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

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KLİNİK GÖSTERGELER VE BİYOBELİRTEÇLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Ruziye EROL YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

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

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KLİNİK GÖSTERGELER VE BİYOBELİRTEÇLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Ruziye EROL YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim ve iyi bir insan olma yolunda bizlere yol gösteren, sağladığı düzenli ve huzurlu çalışma ortamı sayesinde işimizi en iyi şekilde yapmamıza ortam hazırlayan ve bizleri motive eden, her türlü sorunumuza kulak vererek bizlerle birlikte çözüm aramaktan çekinmeyen değerli hocam Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI'ya,

Eğitimim boyunca akademik anlamda her türlü desteğini gösteren, tezimin her aşamasında değerli katkılarını sunan, bilgi ve tecrübelerini her daim içtemlikle vakit ayırarak paylaşan, bakış açımızı genişletecek katkılarını esirgemeyen ve asistanlarına verdiği değeri her daim gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU'na,

Asistanlık hayatım boyunca sayısız kez bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her koşulda asistan hekim eğitimine verdikleri önemi gösteren, tüm sorularıma içtenlikle yanıt veren başta değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal TUTKAVUL, Prof. Dr. Hülya TİRELİ, Doç. Dr.Gülbün Asuman YÜKSEL ve Doç. Dr. Yılmaz ÇETİNKAYA olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Tezimin planlanmasında ve diğer tüm aşamalarında katkılarını esirgemeyen ve vakit ayırarak sorularıma cevap bulan değerli hocam Prof. Dr.Erdem TÜZÜN'e

Çalışma ortamımızda bir aile gibi hissettiren, iyi ve kötü günlerimizi içtenlikle paylaştığımız ve her daim desteklerini hissettiğim başta Dr.Tuğçe KIZILAY, Dr. Gürsan Güneş UYGUN, Dr. Can ULUTAŞ, Dr. Ezgi NAZLI, Dr. Ayça Simay ERSÖZ ve Dr.Huzeyfe KÖKLÜ ve Dr.Sefa ÖZAYDIN olmak üzere, tüm değerli hekim arkadaşlarıma,

Her daim yardımımıza koşan bölüm sekreterimiz Zeynep YÜCE'ye, klinikte sayısız gün geçirdiğimiz çalışma ortamımızı güzelleştiren başta İrem ŞANDIR, Kadriye GÜL, Sena ŞİMŞEK olmak üzere tüm değerli hemşire arkadaşlarımıza ve personellerimize,

Destekçilerim olduklarını bildiğim babama, kardeşim Çağla Su EROL'a,

ve hayatım boyunca bana koşulsuz sevgisini sunan, daimi desteğini fedakarlıkla göstermeye devam eden ve her zaman bana inanan annem Havva EROL'a,

Tüm sevgisi ve fedakarlığıyla yıllardır yanımda olan sevgili eşim Ahmet YILDIZ'a

Ve artık benim de koşulsuz sevgimi sunduğum en değerlim, oğlum Kaan YILDIZ'a,

teşekkür ederim.

Bu tezi bütçe ile destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimle.

Dr. Ruziye EROL YILDIZ

İstanbul, 2024

BEYAN FORMU

Uzmanlik tezi olarak sunduğum “Agresif Seyirli Multipl Skleroz Hastalarında Klinik Göstergeler ve Biyobelirteçlerin Belirlenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Recai TÜRKOĞLU’nın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Ruziye EROL YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

BEYAN FORMU ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xiii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. MULTİPL SKLEROZ 3

2.1.1. Patofizyoloji 3

2.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.3. Risk Faktörleri 4

2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular 6

2.1.5. Multipl Skleroz Fenotipleri 8

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı 12

2.1.6.1. Tanı kriterleri 12

2.1.6.2. MS ayırıcı tanısında tipik ve atipik bulgular 14

2.1.7. MS Tanı Yöntemleri 15

2.1.7.1. Manyetik rezonans görüntüleme 15

2.1.7.2. Beyin omurilik sıvısı 16

2.1.7.3. Uyandırılmış potansiyeller (VEP, SEP, MEP, BAEP) 18

2.1.7.4. OCT 18

2.1.8. MS'te Tedaviler 18

2.1.9. MS'te Biyobelirteçler 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇLAR 55

7. KISITLILIKLAR 56

8. KAYNAKLAR 57

9. EKLER ..... Error! Bookmark not defined.

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU ..... **Error! Bookmark not defined.**

EK-2. EDSS (GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ) ..... **Error! Bookmark not defined.**

10. ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

ABMS : Agresif başlangıçlı multipl skleroz

AMS : Agresif multipl skleroz

BDNF : Brain kaynaklı nörotrofik faktör

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CHI3L1 : Kitinaz-3 benzeri protein1

CXCL13 : Kemokin ligand 13

EDSS : Expanded Disability Status Scale

GFAP : Glial fibriler asidik protein

HLA : İnsan lökosit antijeni

IgG : İmmunglobulin G

IgM : İmmunglobulin M

INO : İnternükleer oftalmopleji

İMT : İmmünomodülatör tedavi

JCV : John Cunningham virüsü

KIS : Klinik İzole Sendrom

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRZ : Kızamık-Rubella-Zoster

MS : Multipl Skleroz

NA RRMS : Non agresif Relapsing Remitting Multipl Skleroz

NFL : Nörofilaman Hafif Zincir

NGRN : Nörogranin

OCT : Optik koherans tomografi

OKB : Oligoklonal Bant

ON : Optik Nörit

PPMS : Primer Progresif Multipl Skleroz

RAPD : Reaktif afarent pupil defekti

RİS : Radyolojik izole sendrom

RRMS : Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SPMS : Sekonder Progresif Multipl Skleroz

SSS : Santral Sinir Sistemi

Treg : Regulatuar T hücreleri

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Agresif seyirli MS'in literatürdeki tarihsel ve güncel tanımlamaları 11

Tablo-2: 2017 Revize McDonald Kriterleri 13

Tablo- 3: Multipl sklerozda tipik ve atipik prezentasyonlar 14

Tablo-4: MS tanı ve takibinde klinik önemi araştırılan BOS belirteçleri 25

Tablo-5: Olguların gruplara göre demografik verilerinin karşılaştırılması 31

Tablo-6: Tanı gruplarının başlangıç ve takip 9 delikli test ve 25 adım yürüme testi karşılaştırması 32

Tablo-7: İlk atak bulguları açısından gruplar arasında karşılaştırma 33

Tablo-8: Tanı gruplarının atak sayıları açısından karşılaştırılması 34

Tablo-9: Tanı gruplarının ilk MRG özelliklerine göre karşılaştırılması 34

Tablo-10: Tanı gruplarının ilk MRG'larındaki lezyon sayılarına göre karşılaştırılması 35

Tablo-11: Tanı gruplarının takip MRG'da yeni lezyon varlığına göre karşılaştırılması 36

Tablo-12: Tanı gruplarının başlangıç ve takip EDSS değerlerine göre karşılaştırılması 36

Tablo-13: Tanı gruplarının takipte NEDA-3 durumunu sağlama açısından karşılaştırılması 38

Tablo-14: Takip başlangıcında ve sonundaki tedavilerin gruplara göre dağılımı 39

Tablo-15: Gruplar arasında BOS belirteç düzeylerinin karşılaştırılması 40

Tablo-16: Takipteki atak sayısı ve EDSS kötüleşmesi ile bazal BOS belirteç düzeylerinin korelasyonu 41

Tablo-17: Grup ayrımı yapılmaksızın takip MRG'da yeni kranial T2 lezyon/ kontrastlı lezyon varlığına göre BOS biyobelirteçlerinin karşılaştırılması 44

Tablo-18: Grup ayrımı yapılmaksızın takip MRG'da yeni spinal T2 lezyon varlığına göre BOS belirteçlerinin karşılaştırılması 44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: MS'te çevresel, genetik ve epigenetik risk faktörleri 5

Şekil-2: 2013 MS relapsing ve progresif fenotip tanımlamaları 9

Şekil-3: Oligoklonal bant tipleri 17

Şekil-4: MS'te biyobelirteçlerin klinik kullanım alanları 24

Şekil-5: Gruplar arasında BOS NFL düzeylerinin karşılaştırılması 40

Şekil-6: Gruplar arasında BOS BDNF düzeylerinin karşılaştırılması 41

Şekil-7: Takibin ilk 2 yılındaki atak sayısı ile BOS BDNF düzeyleri arasındaki ilişki 42

Şekil-8: Takibin ilk 2 yılındaki EDSS artışıyla BOS BDNF düzeyi arasındaki ilişki 42

Şekil-9: Ataktan sonra BOS alınan zamana kadar olan süre ile BOS NFL düzeyi arasındaki ilişki 43

AGRESİF SEYİRLİ MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KLİNİK GÖSTERGELER VE BİYOBELİRTEÇLERİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin inflamasyon ve dejenerasyonla giden kronik otoimmun hastalığıdır. MS alanında hastalık aktivitesini ve prognozu göstermek amaçlı birçok biyobelirteç çalışılsa da klinik kullanıma girenler sınırlıdır. Çalışmamızda yeni tanı aşamasındaki MS hastalarında, atak özellikleri, "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) skorları, Manyetik Rezonans Görüntüleme'de (MRG) lezyon sayı ve lokalizasyonları ile beyin omurilik sıvısı (BOS) nörofilaman hafif zincir (NFL), nörogranin (NGRN) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin ilişkisini ve bu belirteçlerin prognostik değerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Mc Donald 2017 kriterlerine göre yeni "relapsing remittin MS" (RRMS) tanısı alan, tanı anında BOS örneği alınan 67 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ilk atak bulguları, toplam atak sayıları, EDSS skorları, 9 delikli test ve 25 adım yürüme testleri, oligoklonal bant tipleri (OKB) kaydedildi. Tüm hastaların hastalık başlangıcındaki ve takibindeki kranial ve spinal MRG'larında, T2 lezyon yükü, lezyon lokalizasyonları (supratentorial, jukstakortikal/kortikal, infratentorial, spinal), kontrast tutan/yeni eklenen lezyon sayı ve lokalizasyonları kaydedildi. Tanı aşamasında atravmatik alınan BOS örneğinden 2 cc BOS hastalardan onam alınarak polipropilen tüplere ayrıldı. BOS NFL, NGRN ve BDNF düzeyi çalışılması için uygun şartlarda saklandı ve "Enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi ile İstanbul Tıp Fakültesi Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü'nde çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 67 hastanın (43 kadın, 24 erkek), 20'si agresif MS (AMS), 11'i Agresif başlangıçlı MS (ABMS) ve 36'sı non agresif RRMS olarak gruplandırıldı. AMS grubunda ilk atağın piramidal bulgularla başlaması (p:0.016), ilk MRG'da yüksek kranial T2 lezyon yüküne (>20) sahip olma (p:0.004), düşük BOS BDNF düzeylerine sahip olma (p: 0.001) açısından non agresif RRMS grubuyla arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar izlendi. Hastaların takibinde ilk 2 yıldaki EDSS kötüleşmesi (r= -0,249; p=0,049) ile BOS BDNF düzeyleri arasında negatif

yönlü korelasyon izlendi. Hastaların ilk 2 yıldaki atak sayıları (r=-0,388; p=0,002) ve toplam atak sayıları (r=-0,393; p=0,001) ile BOS BDNF düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon izlendi. Geçirilen son atak ve BOS alındığı zaman arasındaki süre ile BOS NFL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (r=-0,342; p=0,006). NGRN düzeyleri ile gruplar arasında fark izlenmemiş ve klinik verilerle ilişkisi bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız agresif seyirli MS'te BDNF belirtecinin prognostik önemini ortaya koymuş, NFL'in hastalık aktivitesiyle ilişkisini literatürle uyumlu olarak yeniden göstermiştir. NGRN belirtecinin MS pratiğinde kullanılabilmesi için çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, biyobelirteç, nörofilaman hafif zincir, nörogrann, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, prognoz

DETERMINATION OF CLINICAL INDICATORS AND BIOMARKERS IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

ABSTRACT

Aim: Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). Although numerous biomarkers have been studied to assess disease activity and prognosis in MS, more data is needed before they can be used in clinical practice. In our study, we aimed to investigate the relationship between attack characteristics, EDSS scores, magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) findings, and CSF levels of neurofilament light chain (NFL), neurogranin (NGRN), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in newly diagnosed MS patients, and to determine the prognostic value of these markers.

