları kullanılarak ve ilgili komorbiditeler ve tedavi etkileri dikkate alınarak genel popülasyonda referans aralıkları ve NfL tabanlı tahminlerin duyarlılığı ve özgüllüğü oluşturmak için daha fazla veri ve araştırmaya ihtiyaç duyulacaktır. Tahlil protokollerinin standardize edilmesi gerekecek ve tahlilin geçerliliğinin farklı testlerde test edilmesi gerekecektir.

SONUÇLAR

Mevcut hastalık modifiiye edici tedavilerin risk-fayda profilleri önemli ölçüde farklılık gösterir ve tedavi etkinliğinin bireysel düzeyde kısa bir süre perspektifinde doğru bir şekilde değerlendirilmesindeki zorluklar yaşanmaktadır. Uzun vadeli tedavi etkinliğine ilişkin kanıtlar henüz açıklığa kavuşmasa da MS'de immün modülasyon, hastalığın tekrarlayan fazında başlatılırsa, kalıcı sakatlığın gelişimini kısmen önleyebilir

NFL seviyelerinin gelecekte MS hastalarını sağlıklı insanlardan ayırt etmek, hastalığın ilerlemesini, hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini izlemek için yararlı bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair umut verici kanıtlar vardır. NFL seri ölçümleri yakın zamandaki nöronal hasarı belirtmek için kullanılabilir ve bu "klinik olarak sessiz hastalık" durumunda veya klinik değişikliklerin yorumlanmasının zor olduğu durumlarda özellikle yararlı olabilir. Ayrıca, yüksek NfL seviyeleri, gelecekte daha yüksek klinik atak riski ve EDSS kötüleşmesi ile de ilişkilendirilmiştir. MS'de MSS inflamasyonunun oldukça aktif kontrolünün, hastalığın uzun vadeli seyri üzerinde derin etkileri olabileceği tahmin edilmektedir, ancak bu, gelecekteki çalışmalarda gösterilmeye devam etmektedir

KAYNAKLAR

1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014 Apr 18;10(4):225–38.
2. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. Vol. 18, Multiple Sclerosis Journal. 2012. p. 552–6.
3. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, Vedeler CA. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. Vol. 10, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2019.
4. Bridel C, Van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE, Alvarez-Cermeño JC, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Apr 16];76(9):1035–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206160/
5. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, Lindberg RL, Ramagopalan S V., Norgren N, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(12):1597–603.
6. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. Vol. 64, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998.
7. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, Brundin L, Norgren N, Koel-Simmelink MJA, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2009 Apr 14 [cited 2023 Apr 7];72(15):1322–9. Available from: https://n.neurology.org/content/72/15/1322
8. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, Sundström P, Dahle C, Vrethem M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. Ann Neurol. 2011 Jan;69(1):83–9.
9. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, Stites T, Chen Y, Dahlke F, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2015 Apr 21 [cited 2023 Apr 7];84(16):1639–43. Available from: https://n.neurology.org/content/84/16/1639
10. Novakova L, Axelsson M, … MKJ of, 2017 undefined. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Wiley Online Library [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Apr 7];141(2):296–304. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jnc.13881
11. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, Zetterberg H, Blennow K, Malmeström C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as

measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. https://doi.org/101177/1352458516639384 [Internet]. 2016 Mar 21 [cited 2023 Apr 7];23(1):62–71. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516639384?journalCode=msja

12. Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, Krauss W, et al. Pierre de Flon, MD Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. 2016.

13. Bar-Or A, Thanei GA, Harp C, Bernasconi C, Bonati U, Cross AH, et al. Blood neurofilament light levels predict non-relapsing progression following anti-CD20 therapy in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: findings from the ocrelizumab randomised, double-blind phase 3 clinical trials [Internet]. 2023. Available from: www.thelancet.com

14. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. Semin Neurol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Apr 8];36(2):115–27. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1579739

15. Ramien C, Taenzer A, Lupu A, Heckmann N, Engler JB, Patas K, et al. Sex effects on inflammatory and neurodegenerative processes in multiple sclerosis. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Aug 1;67:137–46.