Material and Methods: Our study included 67 patients who were newly diagnosed with RRMS according to the 2017 McDonald criteria and had CSF samples taken at the time of diagnosis: 20 with Aggressive MS, 11 with Aggressive Onset MS, and 36 with Non-Aggressive MS. Data recorded for all patients included age, gender, number of attacks, type of attack (brainstem, sensory, pyramidal, optic neuritis, spinal, cerebellar), EDSS (Expanded Disability Status Scale) scores, 9-Hole Peg Test and 25-Foot Walk Test results. Cranial and spinal imaging findings from previous scans, which were recorded in the system, were evaluated for all patients. This evaluation included recording T2 lesion load, lesion distribution (supratentorial, infratentorial, spinal), and contrast enhancement pattern. In the CSF examination conducted atraumatically at the time of diagnosis, the presence and type of oligoclonal bands were recorded, and 2 cc of CSF was separated from each patient, with their consent, into polypropylene tubes. After centrifugation and aliquoting, samples for CSF NFL, NGRN, and BDNF levels were stored under appropriate conditions at -80°C and were analyzed using ELISA at the Istanbul Faculty of Medicine, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine and Research.

Results: The 67 patients included in our study (43 women, 24 men) were grouped as follows: 20 with Aggressive MS (AMS), 11 with Aggressive Onset MS (AOMS), and

36 with Non-Aggressive RRMS. In the AMS group, there were statistically significant differences compared to the Non-Aggressive RRMS group regarding the onset of the first attack with pyramidal symptoms (p=0.016), having a high cranial T2 lesion load (>20) on the initial MRI (p=0.004), and having low CSF BDNF levels (p=0.001). During follow-up, a negative correlation was observed between CSF BDNF levels and EDSS worsening in the first two years (r= -0.249; p=0.049). A negative correlation was also found between CSF BDNF levels and the number of attacks in the first two years (r=-0.388; p=0.002) as well as the total number of attacks (r=-0.393; p=0.001). Additionally, there was a statistically significant weak negative correlation between the time elapsed since the last attack and when the CSF was obtained and CSF NFL levels (r=-0.342; p=0.006).

Conclusion: Our study has demonstrated the prognostic importance of the BDNF biomarker in aggressive MS. It has also confirmed the association of NFL with disease activity, consistent with the literature. According to our findings, the use of the NGRN biomarker in MS practice does not appear feasible.

Keywords: multiple sclerosis, biomarker, neurofilament light chain, neurogranin, brain-derived neurotrophic factor, prognosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), SSS'in, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla giden kronik inflamatuar hastalığıdır. Sıklıkla genç erişkin nüfusun etkilendiği bu hastalık, travmaya bağlı olmayan nörolojik engelliliğin önde gelen sebeplerindendir[1]. Genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide rol oynadığı bilinse de miyeline karşı gelişen inflamatuar saldırının nedeni hala araştırılmaktadır.

Farklı klinik alt tiplerin görüldüğü MS hastalığında, bazı hastalarda yıllarca engelliliğin artmadığı stabil bir seyir gözlemlenirken, bazı hastalarda immunmodulatuar tedavilere rağmen sık ataklar ve hızlı engellilik artışı söz konusudur. Hastalık başlangıcında seyri öngörebilmek, hastada ilerleyici engellilik gelişmeden önce hekimin tedavi penceresini yakalaması açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle MS'in erken döneminde aksonal hasarı ve subklinik hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteç çalışmaları prognoz tayini için gerekli hale gelmiştir[2]. Son yıllarda BOS ve serum örneklerinde çalışılan biyobelirteçler arasında NFL'in aksonal hasarın göstergesi olduğu bilinmektedir. NFL'in hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtını göstermede etkin bir belirteç olduğu gösterilmiştir[3]. NFL'in prognostik belirteç olarak da kullanılmasını destekleyen çalışmalar mevcuttur ancak MS'in agresif seyrini belirlemede NFL'nin değeri açısından bir netlik bulunmamaktadır.

Nörogranin (NGRN), hippokampüsün ve korteksin piramidal hücrelerinde bulunan, sinaptik plastisite ve rejenerasyonda rol oynayan granül benzeri protein yapılı moleküldür[4]. Nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve izleminde potansiyel biyobelirteç olabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur ancak MS hastalığındaki prognostik değeri netlik kazanmamıştır.

Santral ve periferik sinir sistemlerinin immun hücreleri tarafından üretilen nörotrofik faktörlerden olan Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)'in inflamasyonu düzenleyici ve nöroprotektif etkisi gösterilmiştir[5]. BDNF'in MS'te hastalık aktivitesi ve prognozu göstermekteki rolü incelenmeye değer bir konudur.

Bu çalışmada MS hastaları, agresif seyirli MS ve agresif seyir kriterlerine uymayan MS grubu olarak Hastalardan tanı aşamasında alınan BOS örneğinde NFL, NGRN ve BDNF belirteçleri ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Hastaların demografik verileri, ilk atak bulguları ve takipteki atak sayıları, EDSS düzeyleri, MRG başlangıç ve takip çekimlerindeki lezyon sayı ve lokalizasyonları ile NFL, NGRN ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenerek, belirteçlerin hastalık aktivitesi ve prognostik değerlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl Skleroz, SSS'nin demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile giden konik inflamatuar hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülen ve sıklıkla 20-50 yaş arası tanı alan MS, genç erişkin nüfusun travmaya bağlı olmayan nörolojik engelliliğinin en sık sebebidir[1]. Sıklıkla ataklar halindeki tekrarlayıcı fokal nörolojik bulgular ile başlar. Görme bozukluğu, duysal ve piramidal bulgular, ataksi, sfinkter fonksiyon bozukluğu ve bilişsel etkilenme MS'te sık görülen klinik tablolardır. Kısmen ya da tamamen iyileşen ataklar ile beraber süregelen progresyon aşaması MS'te engellilik nedenidir. Hastalık SSS'ne lokalize demiyelinizan plaklar ile karakterizedir. MS gelişimine sebep olan bazı genetik ve çevresel risk faktörleri tanımlanmıştır ancak hastalığın patofizyolojisinin çok faktörlü olduğu bilinmektedir.

2.1.1. Patofizyoloji

MS immunpatogenezinde doğal bağışıklık hücreleri ile CD4+ T lenfositler, CD8+ T lenfositler ve B lenfositlerin rolü olduğu bilinmektedir. MS gelişmesine neden olan otoimmün sürecin nasıl başladığına dair farklı görüşler mevcuttur. Uzun yıllardır kabul edilen yaygın anlayış olan "dışardan içeri" görüşüne göre, periferde aktive olan immun sistem hücrelerinin santral sinir sistemine göç etmesiyle MS'te anormal immun yanıt başlar[6]. CD4+T hücreleri lenfoid dokularda sekestre edilen SSS antijenleri ve onların taklitçileri ile aktive olmaktadır. Santral ve periferik toleransın yetersizliği, regulatuar T hücrelerin (Treg) fonksiyonunun bozulması, IL-17 üreten Th17 artışı sonucunda Th1 hücreleri oluşmaktadır. Periferde otoreaktif efektör T hücreleri, kendi yüzeylerinde kan beyin bariyerine (KBB) bağlanmayı sağlayacak adezyon molekülleri eksprese ederler. SSS'ne affinitesi olan T ve B lenfositlerinden salınan matriks metalloproteinazlar ile KBB'i hasarlanır ve hücreler parankime girerler. SSS'ndeki mikroglialar tarafından "myelin basic protein" (MBP), T hücrelerine antijen olarak sunulur ve nörotoksik maddeler üretilir. Bunun sonucunda SSS'nde miyelin yıkımı ve inflamasyon meydana gelir. [7], [8], [9]

İçerden dışarıya mekanizmasına göre ise, önce SSS'ndeki miyelin yapısında bulunan "miyelin basic protein",miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), anti-miyelin proteolipit protein gibi olası otoantijenik yapılara karşı antikor üretimi olduğu ve buna sekonder otoimmun yanıt geliştiği görüşü benimsenmektedir[6], [7], [10]. Patofizyolojide T hücreler ve B hücreler kadar, SSS'de mediatör salgılayabilen mikroglialar ve astrositlerin de etkili olduğu artık bilinmektedir. Sonuç olarak perivenüler alanda T hücreleri, B hücreleri ve nörotoksik maddeler salgılayabilen mikroglialar aracılığıyla oluşan inflamasyon sonucunda demiyelinizan plaklar oluşur.

Hastalığı başlatan mekanizmalar ile hastalığın progresyonuna neden olan mekanizmaların farklılığı söz konusudur. Hastalığın ataklar ile seyreden inflamasyon aşaması ve ilerleyen dönemde nörodejenerasyonun yol açtığı progresif aşaması mevcuttur. Progresif aşamada, B hücre ve plazma hücrelerinden oluşan ektopik lenfoid yapıların meningeal agregatlar olarak biriktiği gösterilmiştir[11]. Meningeal agregatlarla beraber, kronik aktif lezyonların ve kortikal demiyelinizasyonun hastalığın relapstan bağımsız progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [12].