16. Alshubaili A, Alramzy K, Ayyad Y, neurology YGE, 2005 undefined. Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. karger.com [Internet]. [cited 2023 Apr 8]; Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/85556

17. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology [Internet]. 2006 Jul [cited 2023 Apr 8];27(1):17–21. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/93895

18. Murúa SR, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease Annu Rev Pathol Mech Dis 2022 [Internet]. 2022;17:2021. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052920-

19. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. Vol. 22, Nature Reviews Immunology. Nature Research; 2022. p. 734–50.

20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Vol. 26, European Journal of Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 27–40.

21. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2018 Jan 11;378(2):169–80.

22. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology 2012 8:11 [Internet]. 2012 Oct 9 [cited 2023 Apr 8];8(11):602–12. Available from: https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.198

23. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nature Reviews Immunology 2015 15:9 [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2023 Apr 8];15(9):545–58. Available from: https://www.nature.com/articles/nri3871

24. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2023 Apr 8];133(7):1900–13. Available from: https://academic.oup.com/brain/article/133/7/1900/325145

25. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Anand S, Deans TJ, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. Springer [Internet]. 2006 Jan [cited 2023 Apr 8];253(1):98–108. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-0934-5

26. Ortiz G, Pacheco-Moisés F, … MMIA of medical, 2014 undefined. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 8]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440914002628

27. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of Demyelinating Diseases. https://doi.org/101146/annurev-pathol-011811-132443 [Internet]. 2012 Feb 7 [cited 2023 Apr 9];7:185–217. Available from: https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-pathol-011811-132443

28. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. J Autoimmun. 2014 Feb 1;48–49:134–42.

29. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013 Oct 15;333(1–2):1–4.

30. Gilmore CP, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2023 Apr 8];80(2):182–7. Available from: https://jnnp.bmj.com/content/80/2/182

31. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2023 Apr 12];365(23):2188–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150037/

32. Ruce B, Rapp DT, Ohn J, Eterson P, Ansohoff IMR, Verre S, et al. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. https://doi.org/101056/NEJM199801293380502 [Internet]. 1998 Jan 29 [cited

2023 Apr 8];338(5):278–85. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199801293380502

33. Bruck W, Porada P, Poser S, Rieckmann P, Hanefeld F, Kretzschmar HA, et al. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. Wiley Online Library [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 9];38(5):788–96. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410380514

34. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(5):646–57.

35. Barkhof F, Brück W, Groot C De, … EBA of, 2003 undefined. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2023 Apr 9]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/784501

36. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain [Internet]. 2009 May [cited 2023 Apr 8];132(5):1175. Available from: /pmc/articles/PMC2677799/

37. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2023 Apr 9];8(9):a028928–a028928. Available from: https://europepmc.org/articles/PMC6120692

38. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, et al. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 83: 278–286. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2023 Apr 10].

39. Bot J, America FBN clinics of N, 2009 undefined. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052514908000890

40. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Neurology CN, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? AAN Enterprises [Internet]. [cited 2023 Apr 9]; Available from: https://n.neurology.org/content/70/13_Part_2/1079.short

41. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2002 Jan 17;346(3):158–64.

42. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):157–69.

43. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology [Internet]. 2010 Nov 23 [cited

2023 Apr 9];75(21):1933–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098409/

44. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol. 2006 Apr 1;5(4):343–54.

45. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 9];372(9648):1502–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18970977/

46. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis - A quiet revolution. Nat Rev Neurol. 2015 Mar 14;11(3):134–42.

47. Turan, Ö.F., Multiple Skleroz: Klinik Özellikler ve Seyir, in Temel ve Klinik Nöroimmünoloji, R. Karabudak, Editor. 2013, Ada yayıncılık: Ankara. p. 223-228. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2023 Apr 9].

48. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H214396885

49. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. Radiology [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Apr 16];259(3):659–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602503/

50. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Apr 14];20(8):653–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139157/

51. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb 1;17(2):162–73.

52. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2023 Apr 16];15(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112766/

53. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];389(10076):1336–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889190/

54. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep

[Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2023 Apr 16];15(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112766/

55. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

56. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology [Internet]. 1983 [cited 2023 Apr 13];33(11):1444–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/

57. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology [Internet]. 2014 Jul 7 [cited 2023 Apr 13];83(3):278. Available from: /pmc/articles/PMC4117366/

58. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. Ann Neurol [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Apr 13];56(2):303–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293286/

59. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Apr 13];84(11):1192–8. Available from: https://jnnp.bmj.com/content/84/11/1192

60. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 13];122:371–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507526/

61. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain. 2022 Sep 14;145(9):3147–61.

62. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Apr 13];80(1):89–100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145331/

63. Portaccio E, Bellinvia A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. Brain [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Apr 13];145(8):2796–805. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325059/

64. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. Ann

Neurol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 13];91(2):268–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878197/

65. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Apr 13];85(5):653–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851128/

66. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Apr 13];85(5):653–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851128/

67. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 13];91(2):268–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878197/

68. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch Neurol [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Apr 13];63(12):1686–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172607/

69. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. Brain [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Apr 13];129(Pt 3):584–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401620/

70. Klawiter EC. Current and new directions in MRI in multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn) [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Apr 13];19(4 Multiple Sclerosis):1058–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917101/

71. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, Enzinger C, Fisher E, Horsfield MA, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. Arch Neurol [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 13];68(12):1514–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159052/

72. Schlaeger R, Papinutto N, Zhu AH, Lobach I V., Bevan CJ, Bucci M, et al. Association Between Thoracic Spinal Cord Gray Matter Atrophy and Disability in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Apr 13];72(8):897–904. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053119/

73. Bernitsas E, Bao F, Seraji-Bozorgzad N, Chorostecki J, Santiago C, Tselis A, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Apr 13];4(1):47–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787052/

74. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014 Jan 1;122:371–91.

75. MacKenzie-Graham A, Kurth F, Itoh Y, Wang HJ, Montag MJ, Elashoff R, et al. Disability-Specific Atlases of Gray Matter Loss in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. JAMA Neurol [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Apr 13];73(8):944–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294295/

76. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye (Lond) [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Apr 13];32(5):884–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391574/

77. Lambe J, Fitzgerald KC, Murphy OC, Filippatou AG, Sotirchos ES, Kalaitzidis G, et al. Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis. Neurology [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2023 Apr 13];96(16):e2058–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653904/

78. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K, Gonzales E, Haraszti S, Koebnick C, et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2023 Apr 16];89(6):563–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701499/

79. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];126(Pt 4):770–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615637/

80. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, Adams D, Craig D, et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Apr 14];81(9):1039–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639385/

81. Ramachandran S, Strange RC, Jones PW, Kalra S, Nayak D, Hawkins CP. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 14];3(5):593–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26265271/

82. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, Zetterberg H, Blennow K, Dankiewicz J, et al. Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. JAMA Neurol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 16];76(1):64–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383090/

83. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, Steffen F, Muthuraman M, Wasser K, et al. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. Stroke [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Apr 16];50(11):3077–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537188/

84. Bittner S, Oh J, Havrdová E, Tintoré M, Brain FZ, 2021 undefined. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. academic.oup.com [Internet]. [cited 2023 Apr 16]; Available from: https://academic.oup.com/brain/article-abstract/144/10/2954/6310737

85. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2017 Jun 1;81(6):857–70.

86. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, Myhr KM, Torkildsen Ø, Wergeland S, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Jan 1;5(1).

87. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, 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 [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Apr 16];54(10):1655–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071153/

88. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. 2017.

89. Peng L, Bi C, Xia D, Mao L, Qian H. Increased cerebrospinal fluid neurofilament light chain in central nervous system inflammatory demyelinating disease. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Apr 16];30:123–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771578/

90. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. JAMA Neurol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 16];77(1):58–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515562/

91. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. Brain [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];141(4):1085–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452342/

92. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. Mult Scler [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];25(5):678–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29542376/

93. Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Radaelli M, et al. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. Neurology [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2023 Apr 16];92(7):E733–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635483/

94. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Salmen A, et al. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. EBioMedicine [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 16];56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460167/

95. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Brain [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Apr 16];141(8):2382–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860296/

96. Rosso M, Gonzalez CT, Healy BC, Saxena S, Paul A, Bjornevik K, et al. Temporal association of sNfL and gad-enhancing lesions in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 16];7(6):945–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452160/

97. Cantó E, Barro C, Zhao C, Caillier SJ, Michalak Z, Bove R, et al. Association Between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course Among Patients With Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years. JAMA Neurol [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Apr 16];76(11):1359–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403661/

98. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Dalen I, Lode K, Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2018 Sep 1;24(10):1301–7.

99. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. Expert Rev Neurother [Internet]. 2020 Aug 2 [cited 2023 Apr 16];20(8):747–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326770/

100. Sejbaek T, Nielsen HH, Penner N, Plavina T, Mendoza JP, Martin NA, et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Apr 16];90(12):1324–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611264/

101. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6

102. Sormani MP, Kappos L, Häring D, Kropshofer H, Barro C, Leppert D, et al. Including Blood Neurofilament Light Chain in the NEDA Concept in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Trials (S24.007). Neurology. 2018;90(15 Supplement).

103. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2023 Apr 16];376(3):221–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002679/

104. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 16];378(9805):1779–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047971/

105. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: A meta-analysis study. Vol. 14, Neuropsychiatric Disease and Treatment. Dove Medical Press Ltd; 2018. p. 2241–54.

106. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, Zetterberg H, Sundström P, Lycke J, et al. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2014 Jan 23;20(1):43–50.

107. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2010 Mar;16(3):287–92.

108. Malmeström C, Haghighi ; S, Rosengren ; L, Andersen ; O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. 2003.

109. Margoni M, Preziosa P, Tortorella P, Filippi M, Rocca MA. Does Ocrelizumab Limit Multiple Sclerosis Progression? Current Evidence from Clinical, MRI, and Fluid Biomarkers. Neurotherapeutics. 2022 Jul;19(4):1216–28.

110. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing–remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2017 May 1;24(5):703–12.

111. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, Vedeler CA. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. Vol. 10, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2019.

112. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. Nat Biotechnol. 2010 Jun 23;28(6):595–9.

EKLER

Tablo 24 :Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS)(56)

0 = Normal nörolojik muayene (tüm Fonksiyonel Sistemlerde [FS] 0; Serebral sistem 1 kabul edilebilir)

1.0 = Engellilik yok, bir FS'de minimal bulgu (Serebral sistem hariç 1 puan)

1.5 = Birden fazla FS'de minimum bulgu, engellilik belirtisi yok (Serebral sistem hariç birden fazla FS'de 1 puan)

2.0 = Bir FS'de minimum engellilik (bir FS derece 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5 = İki FS'de minimal engellilik (iki FS derece 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0 = Bir FS'de orta derecede engellilik (bir FS derece 3, diğerleri 0 veya 1) veya üç veya dört FS'de (üç/dört FS derece 2, diğerleri 0 veya 1) tamamen ayakta olmasına rağmen hafif engellilik

3.5 = Tamamen ayakta ancak bir FS'de orta derecede engellilik (bir derece 3) ve bir veya iki FS derece 2 veya iki FS derece 3; veya beş FS derece 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0 = Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir fonksiyonel sistemde 4puan engellilik olmasına karşın (diğerleri 0 ya da 1 ya da ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, , yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir

4.5 =Günün büyük bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar, tam gün çalışabiliyor, bunun dışında tam aktivitede bir miktar kısıtlama olabilir veya asgari düzeyde yardıma ihtiyaç duyabilir; genellikle bir FS derece 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların sınırlarını aşan daha düşük derecelerin kombinasyonlarından oluşan nispeten şiddetli sakatlık ile karakterize edilir. Yardımsız veya dinlenmeden yaklaşık 300 metre yürüyebilir.