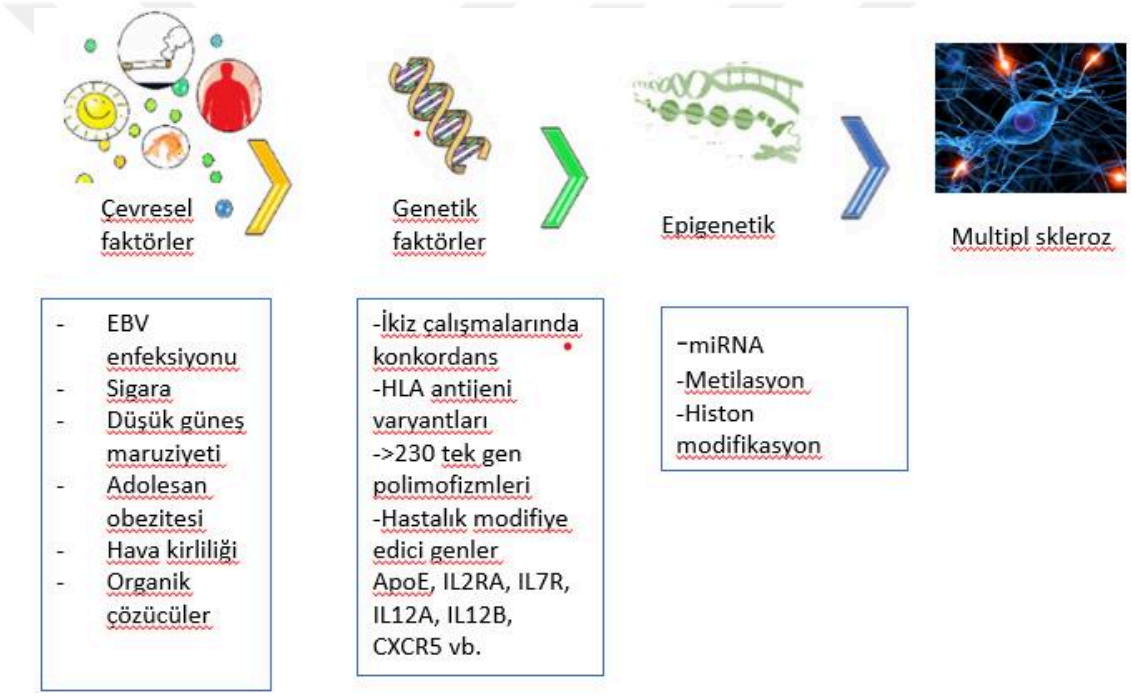
2.1.2. Epidemiyoloji

MS'te epidemiyoloji alanında yapılan önemli bir çalışma olan Atlas çalışmasında dünya genelinde 2013 yılında 2.3 milyon MS hastası varken bu sayı 2020 yılında 2.8 milyon ve 2023 yılında 2.9 milyona ulaşmıştır. Verileri toplanan 75 ülkenin genel yıllık insidası 2.1/100.000'dir. Aynı çalışmada yer alan Türkiye verileri incelendiğinde toplam 58.401 MS hastası bulunduğu ve prevelansın 70/100.000 olduğu belirtilmiştir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin 2 katı olan MS hastalığının ortalama tanı yaşı 32'dir [13].

2.1.3. Risk Faktörleri

MS'in kompleks etyopatogenezi içinde genetik ve epigenetik faktörlerin etkisi ve bunların çevresel faktörler ile tetiklenmesi söz konusudur (Şekil-1). Kuzey Avrupa'da normal popülasyonda MS oranının %0.1-0.2 olduğu bilinirken monozigotik ikizlerinde MS konkordansının %20-30 olması MS'te genetik faktörlerin katkısını göstermekte ancak patofizyolojiyi bütünüyle açıklayamamaktadır [14]. İnsan lökosit antijen (HLA) kompleksi, immun sistem fonksiyonunu etkileyen çeşitli genler

içermektedir ve bazı HLA genotiplerinin MS riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunlardan HLA-DRB1*1501 taşıyıcısı olmanın MS riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmişken, hastalık riskine etki eden bu HLA genotiplerinin hastalık şiddeti ve klinik seyir ile güçlü ilişkiler içinde olduğu söylenememektedir[15]. MS'te genetik çalışmalarda bu aleller dışında birçok genetik yatkınlık varyantları tanımlansa da bu genler hastalık genleri değildir ve hastalık fizyopatolojisine katkıları sınırlıdır. DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve miRNA ilişkili epigenetik faktörlerin MS gelişimine katkısı gösterilmiştir[16]. Ancak bu genetik ve epigenetik risk fakötlerinin pratikte ailesel özelliği olan MS hastalarının bile tanı ve takibinde günümüzde kullanımı mevcut değildir.



Şekil-1: MS'te çevresel, genetik ve epigenetik risk faktörleri [17]

Çevresel faktörlerin hastalık gelişimine etkileri arasında düşük D vitamini seviyelerinin, MS gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. D vitamini D3, metaboliti olan 1α,25-dihidroksivitamin D3 aracılığıyla vitamin D reseptörüne bağlanarak bağışıklık hücrelerinde immünolojik toleransı artırıp inflamatuar tepkileri azaltmaktadır[18]. MS'in kuzey enlemlerindeki prevelansının fazla olmasında, düşük oranda güneş ışığına maruz kalma ve düşük D vitamini düzeylerinin katkısı mevcuttur.

MS gelişimine katkısı olan çevresel faktörler arasında virüsler yer almaktadır ve Epstein-Bar virüsü (EBV) bunların başında gelmektedir. EBV'nin B lenfositlerde latent kalması ve bu lenfositlerin SSS'ne geçmesi ya da SSS'nin virüsle doğrudan invazyonu mekanizmaları ileri sürülmektedir[19].

Çeşitli kohortlarda obezitenin hem pediatrik hem erişkin MS riskini arttırdığı, obezite düzeyi arttıkça riskin arttığı gösterilmiştir[20].

Sigaranın oksidatif stres ve peribronşial lenfatik doku aktivasyonuna neden olduğu, burada aktive olan lenfositlerin SSS'ne göç etme yeteneği kazandığı ve böylece MS gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir[21].

2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular

MS seyrinde atak ve progresyon olarak tanımlanan iki durum mevcuttur. Atak, 24 saatten uzun süredir devam eden fokal nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır. Ataklar akut veya subakut özelliktedir. Günler içinde kötüleşen bulgular, maksimum defisite ulaştıktan 2-4 hafta içerisinde tam veya kısmi iyileşme ile sonlanır[22].

Duysal belirti ve bulgular, motor zaaf, optik nöritin (ON) neden olduğu görme kaybı, ataksi, nistagmus, sfinkter fonksiyon etkilenmesi ve kognitif etkilenim, ataklarda görülen bulgular arasındadır. Optik sinir, serebral hemisferler, serebellum, beyinsapı ve medulla spinalis MS plaklarının sıklıkla görüldüğü lokalizasyonlardır.

MSBase kohortunda 14.969 hastanın verilerine dayanan bir analizde, başlangıçta ortaya çıkan klinik özelliklerin dağılımını incelenmiş ve %46 oranında hastalığın duysal bulgularla başladığı bildirilmiştir[23]. Parestezi, hipoestezi, vibrasyon ve pozisyon duyusu bozukluğu ve ağrı MS'te görülen duysal bulgulardır. Bilateral alt ekstremiteden başlayan subakut duysal belirtiler varlığında spinal kord etkilenimi düşünülmelidir. Boynun fleksiyona getirilmesiyle ani ve kısa süreli elektrik çarpar gibi bir his olarak tariflenen Lhermitte bulgusu, paroksismal duysal bir belirti olup yine servikal spinal kord etkilenimi düşünülmelidir.

MS'te ON sık görülen bir belirti olup, saatler veya günler içerisinde yerleşen, ağrılı göz hareketleri ve renkli görmenin etkilendiği, santral skotomlu bir görme kaybında MS'in tipik ON'i düşünülür. Tipik ON muayenesinde reaktif affarent pupil

defekti (RAPD), normal bir optik disk görünümü (retrobulber nörit), kronik dönemde ise optik diskte solukluk ve optik atrofi görülebilir[24]. Tanıda şüphe edilen durumlarda kranial ve orbita MRG, vizuel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve optik koherans tomografi (OCT) testlerinden yararlanılabilir[25]. Vücut ısısının artışıyla miyelin kılıfı hasar görmüş sinir liflerinde ileti bloğu oluşması ve görme kaybı gibi nörolojik bulguların ksıa süreli olarak ortaya yeniden çıkması Uthoff fenomeni olarak bilinir.

Motor belirti ve bulgular arasında parezi, artmış derin tendon refleksleri ve spastisite görülebilir. Nistagmus, diplopi, apendiküler ve trunkal ataksi, dengesizlik, dismetri ve disdiadokinezi ve dizartti bulguları, MS hastalarında serebellar ve beyin sapı bulgularıdır. Diplopi tarif eden genç bir hastada, ipsilateral gözde içe bakış kısıtlılığı ve kontralateral gözde dışa vuran nistagmusun görüldüğü internukleer oftalmopleji (INO) kliniği, beyin sapına lokalize bir demiyelinizan plağı akla getirmelidir.

MS'li hastalarda detrüsör kas hiperaktivitesine bağlı idrar yapma sıklığında artış olabileceği gibi, detrüsör kas aktivitesinin azalmasına bağlı olarak flask mesane de görülebilir[26].

MS seyri sırasında saniyeler ile dakikalar sürebilen, ani başlangıçlı, tekrarlayan ve stereotipik epizodlar olarak tanımlanan paroksismal semptomlar görülebilir. Bu semptomlar bir atak habercisi veya ataktan kalan sekel bulgular ile ilişkili olabilir[27]. Paroksismal tonik spazm, paroksismal dizartri-ataksi, sıklıkla trigeminal nevralji olmak üzere nevraljiform ağrılar, otonom bulgular paroksismal semptomlar arasında sayılabilir[28]

Nöropsikiyatrik anormallikler arasında, kognitif etkilenme, klinik depresyon ve anksiyete en yaygın olanlardır ve MS hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık görülür[29]. Kognitif fonksiyonlardan bilgi işleme hızı, epizodik bellek, dikkat ve yürütücü işlevler MS'te en sık etkilenenlerdendir. Kognitif kayıp akut atak şeklinde görülebileceği gibi, aksonal dejenerasyonun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir[30].

MS'te sık görülen bu belirti ve bulgulara karşın, bazı bulgular kırmızı bayrak olarak nitelendirilmiş ve ayrıcı tanının dikkatli yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Bilateral şiddetli görme kaybına yol açan ve tedavi yanıtı yetersiz olan ON, dalgalanan oftalmoparezi, ensefalopati, epileptik nöbet, afazi, apraksi, hemianopsi, inatçı bulantı kusma ve hıçkırık, multipl kranial nöropati, komplet miyelit veya progresif spastik paraparezi bulguları MS dışında alternatif tanıyı öneren kırmızı bayrak atipik sunumlardır[31], [32].

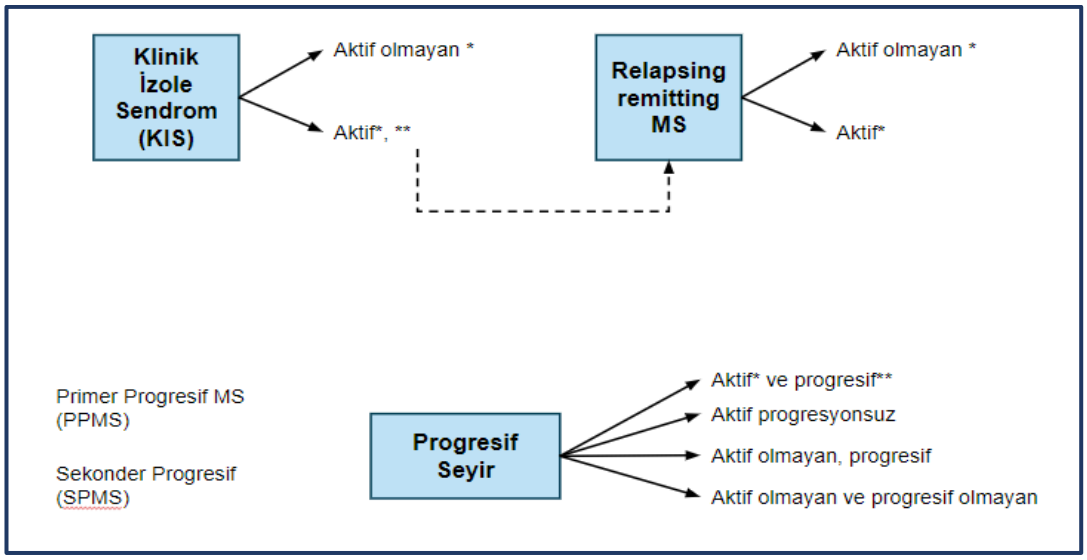
MS seyrinde önceden geçirilmiş atağa ait bulgunun, ateş, enfeksiyon veya yorgunluk gibi sebeplerle yeniden ortaya çıkması psödoatak olarak değerlendirilmektedir.

Progresyon, kesin bir iyileşme olmaksızın, istikrarlı bir şekilde artan, dalgalanmalar ve stabilite dönemlerine rağmen objektif olarak belgelenmiş nörolojik fonksiyon bozukluğu/yeti kaybı olarak tanımlanmaktadır[33].

Hastaların klinik engellilik takibinde günümüzde 8 adet fonksiyonel sistemin değerlendirildiği EDSS (EK-2) skoru kullanılmaktadır. Bu sistemler görsel, piramidal, serebellar, sensoriyel, beyin sapı, mental, mesane ve barsak fonksiyonları ve ambulasyon olarak gruplandırılmıştır [34].

2.1.5. Multipl Skleroz Fenotipleri

MS hastalığının klinik seyrine göre klinik izole sendrom (KİS), relapsing MS ve progresif MS alt tipleri vardır[35]. Atak sıklığı, lezyon yükünde artış ve engellilik düzeyinin atakla veya ataktan bağımsız olarak ilerlemesi bu tiplerin belirlenmesinde önemlidir. Bu faktörler aynı zamanda tedavi yaklaşımlarını da şekillendirir. MS fenotiplerinin ilk tanımlanması 1996 yılında Relapsing-Remitting MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve progresif relapsing MS (PRMS) olarak tanımlanmıştır ancak 2013'te hastalık aktivitesi ve progresyon kanıtı gözden geçirilerek, aktif ve progresif olma durumuna göre Şekil-2'de belirtildiği gibi yeniden sınıflandırma yapılmıştır[35].



Şekil-2: 2013 MS relapsing ve progresif fenotip tanımlamaları

Radyolojik izole sendrom (RİS): RİS kriterleri 2009'da Okuda ve ark. tarafından belirlenmiş ve 2023 yılında güncellenmiştir. Güncel kriterlere göre; asemptomatik hastada başka nedenle yapılan kranial ve spinal MRG'da >3mm'den büyük ovoid demiyelinizan lezyonların 4 alandan (periventriküler, jukstakortikal/kortikal, infratentorial ve spinal) 3'ünde bulunması halinde RİS tanısından söz edilir. Bu lezyonların başka bir nedenle açıklanamaması gereklidir. Eğer bu alanda yayılım karşılanmıyorsa ve sadece 4 alandan birinde lezyon varsa, BOS OKB pozitifliği, en az bir spinal kord lezyonu, takip MRG'da zamanda yayılımın gösterilmesi kriterlerinden 2'si sağlanıyorsa yine RİS tanısı koyulabilir. Bu tanı için MS ile ilişkili klinik bulgunun olmaması ve başka nedenle lezyonların açıklanamaması gereklidir[36]. RİS tanısı olan bir kişide, MS'e dönüşüm riskini arttıran belirteçler 37 yaşından küçük olmak, infratentorial ve spinal lezyon varlığı, BOS OKB pozitifliğidir. NFL düzeyi ile MS'e dönme süresi açısından negatif korelasyon gösterilmiştir[37].

Klinik İzole Sendrom (KİS), merkezi sinir sisteminde inflamatuar bir olay düşündüren ilk klinik atağı olan, ancak zaman içinde yayılım kriterlerini henüz karşılamayan hastalarda değerlendirilmelidir. KİS düşündüren bulgular hemiparezi, akut tek taraflı optik nörit, INO, fasiyal duyu bozuklukları, trigeminal nevralji, ataksi, nistagmus, parsiyel miyelit, Lhermitte belirtisi, nörojen mesane ve erektil disfonksiyon gibi bulgular olabilir. Yüksek lezyon yüküne sahip olmak, serebellar ve beyinsapı lezyonlarının varlığı, OKB pozitifliği MS'e erken dönüşüm için risk faktörlerinden

olduğu gösterilmiştir[38],[39]. KİS olgusunda MR'da klinik ile uyumlu lezyon olması durumunda, ikinci bir nörolojik olay yaşama riski yüksektir. Bu hasta grubunda interferonlar gibi immunmodulatuar tedavi(IMT) başlamak klinik kesin MS'e dönme süresini uzatabilir[39], [40]

Relapsing remitting MS (RRMS), ataklar ve arada remisyonlar ile seyreden, ataksız dönemde engellilik düzeyinde artışın beklenmediği, ataklar sonrası iyileşmenin tamamen veya parsiyel olabildiği MS fenotipidir. MS tanısı koyulanların %80'i RRMS sınıfına dahildir.

Primer progresif MS (PPMS), hastalığın başlangıcından itibaren sürekli olarak kötüleşme gösteren, sadece kısa ve geçici iyileşmeler ve plato dönemleri içeren bir MS fenotipidir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların %15'i PPMS teşhisi almaktadır. Genellikle 40 yaş civarında ortaya çıkar ve geç başlangıçlı MS vakaları arasında daha sık görülmektedir. PPMS; aktif, progresif aktif, non-progresif non-aktif, progresif non-aktif ve non-progresif (stabil hastalık) olarak alt tiplere ayrılmaktadır[35]. 2017'de revize edilen kriterlere göre PPMS tanısı için; 1 yıldır ataktan bağımsız klinik kötüleşme ve EDSS atışının devam ettiği hastada, periventriküler, kortikal/jukstakortikal ve inftratentorial alanlardan en az 1'inde 1'den fazla lezyon olması, spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olması ve OKB pozitifliği maddelerinden ikisinin sağlanması gerekmektedir[41].

Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS), ataklar ve iyileşmelerle seyreden erken dönemin ardından, 5 ile 15 yıl gibi değişken bir sürede atakların azaldığı ve iyileşmenin sınırlı olduğu bir fenotiptir[42]. Bu dönemde, hastalarda genellikle belirgin atak ve remisyon periyotları gözlemlenmez ve engellilik düzeyleri giderek artar. MS ile ilgili engellilik düzeyi artışı relapsla ilgili kötüleşmeye bağlı olabileceği gibi, relapstan bağımsız progresyon olarak da görülebilir[33]. "PIRA" olarak adlandırılan bu sessiz kötüleşme nedeniyle progresif faza geçişi ayırt etmek zorlayıcı olabilmektedir.

Benign MS, seyrek ve sekel bırakmayan atakların olduğu, 10-15 yıl gibi uzun süre boyunca EDSS 3'ün altında kalması sonucunda retrospektif koyulan bir tanıdır.

Relapsing-remitting başlangıç, ilk beş yıl içinde sadece bir atak geçirmek ve beşinci yılda EDSS puanı 2 veya altında olması benign MS için prediktif faktörlerdendir[43]

Agresif MS (AMS) için literatürde tanı kriteri konsensusu bulunmamakla birlikte, Tabl-1'de belirtildiği üzere, çalışmalarda EDSS'i temel alarak yapılan tanımlamalar olduğu gibi, atak özellikleri, radyolojik özellikler ve tedavi yanıtını baz alarak yapılan tanımlamalar da mevcuttur. Hastalık başlangıcından sonraki ilk 5 yıl içinde EDSS 6'ya ulaşmış olmak[44] veya ilk 10 yıl içinde EDSS 6'ya ulaşmış olmak[45], [46] EDSS'i temel alan iki farklı agresif MS tanımlamasıdır. Rush ve ark. tarafından AMS, Tablo-1'de belirtildiği gibi EDSS 5 yılda 4 ve üzeri düzeye ulaşmak, bir yılda parsiyel iyileşen 2 ve daha fazla atak geçirmiş olmak, iki veya daha fazla kez çekilen MRG'da yeni eklenen/kontrastlanan lezyon olması, 1 yıldır bir veya daha fazla hastalık modifiye edici tedaviye yanıtsızlık kriterlerinden, bir veya daha fazlasını içeren hastalar AMS olarak tanımlanmıştır[47]. AMS özetle, sık ve sekel bırakan atakların geçirildiği, tedavilere yanıtın kısıtlı olduğu ve kısa sürede hızlı EDSS artışının görüldüğü bir fenotiptir. MS'in agresif seyirli olacağını öngören faktörleri belirlemek, hastada engellilik düzeyi gelişmeden önce tedavi penceresini kaçırmamak ve basamaklı tedavide uygun zamanda geçişleri yapmak açısından gereklidir.

Tablo-1: Agresif seyirli MS'in literatürdeki tarihsel ve güncel tanımlamaları

Agresif MS'in tarihsel ve güncel tanımlamaları		
Tanım	Atıf	Yazar
Agresif MS	Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasına sahip olmak (a) Başlangıçtan sonraki ilk 5 yılda EDSS≥4 olması (b) Son 1 yılda parsiyel iyileşen ≥2 atak olması (c) ⩾2 MRG'de yeni veya büyüyen T2 lezyon ya da kontrastlanan lezyon varlığı (d) Bir yıla kadar bir veya daha fazla hastalık modifiye edici tedaviye yanıt alınamaması	Rush ve ark.
Agresif başlangıçlı MS	(a) Başlangıçtan sonraki 1 yılda ⩾2 relaps ve ⩾2 kontrastlı lezyon olan hastalar veya (b) İlk 1 yıl içinde 1 relaps ve ⩾2 kontrastlanan lezyon ile birlikte EDSS kalıcı olarak 3'e ulaşma durumu	Kaunzer ve ark.
Agresif MS	5 yılda EDSS ⩾6'ya ulaşması 40 yaşında EDSS ⩾6'ya ulaşması Relapsing MS'in 3 yılda SPMS'e dönmesi	Menon ve ark.
Agresif MS	10 yılda EDSS⩾ 6'ya ulaşması	Malpas ve ark.
Agresif MS	10 yılda EDSS⩾ 6'ya ulaşması	Tintore ve ark.

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

2.1.6.1. Tanı kriterleri

MS, ilk defa Jean Martin Charcot tarafından "sclerose en plaques" şeklinde 1868 yılında tanımlanmıştır. Allison ve Miller hastalığı erken, muhtemel ve olası olarak 1954 yılında gruplandıran kriterleri yayınlamıştır. Günümüzde hala geçerliliğini koruyan alanda ve zamanda yayılım prensibinden ilk kez 1965 yılında Schumacher tarafından bahsedilmiştir. Poser ve ark. ise tanı kriterlerini kesin ve olası olarak gruplandırmış, atak ve remisyon gibi terminolojilere açıklık getirmiş, paraklinik bulgu olarak MRG ile nörofizyolojik testleri ve OKB'yi kriterlere dahil etmiştir. 2001 yılında MRG'ın daha fazla kriterlere entegre edildiği, PPMS için kriterlerin oluşturulduğu ve tanı için alanda ve zamanda yayılımın temel alındığı McDonald kriterleri yayımlanmıştır. Bu kriterler 2005 ve 2010 yıllarında revize edilmiş, son olarak 2017 McDonald kriterleri yayımlanmıştır. Önceki kriterlerden önemli bir farklılık olarak OKB pozitifliği zamanda yayılımı kriteri olarak eklenmiştir. Tek atak geçiren bir hastada MRG'ın alanda yayılımı karşılaması durumunda OKB pozitif ise MS tanısı koyulabilir hale gelmiştir. OKB pozitifliğinin KİS'ten MS'e dönüşümde önemli bir faktör olması bu kriterin eklenmesinde temel nedeni oluşturmuştur[49].

Günümüzde MS tanısı koymak için Tablo-2'de belirtilen 2017 Revize McDonald Kriterleri kullanılmaktadır [41]. Alanda ve zamanda yayılım kriterleri de zaman için değişmiş, 2001 ve 2005 yıllarında alanda yayılım kriterlerinde yer alan 9 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olma kriteri kaldırılmıştır. Bunun yerine 2017 kriterlerinde alanda yayılımı karşılamak için periventriküler, jukstakortikal veya kortikal, infratentorial ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde, en az 1 lezyon olması yeterlidir. Zamanda yayılım için ise bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'da yeni T2 lezyon eklenmesi veya herhangi bir zamanda yapılan görüntülemede semptomatik veya asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması yeterlidir. Optik sinir lezyonları bu durumun dışında tutulmuştur.

Güncellenen kriterlere ek olarak 2017'de klinik ve radyolojik terimler sözlüğü oluşturulmuştur. Klinikte atak, KİS, progresif seyir, relapsing-remitting seyir, mevcut

veya önceki ataklar ilgili objektif klinik veya paraklinik kanıt tanımları yapılmıştır. Objektif klinik veya paraklinik kanıta örnek olarak ağrılı monoküler görme kaybı geçirmiş bir hastanın optik disk solukluğu, RAPD pozitifliği, MRG'de optik sinir T2 hiperintens görünümü, OCT'de retina sinir lifi tabakasında incelme, VEP'te P100 latansı uzaması gibi bulguların varlığı gösterilebilir. Radyolojik olarak daha önce bahsedilen alanda yayılım, zamanda yayılım, RİS kavramları, periventriküler, jukstakortikal ve kortikal, infratentorial, spinal kord lezyonları tanımlamaları yapılmıştır.

Tablo-2: 2017 Revize McDonald Kriterleri

Atak Sayısı	**Objektif Klinik Bulgulu Lezyon Sayısı**	**MS Tanısı İçin Gerekli Ek Veri**
≥ 2 atak	≥ 2	Yok[a]
≥ 2 atak	1 + öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak	Yok[a]
≥ 2 atak	1	MSS'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: 1) MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon 2) Spinal kordda ≥ 2 3) 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 demiyelinizan 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

2.1.6.2. MS ayırıcı tanısında tipik ve atipik bulgular

Tablo- 3: Multipl sklerozda tipik ve atipik prezentasyonlar [32]

Prezentasyon	Tipik ya da atipik prezentasyon	Başlangıç	Etkilenme	Bulgular	İyileşme
Optik nörit	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Unilateral	RAPD Santral görme alanında bulanıklık ya da skotom Diskromatopsi Normal optik disk ya da optik disklerde ödem Göz hareketleriyle artan hafif unilateral orbital ağrı	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme
	Atipik	Akut (saniyeler, dakikalar)	Bilateral	Periferal görme kaybı Altitudinal görme kaybı Retinal hemoraji ve eksüda Ciddi optik disk ödemi Işık algılaması kaybı Şiddetli orbital ağrı olması ya da orbital ağrı olmaması Fotofobi	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması
Beyin sapı ve/veya serebellar sendromlar	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Unilateral ve localize	Vertigo Yüzde duysal etkilenim Dismetri Dizartri, Dizfaji İşitme kaybı INO, 6CN palsi, ataksi	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme
	Atipik	Akut (saniyeler, dakikalar)	Değişken sendromlar	Vasküler sulama alanı bulguları İzole trigaminal nevralji Dalgalanan oküler ve bulber zaaf Ateş Meningismus	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması
Miyelit	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	İnkomplet transvers miyelit Asimetrik etkilenme	Duysal etkilenme: paresteziler Lhermitte bulgusu, vibrasyon ve pozisyon kaybı, azalmış dokunma ve ağrı hissi ve Uhthoff fenomeni Piramidal bulgular (Babinski bulgusu, artmış derin tendom refleksleri ve klonus), spastik parezi ve/veya güçsüzlük (asimetrik), spastisite Urge inkontinansı, konstipasyon ve fekal inkontinans Seksüel disfonksiyon ve erektil impotans	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme
	Atipik	Akut (saniyeler, dakikalar)	Komplet Brown-Séquard sendromu Kauda equina sendromu Anterior spinal arter bölgesinde lezyon Lokalize veya	Progresif ve simetrik spastik paraparezi Progresif duysal ataksi Tüm duysal modalitelerde keskin seviye Ağrı ve ısı duyusunun segmental kaybı Arefleksi ve/veya spinal şok tablosu Akut üriner retansiyon Ciddi ağrı	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması

Serebral hemisferik sendromlar	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Unilateral	Hemisendrom (kortikospinal yolak tutulumu): hemiparezi ve hemisensöriyel defisitler Kampimetrik defisitler (optik radyasyon etkilenmesi)	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme
	Atipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Bilateral	Ensefalopati Epileptik nöber Kortikal körlük Baş ağrısı İntrakranyal hipertansiyon	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması

2.1.7. MS Tanı Yöntemleri

MS tanısında kullanılan paraklinik testler giderek artmaktadır. Günümüzde tanı ve takipte manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı incelemeleri, uyandırılmış potansiyeller, optik koherens tomografi, kognitif testler ve laboratuvar incelemeleri kullanılmaktadır.

2.1.7.1. Manyetik rezonans görüntüleme

MS tanısı ve takibinde MRG giderek daha fazla önem taşımaktadır. KİS ile başvuran hastada mekanda yayılım kriterinin karşılanması için periventriküler, jukstakortikal ya da kortikal, infratentorial ve spinal kord olmak üzere 4 bölgeden en az 2'sinde MS için karakteristik görünümde en az bir tane T2 hiperintens lezyon olmalıdır. Zamanda yayılım kriteri için aynı MRG'da kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olması veya takip MRG'da yeni eklenen veya kontrast tutan T2 hiperintens lezyon bulunmalıdır.

KİS veya MS şüphesi olan olgularda MS için belirlenmiş protokole uygun olarak beyin MRG'ı çekilir ve spinal MRG görülmesi zorunlu olmasa da önerilir. MS'e dönüşme açısından yüksek riskli KİS olgularının takibinde MRG 3-6 ayda bir, klinik ve MRG stabil seyrediyorsa 6-12 ayda bir tekrar değerlendirilmelidir[50], [51].

Kesin MS tanısı olan hastalarda ise, hastalık modifiye edici tedavi başlamadan önce bazal değerlendirme olarak beyin, servikal ve torakal MRG yapılmalıdır. Tedavi başlandıktan 3-6 ay sonra tedavi yanıtını izlem amacıyla MRG çekilmesi önerilir. Klinik ve MRG aktivitesi açısından stabil seyir izlendiyse yıllık MRG takibi yeterli olurken, aktivite varlığında 3-6 ayda bir MRG tekrarlanması önerilir. Tedavi süresince

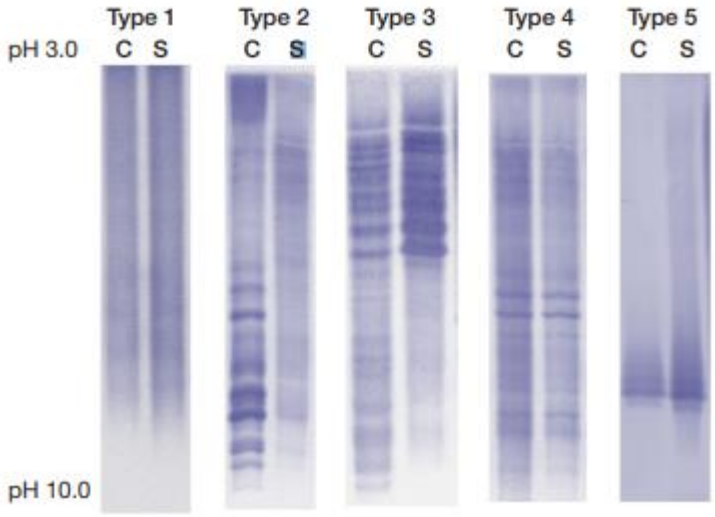
gelişen yeni klinik bulgu varlığında hastalık aktivitesini göstermek veya ilaç değişikliğini gündeme getirmek için MRG yapılabilir[50], [51].

Spinal kord lezyonu bulunması, akson kaybına gidişi gösteren T1 hipointens lezyonları, kortikal lezyon yükü, subpial lezyonlar ve yavaş büyüyen lezyonlar ile atrofi, engellilik düzeyi artışı ve progresyonla ilişkili MRG bulgularıdır[52], [53].

MS ayırıcı tanısında yararlanılan santral ven bulgusu, 3T ve üstü incelemelerde daha net görünen bir bulgu olup MS plaklarının perivenüler yerleşim gösterdiği, santralinden venin geçtiği ve plak yönelimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanır. T2 ağırlıklı gradient eko(GRE) sekansında en az 2 kesitte lezyonun merkezinde yer alan ince bir hipointens çizgi veya küçük bir hipointens nokta görülmelidir[54]. Hipointens halka bulgusu SWI gibi T2 ağırlıklı sekanslarda görülen, lezyon santralinde inaktif demiyelinizasyon alanları ve periferinde aktif iNFLamasyon ve yavaş büyümenin görüldüğü kronik progresif MS döneminde görülen lezyon türüdür[55]. Santral ven bulgusu gibi, hipointens halka bulgusu da MS'in diğer ak madde lezyonu yapan hastalıklardan ayrımında kullanılabilir.

2.1.7.2. Beyin omurilik sıvısı

MS tanısında, bulguların başka bir tanı ile açıklanmadığını göstermek amacıyla BOS'da glukoz ve protein gibi biyokimyasal değerlendirmeler, mikroskobik bakı, sitolojik analiz ve serolojik testler yapılabilir. McDonald 2017 kriterlerine göre, zamanda yayılım kriterini karşılamak için OKB pozitifliği eklenmiş olup, BOS analizinin MS tanısındaki önemi artmıştır. OKB değerlendirmesi için eş zamanlı alınan serum ve BOS örneklerindeki bantlar şekil ve sayıları incelenerek beş alt gruba ayrılır.



Şekil-3: Oligoklonal bant tipleri [56]

Tip 1 OKB, serumda ve BOS'ta oligoklonal bant görülmemesidir.

Tip 2 OKB, serumda bant görülmediği halde BOS'ta bantların görülmesidir ve MS'e özgüdür.

Tip 3 OKB, BOS'taki bazı bantların serumda da görüldüğü gruptur ve MS ile sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilir. Tip 4 OKB, akut disemine ensefalomiyelit (ADEM) ve Guillain-Barre Sendromu (GBS) gibi hastalıklarda görülür ve serum ile BOS'ta aynı oligoklonal bantların bulunmasıdır. Tip 5 OKB, multipl miyelom gibi paraproteinemilerde serum ve BOS'ta monoklonal bantların varlığıdır[57]. OKB pozitifliği MS'e özgü olmasa da MS tanısında etkin bir biyobelirteçtir ve MS tanısı olan kişilerin %90'ında OKB tip 2 veya tip 3 pozitifliği bulunur[58].

İmmunglobulin G (IgG) indeksi: Esas üretim yeri periferal dolaşım olan IgG'nin intratekal sentezi oldukça düşük seviyelerdedir. BOS'da IgG bulunması KBB hasarı sonucu periferden santrale geçişi gösterebileceği gibi intratekal sentez anlamına da gelebilir. Bu nedenle eş zamanlı alınan serumla karşılaştırmalı olarak IgG indeksi ölçümü yapılır.

(BOS IgG/ serum IgG) / (BOS albümin/serum albümin) formülü IgG indeksini verir ve 0.7'nin üzerindeki değerler iNFLamasyonu işaret eder düzeyde yüksek kabul edilir.

MRZ reaksiyonu da tanısal değeri olan bir BOS belirteci olup Kızamık (M), Kızamıkçık(R) ve Varicella zoster virüsüne (Z) karşı antikor yanıtını göstermekte ve 1.5'un üzerindeki antikor değerlerinde pozitif olarak nitelendirilmektedir[59].

2.1.7.3. Uyandırılmış potansiyeller (VEP, SEP, MEP, BAEP)

Uyandırılmış potansiyeller, SSS'nin dışarıdan gelen bir uyarana verdiği elektriksel yanıt aracılığıyla SSS'deki yol hakkında fizyolojik veriler sağlar. MRG'ın yaygın hale gelmesi uyandırılmış potansiyellerin klinik kullanımını azaltmıştır. En sık kullanılan türleri VEP), somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP), motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) ve beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyellerdir (BAEP)[60].

2.1.7.4. OCT

Retina katmanlarının incelendiği non invaziv görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle akson kaybı ile ilişkili olan retinal sinir lifi tabakası (RNFL), gangliyon hücre tabakası (GCL), iç nükleer tabaka (INL) ve iç pleksiform tabaka (IPL) hakkında bilgi edinilebilir. MS'te optik sinirin iNFLamasyonu ve retrograde aksonal hasarı görülebilir. Bu aksonal hasar sonucunda OCT'de görülen RNFL ve GCL katmanlarında incelme izleni[61]

2.1.8. MS'te Tedaviler

Atak tedavisi, korucuyu tedaviler ve semptomatik tedaviler olarak 3 grupta incelenir.

Atak tedavisi

MS atak tedavisi metilprednizolon, terapaötik plazma değişimi ve immunadsorbsiyon olmak üzere 3 seçenekten oluşmaktadır.

- **Metilprednizolon:** SSS'e otoreaktif T hücrelerinin geçişini azaltır ve proiNFLamatuar sitokinlerin üretilmesini inhibe eder. Intravenöz metilprendizolon (IVMP) uygulandıktan hemen sonra ve barsaklardan splanknik dolaşım aracılığıyla venöz dolaşıma yeniden geçerek 2 kez tepe noktasına ulaşır. KBB'ni hızlıca geçer ve SSS'nde en yüksek

konsantrastonuna ulaşması 6 saat sürer[62]. Karaciğerden metabolize edilir. Enfeksiyon, dispeptik yakınmalar, hiperglisemi, osteoporoz, hipertansiyon, psikotik bulgular IVMP tedavisine bağlı gelişebilecek yan etkilerdendir. Tedavi öncesi hastada enfeksiyon dışlanmalı, tuz ve karbonhidrat tüketimi sınırlandırılmalı, kemik dansitometrisi gerekli durumlarda yapılmalıdır.

- **Terapötik plazma değişimi:** Hastanın plazmasının aferez cihazından geçirilip otoantikorlar ve immun komplekslerden temizlenmiş plazmanın hastaya verilmesi işlemidir. MS atağının steroide yanıtsızlık halinde kullanımı önerilmektedir.

- **Immun adsorbsiyon:** Plazma değişimi sırasında plazmanın proteinleri ile beraber alınıp albümin içeren solüsyonla eksik kanın vücuda geri verilmesidir. Plazma içeriğinin protein seçiciliği düşük olan bu yöntemle uzaklaştırılması hipotansiyon, sepsis, kanama gibi sistemik yan etkilere neden olabilir. Steroide dirençli atak tedavisinde terapötik plazma değişimiyle karşılaştırıldığı 61 hastalık bir çalışmada immun adsorbsiyon grubundaki iyileşme terapötik plazma değişimi grubuna göre daha fazla bulunmuştur[63]

Koruyucu tedaviler

Birinci basamak enjektabl tedaviler

- **İnterferon beta:** Interferon beta, fibroblastların ürettiği polipeptit yapısında olup MS'te interferon beta-1a ve interferon beta-1b şeklinde iki formu kullanılır. Interferon beta-1b, gün aşırı 250 µg dozunda subkutan uygulanırken, interferon beta-1a haftada bir 30 µg intramusküler veya haftada üç kez 22 ya da 44 µg subkutan olarak uygulanır. Bu tedavilerin faz III çalışmaları, yıllık relaps oranında %30-34 azalma, engellilik ilerleme riskinde ve MR'da aktif lezyon açısından azalma sağlamıştır. SPMS hastalarında sınırlı yarar sağlarken, PPMS hastalarında etkisiz olduğu gözlemlenmiştirInterferon tedavisi gören hastaların %50-75'inde miyalji, ateş, baş ağrısı, grip benzeri yan etkiler ortaya çıkabilir. Karaciğer

enzimlerinde artış ve kemik iliği baskılanması riski nedeniyle düzenli karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram kontrolleri önerilir. Enjeksiyon bölgesinde nekroz ve lokal enfeksiyon görülebilir. Ancak uzun süreli kullanımının malignite veya enfeksiyon riskiyle ilişkisi saptanmamıştır.

- **Glatiramer asetat (GA):** MBP'e benzer yapıda 4 sentetik peptid tarafından oluşur ve sitokinler aracılığıyla MBP'ne verilen immune yanıtı düzenler. ProiNFLamatuar T hücre fenotipini, IL-4, IL-5, IL-10, TGF-B gibi sitokinler aracılığıyla antinflamatuar Th2 fenotipe çevirir[64]. Etkinliği yaklaşık 6 ayda başlar ve en erken 9. ayda değerlendirilmelidir. Yıllık atak sayısını %34 oranında azalttığı, KIS'ten klinik kesin MS'e dönüşümü geciktirdiği gösterilmiştir. Kontrastlanan/yeni eklenen T2 lezyon sayısı açısından IFN-B ile benzer etkinlikte olduğu göstrilmiştir. Progresif MS'te plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır[65]. Hızlı post-enjeksiyon reaksiyonu %10-15 hastada görülmekte ve yüzde kızarma, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, dispne yakınmaları ortaya çıkmaktadır[66]. İmmunsupresif etkisi yaratmadığından fırsatçı enfeksiyon ve malignite oluşturması beklenmez.

Oral tedaviler

- **Teriflunomid:** Mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı geri dönüşümlü olarak inhibe eder, bu da pirimidin sentezinde rol oynar. Bu mekanizma ile T ve B hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu ve otoantijenlere yanıtı azaltılır[67]. Teriflunomid, ülkemizde günde bir kez 14 mg oral dozda kullanılır. RRMS hastalarıyla yapılan Faz-3 çalışmalarda, 14 mg dozunun yıllık atak oranını plaseboya kıyasla %36,3 azalttığı ve engellilik gelişimi riskini %31,5 oranında düşürdüğü gözlemlenmiştir[67]. Yan etkileri arasında artmış transaminazlar, saç dökülmesi, nazofarenjit, ishal, bulantı, nötropeni, üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları bulunur. Tedavi öncesinde ve ilk üç ay boyunca hastalar aylık olarak AST, ALT ve hemogram testlerine tabi tutulmalıdır. Teratojenik olduğu için, uzun yarı ömrü nedeniyle ilaç eliminasyonu kolestiramin veya aktif kömür ile hızlandırılmalıdır.

- **Dimetilfumarat:** Nükleer faktör (eritroid-derived 2)-benzeri 2 (Nrf2) yolağını active ederek antiinflamatuar etki gösterir. Proinflamatuar M1 makrofaları, efektör bellek T hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri, bellek B hücre yüzdelerini azalttığı gösterilmiştir[68]. Günde iki kez alınan 240 mg dozunda enterik tablet formu mevcuttur. Faz 3 çalışmalarında, dimetil fumaratın RRMS hastalarında %44-%53 oranlarında relaps riskini azalttığı gözlenmiştir[68]. Aynı çalışmalarda plaseboya kıyasla özürlülük progresyonunu %38 oranında azalttığı bulunmuştur. En sık gastrointestinal yakınmalar ve flushing (%30 hastada görülme sıklığı) yan etkisi görülür. Lenfopeni yapma potansiyeli olup, uzun süreli olarak lenfosit düzeyleri 0.5×109/L altında seyreden hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski arttığı için bu durumda dimetil fumaratın kesilmesi, JCV (John Cunningham Virüs) serolojik testlerinin yapılması ve PML açısından takip edilmesi önerilmektedir.

- **Fingolimod:** Sfingozin 1 fosfat (S1P) reseptörünü geri dönüşümsüz olarak lenfosit üzerinden kaldırır ve fonksiyonel olarak T lenfositlerinin lenfoid dokudan ayrılıp perifere geçmesi önlenmiş olur. Faz III çalışmalarda, RRMS hastalarında plaseboya kıyasla yıllık relaps oranını %48–55, özürlülük progresyonunu %25–30 ve MR'da kontrastlanan lezyon sayısını %80 oranında azalttığı görülmüştür[69], [70]

Günde bir kez oral alınan 0,5 mg kapsül formundadır. İlk doz bradikardi yan etkisi açısından gözlem altında uygulanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lenfopeni, lipid profilinde bozulma, enfeksiyonlara yatkınlık, maküla ödemi, hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, Varisella enfeksiyonu takip gerektiren yan etkileridir[70].

- **Kladribin:** Adenozin deaminaza dirençli olan bu molekül lenfositlerde bu sayede birikir ve DNA sentezini inhibe ederek hücrenin apoptoza gitmesini indükler. Kladribin alınmasını takiben hafıza B hücrelerinde %80 üzerinde hızlı bir azalma olduğu gösterilmiştir[71]. Kladribin 2 yıllık sürede iki tedavi kürü olarak kullanılır.

Her kürde, tedavi yılının başlangıcında aralarında bir ay olan 2 tedavi haftasından oluşur. Bir tedavi haftası günlük 1 veya 2 tablet alınan 4 veya 5 günden oluşur. Lenfopeni ve enefeksiyonlara yatkınlık yan etkisine dikkat edilmelidir. Plasebo karşılaştırmalı faz 3 çalışmasında atak oranında %58'lik bir azalmayla beraber, atrofinin azaldığı, NEDA'yı sağlayan katılımcı sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir[72].

- **Natalizumab:** alfa4beta1 integrin içeren adezyon moleküllerinin endotel üzerindeki etkileşimini önleyerek active lenfositlerin KBB'den SSS'e göç etmesini engeller[73]. Faz 3 çalışmalarında (placebo kontrollü AFFIRM ve IFN betayla beraber placebo kontrollü SENTINEL) yıllık atak hızında 1.yılda %54-%68 azalma, MRG'da kontrastlanan veya yeni eklenen T2 lezyon sayısını %80-%89 azalttığı, devam eden özürlülük kötüleşmesi riskini %24-%54 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yan etkiler arasında en sık infüzyon ilişkili reaksiyonlar, ürtiker, bulnatı, baş ağrısı gözlenmiştir. Yaygın olmayan yan etkiler arasında ise progresif multifokal lökoensefalopati (PML) yer almaktadır[73] Natalizumab ilişkili PML için John Cunningham Virüs (JCV) antikoru varlığı, daha önce immunsupresif tedavi kullanmış olması ve toplam tedavi süresinin 2 yıldan uzun olması şeklinde üç ana risk faktörü tanımlanmıştır. Önerilen doz 2 yıla kadar 4 haftada bir 300 mg 100 ml serum fizyolojik içinde 1 saatte verilmesidir. 65 yaş üzerinde çalışması yapılmadığından kullanımı yoktur.

- **Okrelizumab:** CD20 sunan B lenfositlere etkili olup, doğal bağışıklık hücreleri ve T hücrelerin sayısına etkisi yoktur. RRMS ve progresif MS'te endikasyonu olup, primer progresif MS'te plasebo kontrollü çalışmalarda progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir. 6 ayda bir verilen infüzyon tedavisi sonrası 2. haftada B hücre sayısı en aza iner.

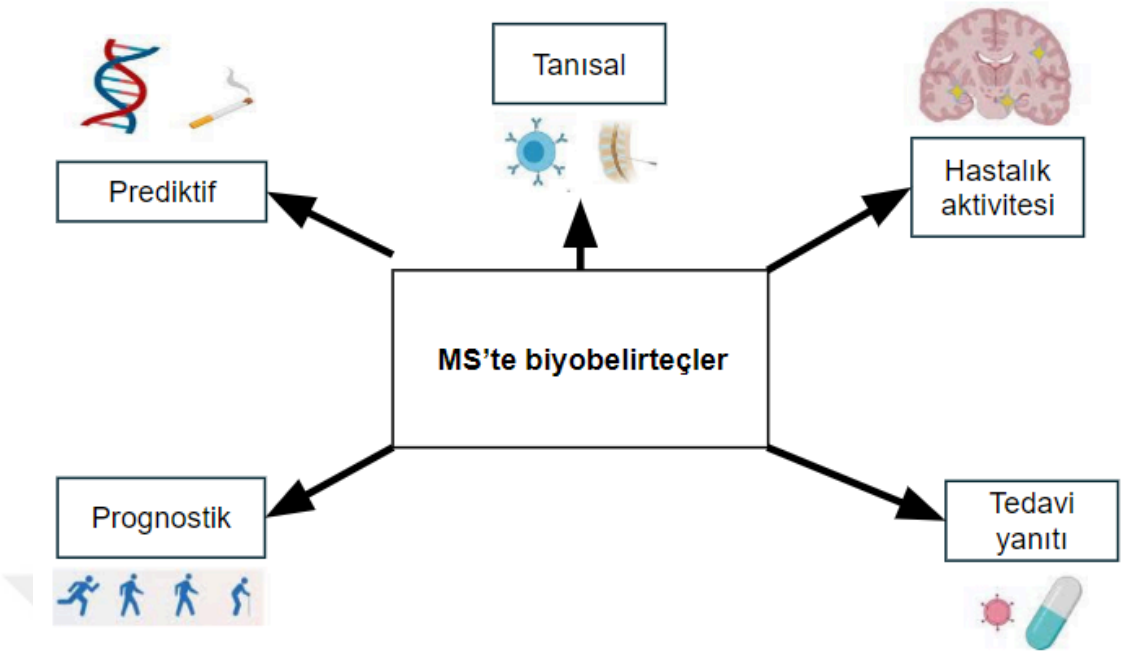
- **Alemtuzumab:** T lenfosit, B lenfosit, monositler, dendritik hücreler ve NK hücrelerin üzerinde bulunan yüzey molekülü olan CD52'ye karşı etkili IgG1 yapısında monoklonal antikordur[74]. CD52 doğal bağışıklık hücrelerinde az miktarda ancak T ve B lenfosit yüzeylerinde bol miktarda eksprede edildiğinden immune system üzerinde lenfositler üzerine selektif baskılayıcı

rol oynamaktadır. Tedavi sonrası B lenfosit sayılarının başlangıç düzeyine gelmesi 6 ayı bulurken, T lenfosit sayılarının normal seviyeye gelmesi 12-24 ayı bulur.[75]

Hiç hastalık modifiye edici tedavi almamı hastalarla karşılaştırıldığı CARE-MSI çalışması ve en az 6 ay süreyle IFNb veya glatiramer asetat tedavileri alan RRMS hastalarıyla yapılan CARE-MSII randomize kontrollü faz 3 çalışmalarının sonucunda, alemtuzumabın atak hızında %49-54 oranında azalma, 2.yılda atak-free olma durumunda belirgin artış ve MRG aktivitesini baskılamada üstünlüğü gösterilmiştir. Yan etkileri infüzyonla ilişkili reaksiyonlarr, tüberküloz ve Herpes zoster gibi latent enfeksiyonların aktivasyonu, tiroidit, idiopatik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklar bulunmaktadır[76].

2.1.9. MS'te Biyobelirteçler

MS'te biyobelirteç çalışmalarının gelişimine bakıldığında biyobelirteçlerin sitokin ve reseptörleri, kemokin ve reseptörleri, antikorlar, kompleman ilişkili belirteçler, adezyon molekülleri, antijen sunumunu gösteren belirteçler, hücre siklusu ve apoptoz ilişkili belirteçler, immun aracılı nöroproktektif biyobelirteçler, kan beyin bariyeri yıkımını gösteren belirteçler, demiyelinizasyon belirteçleri, oksidatif stres belirteçleri, aksonal ve nöronal hasar belirteçleri, gliozis belirteçleri ve remiyelinizasyon belirteçleri başlıkları altında literatürde incelenmişlerdir[77]. Pratikte kullanım alanlarına göre MS için tanısal değeri bulunan belirteçler, hastalık aktivitesini gösteren belirteçler, prognostik prediktif değeri olan belirteçler ve tedavi yanıtını izlemde kullanılan belirteçler olarak gruplandırılmaktadır[78], [79], [80], [81]. Bu belirteçlerin rutin kullanıma girmesi, karıştırıcı faktörlerin ve eşik değerlerinin belirlenmesi için validasyon çalışmalarını yapılması gerekmektedir.



Şekil-4: MS'te biyobelirteçlerin klinik kullanım alanları

- **MS'te tanısal belirteçler:** MS hastalarını sağlıklı kontroller ve diğer hastalıklardan ayırt etmek için kullanılan belirteçlerdir. OKB IgG, Measles-Mumps-Rubella reaksiyonu (MRZ), Aquaporin-4 antikoru, Anti-MOG antikoru bu belirteçlerdendir.

- **MS'te hastalık aktivitesi ve progresyonu gösteren belirteçler:** Klinik ve radyolojik belirteçlerin yanısıra, biyobelirteçler patolojik mekanizmalarına göre iNFLamasyon, demiyelinizasyon, glial aktivaasyon, remiyelinizasyon ve nöroaksonal hasar belirteçleri olarak farklı alt gruplarda incelenmektedirler[78], [79], [80].

  - **İNFLamatuar belirteçler:** Kappa-free light chain (KFLC), Heat Shock protein (HSP 70-90), Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1), sCD40L
  - **Demiyalinizasyon belirteçleri:** Myelin basic protein (MBP), myelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG)
  - **Glial Disfonksiyon:** Glial fibriler asidik protein (GFAP), S100B, Aquaporin4
  - **Nöronal Hasar:** Nöron spesifik enolaz (NSE), 14-3-3 proteini

- **Aksonal Hasar:** Nörofilaman hafif zincir (NFL), Tau, Amiloid prekürsör protein

➢ **MS'te tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan belirteçler**: Nörofilaman hafif zincir, CXCL13, Nötralizan antikorlar (natalizumab ve interferona karşı gelişen)

Tablo-4: MS tanı ve takibinde klinik önemi araştırılan BOS belirteçleri

Biyobelirteç	Biyoloji	Patoloji	Önemi	MS'te düzeyi
IgG OKB	İntratekal IgG sentezi	İnflamatuar yanıt	Tanısal	↑
IgM OKB	İntratekal IgM sentezi	İnflamatuar yanıt	Tanısal ve prognostik	↑
MBP	Miyelin kılıfın yapısında	Demiyelinizasyon	Tanısal	↑
Anti MOG	Miyelin kılıfın yapısında	Demiyelinizasyon	Tanısal	.
MRZ reaksiyonu	İntratekal IgG yanıtı	İnflamatuar yanıt	Tanısal	↑
NFL	Nöron iskeletinin yapıtaşı	Aksonal dejenerasyon	Hastalık aktivitesi, tedavi yanıtı, prognostik	↑
GFAP	Astrositlerin iskeletinde	Glial aktivite	Hastalık aktivitesi progresyon	↑
CXCL13	Meningeal agregatlarda	İnflamatuar yanıt	Hastalık aktivitesi, prognostik	↑
Tau	Mikrotübül fonksiyonu	Aksonal dejenerasyon	Progresyon	↑
CHI3L1	Astrositlerin gliozis yanıtı	Glial aktivite	Progresyon	↑
Nörogranin	Dendritik protein	Sinaptik yıkım		↑
SNAP-25	Sinaptik vezikül proteini	Sinaptik yıkım		↑
BDNF	Nörotrofik faktör	Nöronal sağkalım		.

MBP: myelin basic protein, MRZ: kızamık-rubella-zoster, GFAP: glial fibriler asidik protein, CHI3L1: Kitinaz-3 benzeri protein1, CXCL13: kemokin ligand 13, BDNF : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, NFL : Nörofilaman hafif zincir

Nörofilamanlar nöron hücre iskeletinin yapısında bulunan, molekül ağırlığına göre hafif, orta ve ağır zincir olarak üç subunite sahip heteropolimer moleküllerdir[82]. Nörofilaman hafif zincir (NFL) 70 kDA ağırlığa sahip kısmı olup, aksonal hasar sonrası intersitisyel alana ve az bir kısmının da periferal dolaşıma geçtiği çalışmalarda

gösterilmiştir[83]. BOS ve serum NFL seviyelerinin ölçümünde ELISA, elektrokemilüminesans (ECL) ve SIMoA (single molecule array) yöntemleri kullanılabilir[84]. MS gibi aksonal hasarın patofizyolojide yer aldığı hastalıklarda artmış NFL düzeyleri gösterilmekle beraber, MS'e özgül bir belirteç değildir. Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejenerasyonun rol oynadığı başka hastalıklarda, prion hastalıkları ve travmatik beyin hasarında da düzeyi artar[85], [86], [87]. NFL yaş, renal fonksiyon, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörlerden etkilenir.

NFL'in hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını izlemde etkin bir belirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Atak anında alınan örneklerde hastanın bazal NFL düzeyine kıyasla yüksek değerlerin elde edildiği, MRG aktivasyonu varlığında da NFL düzeyinin benzer şekilde arttığı gösterilmiştir[88], [89]. Hastalık başlangıcında ölçülen NFL düzeylerinin prognostik değeri açısından literatürde farklı sonuçlar olsa da atak ile ilişkili progresyonu göstermede rolü olduğu gösterilmiştir[89]

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), SSS'de astrositler ve glial hücreler tarafından üretilen, özellikle enthorinal korteks, hippokampus, amigdala, bazal ön beyin bölümlerinde daha fazla eksprese edilen nörotrfoin ailesinden bir proteindir. BDNF nöronal olmayan dokularda (endokrin ve tükürük bezleri, solunum sistemi, idrar yolu, dişi gonadlar, makrofajlar, lenfositler, vasküler endotelyal ve düz kas hücreleri) da ekprese edilir ve trombositlerde depolanır, bu nedenle BDNF düzeyi kan ve serumda da ölçülebilir ve trombositlerle pozitif ilişkilidir. Yaş ve VKİ ile ise negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir[90]. BDNF, öncül bir protein olan pre-pro-BDNF şeklinde sentezlenir ve bu protein daha sonra klivaj yoluyla pro-BDNF'ye dönüşür. Pro-BDNF, proteolize uğrar ve matür BDNF formuna dönüştürülebilir ya da pro-BDNF olarak salgılanıp, daha sonra proteazlar tarafından hücre dışında bölünebilir[91]. Matür BDNF'nin tropomiyozin ilişkili kinaz (Trk) reseptörlerine bağlanması hücre sağ kalımını ve farklılaşmasını, uzun vadeli potansiyalizasyonu (LTP), sinaptik plastisiteyi ve sinir ağlarının yeniden yapılandırılmasını teşvik eder[92].

Nörogranin, CaM aracılı sinyal iletimi yolağını kullanan post sinaptik 78 aminoasit boyutunda bir proteindir[93]. Calpacitin protein ailesinin bir üyesi olan

nörogranin, 11q24.2 kromozomunda bulunan NGRN geni tarafından kodlanır[94]. Nörogranin, büyük ölçüde serebral korteks, hipokampus, amigdala ve kaudat-putamen gibi bir dizi telensefalik bölgede dağılım göstermekte olup, protein seviyeleri talamus, beyincik, beyin sapı ve omurilikte çok düşük veya hatta tespit edilemez seviyededir[95]. Dendritik bir protein olup korteks ve hippokampusun eksitatör nöronlarından eksprese edilen bu protein özellikle "long term potentiation"da rol oynadığı gösterilmiştir[96]. Nörogranin en çok asosiyatif kortikal alanlarda eksprese edilse de, dentritik yıkımın görüldüğü Alzheimer hastalığında (AH) hipokampus ve frontal kortekste NGRN seviyeleri belirgin şekilde azalır, bu da AH'da post-sinaptik elemanların kaybını gösterir. Bu nedenle, BOS nörogranin ölçümü, dendritik kararsızlık ve sinaptik dejenerasyon için bir biyomarker olarak kullanılabilir[97]. MS'te aksonal dejenerasyon varlığı bilinmektedir ancak dendiritik yıkımın MS patofizyolojisideki rolü araştırılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2021 Ocak -2023 Ocak tarihleri arasında HNEAH MS polikliniğimize başvuran 2017 McDonald tanı kriterlerini karşılayan, 18 yaşından büyük, ek nörolojik hastalığı olmayan, çalışma için BGOF imzalamış ve MS ayırıcı tanısı için BOS yapılacak hastalardan

- Bir yılda 2 veya daha fazla parsiyel iyileşen atağı olan ve
- En az 2 kez MRG çekiminde kontrastlanan/yeni T2 demiyelinizan lezyon eklenen hastalar agresif seyirli MS adayı olmak üzere prospektif izleme alındı.
- Tedavi altında atak ve progresyonu devam edenler agresif seyirli MS (AMS), başlangıçta agresif gidiş kriterlerine uyan ama tedavi başlandıktan sonra stabil seyredenler agresif başlangıçlı MS (ABMS) olarak gruplandırıldı.
- Başlangıçtan beri belirtilen agresif seyir kriterlerinden herhangi birini karşılamayan yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş RRMS hastaları non agresif RRMS hastaları olarak gruplandırıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, ailede MS öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, sigara öyküsü, hastalığına yönelik kullandığı ilaçlar, OKB tipleri kaydedildi. Başlangıç muayenesinde ve 3'er aylık periyotlar halinde detaylı nörolojik muayeneleri, 9 delikli test ve 25 adım yürüme testleri, EDSS düzeyleri, atak semptom ve lokalizasyonları kaydedildi. Bazal ve 1.yıl takip MRG'da demiyelinizan lezyonların sayı ve lokalizasyonları, başlangıç ve takipte aldığı MS için hastalık modifiye edici tedaviler kaydedildi.

MS ayırıcı tanısı düşünülerek LP için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji servisine yatışı yapılan hastalardan dahil olma kriterlerine uyan hastalar çalışmaya katılmaya onay verirlerse, rutin BOS tetkikleri dışında çalışma için 2 cc BOS örneği polipropiplen tüplere atravmatik olarak steril şartlarda alındı ve +4 °C'de 10 dk süre ile 1200 G'de santrifüj edildi.

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde alınan BOS örnekleri İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda

-80°C derecede çalışılana kadar saklandı. BOS NFL, NGRN ve BDNF kitleriyle (Elab Science) direktiflere uygun olarak İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri :

Hem agresif seyirli hem agresif seyirli olmayan RRMS hastalık grubu için

1. 2017 McDonald MS tanı kriterlerini karşılamak
2. 18 yaş üzeri olmak
3. Okur-yazar olmak
4. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak

Agresif seyirli hastalar için, yukarıdaki kriterlere ek olarak aşağıdakilerden 1 tane kriteri karşılamak:

1. Bir yıl içerisinde 2 veya daha fazla parsiyel iyileşme gösteren relaps geçirmek
2. 3. Hastanın radyolojik incelemelerinde en az 2 kez veya daha fazla incelemede kontrastlanan lezyon ya da yeni T2 demiyelinizan lezyon eklenmesi
3. Beş yıldan daha kısa sürede EDSS 4'e ulaşmış olmak
4. Hastalık modifiye edici tedavi kullanmasına rağmen progresyonun devam etmesi

- Progresyon : Başlangıç EDSS puanları <5.5 olduğundan 1 puanlık bir artış progresyon olarak değerlendirildi.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

1. 18 yaşın altında olmak
2. Gebelik durumu

Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2022/116 karar numarası ile etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir. Çalışmaya katılacak her hastadan çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alındı. Merkezimizde onam alınarak alınmış BOS örneklerinde biyobelirteç çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Biriminden 2024/046 numaralı proje olarak bütçe oluşturulmuştur.

İstatistiksel yöntem

Veriler IBM SPSS V23 analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan sürekli parametrelerin ilişkisinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton testi, Fisher's Exact testi, Pearson Ki Kare testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmeli Z testi ile incelendi. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde), nicel değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 43'ü kadın, 24'ü erkek olmak üzere toplam 67 hasta dahil edildi. Agresif seyirli MS (AMS) grubunda 20 hasta, Agresif başlangıçlı MS (ABMS) grubunda 11 hasta, başlangıçtan beri hiç agresif seyir kriteri içermeyen non agresif RRMS (NA RRMS) grubunda ise 36 hasta vardı. Hastalığın başlangıç yaşı AMS grubunda ortalama 34,85 ± 10,75, ABMS grubunda 29,55 ± 6,44 ve NA RRMS grubunda 33,61 ± 9,21'di. Hastaların çalışmaya dahil edildiği andaki yaşı ve hastalık başlangıç yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların hastalık süresi AMS grubunda 55,20 ± 14,48 ay, ABMS grubunda 50,18 ± 17,65 ay ve NA RRMS grubunda 58,62 ± 15.52 ay olup gruplar arasında hastalık süreleri açısından farklılık izlenmedi. Gruplar arasında aile öyküsü ve geç başlangıçlı MS olma durumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo-5).

Tablo-5: Olguların gruplara göre demografik verilerinin karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	P
	AMS	ABMS	NA RRMS		
Cinsiyet					
Erkek	7 (36,8)	4 (36,4)	13 (36,1)	0,092	1,000*
Kadın	13 (63,2)	7 (63,6)	23 (63,9)		
Sigara					
Yok	12 (60)	10 (90,9)	17 (47,2)	6,777	**0,029***
Var	8 (40)[ab]	1 (9,1)[b]	19 (52,8)[a]		
Aile öyküsü					
Yok	19 (95)	10 (90,9)	30 (85,7)	1,055	0,754*
Var	1 (5)	1 (9,1)	5 (14,3)		
Geç başlangıç					
Yok	13 (65)	8 (80)	23 (76,7)	1,078	0,675*
Var	7 (35)	2 (20)	7 (23,3)		
Yaş	34,85 ± 10,75	29,55 ± 6,44	33,61 ± 9,21	1,646	0