5.0 = Yaklaşık 200 metre boyunca yardımsız veya dinlenmeden yürüyebiliyor.;tüm günlük aktiviteleri engelleyecek kadar şiddetli engellilik (örneğin, özel hükümler olmadan tam gün çalışabilme). (Genel FS eşdeğerleri, tek başına bir derece 5, diğerleri 0 veya 1'dir veya genellikle basamak 4.0'ın özelliklerini aşan daha düşük derecelerin kombinasyonlarıdır.)

5.5 = Yaklaşık 100 metre boyunca yardımsız veya dinlenmeden yürüyebiliyor; tüm günlük aktiviteleri engelleyecek kadar şiddetli engellilik. (Genel FS eşdeğerleri, tek başına bir derece 5, diğerleri 0 veya 1'dir veya genellikle adım 4.0'dakileri aşan daha düşük derecelerin kombinasyonlarıdır.)

6.0 = Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürümek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (baston, koltuk değneği veya destek) gerekiyor. (Genel FS eşdeğerleri, ikiden fazla FS derecesi 3+ olan kombinasyonlardır.)

6.5 = Yaklaşık 20 metre dinlenmeden yürümek için sürekli iki taraflı yardım (bastonlar, koltuk değnekleri veya destekler) gerekiyor. (Genel FS eşdeğerleri, ikiden fazla FS derecesi 3+ olan kombinasyonlardır.)

7.0 = Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir, genel olarak FS eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde 4 puan ya da daha fazla, çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5 puan

7.5 = Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri 4 puan bozukluk içeren birden fazla fonksiyonel sistem.

8.0 = Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, bir çok özbakım işini kendisi görebilir, Genel FS eşdeğerleri, çeşitli sistemlerde genellikle derece 4+ olan kombinasyonlardır.

8.5 = Günün çoğunda yatağa bağımlıdır, kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir, bazı özbakım işlerini kendisi görebilir,.(genel FS eşdeğerleri, çeşitli sistemlerde genellikle 4+ olan kombinasyonlardır.)

9.0 = 9.0Yatağa bağlı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri çoğu 4 puan ve üstü olan bileşimler

9.5 = Tümüyle yatağa bağlı hasta, etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur, fonksiyonel sistem eşdeğerleri neredeyse tümü 4 puan ve üstünün bileşmleri

10 = MS‟e bağlı solunum yetmezliği, koma veya durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu ölüm

BOS NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİNİN OCRELİZUMAB TEDAVİSİNE YANITLILIK BELİRTECİ OLARAK DEĞERİ KONULU ÇALIŞMA

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.
Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce
Çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve
Kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir
Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz.
Sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğimize başvuran ve okrelizumab tedavisi başlanan multipl skleroz hastalarında beyin omurilik sıvısındaki NFL düzeylerinin klinik seyre etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 yaş üstü, 65 yaş altı Kadın – Erkek hasta olmanız ve okur-yazar olmanız gerekmektedir.

NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?

Beyin omurilik sıvısı almak için genellikle hasta yan yatırılarak (nadiren hasta oturtulup öne eğik pozisyon verilerek) bel bölgesindeki omurların arasındaki boşluktan yapılır. Hastaya pozisyon verildikten ve hareketsiz durması sağlandıktan sonra girişimin yapılacağı yerin üzerindeki cilt antiseptik solüsyonla silinerek üzeri delikli mikroptan arındırılmış örtü ile örtülür. Bel sıvısı alınabilmesi için cilt ve cilt altının özel iğne ile delinmesi gerekir. İşlem sırasında iğnenin batırıldığı yerde ciltte ve cilt altı dokularda hasta iğne batmasına bağlı acı duyar. Bunu en aza indirmek için cilt ve cilt altına yerel uyuşturucu verilerek uyuşturulabilir. Yapılacak incelemeler için gereken en az miktarda bel sıvısı mikroptan arındırılmış tüplere alınacaktır. Bütün bu işlemler yaklaşık 10-15 dakika sürecektir. Bel sıvısı alınma işlemi tamamlandıktan sonra girişimin yapıldığı yerde cilt üzerine mikroptan arındırılmış gazlı bez ile 2-3 dakika bası uygulanır, kanama ve sızma kontrolü yapılır. Sonra bu yer mikroptan arındırılmış gazlı bez ile kapatılır ve yapışkan bant yapıştırılır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada sizin için beklenen yarar multipl skleroz hastalarında gidişatı öngörebilmeyi sağlayacak faktörlerin belirlenmesidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Beyin omurilik sıvısı alınması sonrası hasta baş ağrısı hissedebilir. Baş ağrısı hafif olabileceği gibi bazen şiddetli de olabilir. Baş ağrısı durumunda hastanın sırt üstü düz yatırılması rahatlatıcı olacaktır, Rahatlamazsa ağızdan parasetamol gibi ağrı kesici ilaç kullanılması gerekebilir. Böyle bir durumda doktorunuzla iletişime geçmeniz gerekir. Aspirin kanamaya eğilim yaratabileceğinden alınmamalıdır. Ayrıca bol sıvı alınması da baş ağrısını önler veya azaltır. Bazen de hastanın girişim yapılan yerde ağrısı olabilir, bu durum genellikle geçici olsa da ağrı kesici verilmesi gerekebilir. Yerel uyuşturma için kullanılan ilaca karşı nadiren alerjik tepki gelişebilir. Bu durumda doktorunuz size gerekli girişimi yapacaktır.

Seyrek olarak girişim yapılan yerden uzayan kanama veya beyin-omurilik sıvısı sızması veya girişim yerinde kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı ile kendini gösteren enfeksiyon görülebilir. Bunlar uygun şekilde tedavi edilebilecek durumlardır. Hastaneden ayrıldıktan sonra böyle durumlar dikkatinizi çekerse hemen doktorunuzu arayıp durumu bildirmelisiniz.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma süresi boyunca sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmek ,araştırma hakkında ek bilgiler almak, çalışma ile ilgili ya da diğer rahatsızlıklarınız için Prof. Dr. Recai Türkoğlu'na ulaşabilirsiniz. (cep no: 053**********)

ÇALIŞMA KAPSAMINDA GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Araştırma kapsamında yapılacak bel sıvısı alma işlemi için size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.
Rutin poliklinik kontrolü için gerekli tetkikler güvencesi olduğunuz kurum tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışma esas olarak Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacak ve alınan kan örnekleri destekleyici kurum İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anadalı'nda çalışılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır.
Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz .

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır.
Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda sizinle ilgili veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır,y azılıBGOF'un imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.
Bilgiler kamuoyuna açıklanmayacak;araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak,araştırma konusuyla ilgili sizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

BOS nörofilament hafif zincir düzeylerinin ocrelizumab tedavisine yanıtlılık belirteci olarak değeri

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5. sayfalık metni okudum ve aşağıda adı belirtilen hekimden sözlü olarak dinledim.
Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.
Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.
Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.
Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI SOYADI:
ADRESİ:

TELEFON:
TARİH:

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI İMZA

ADI SOYADI:
TARİH:

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK İMZA

ADI SOYADI:
GÖREVİ:
TARİH: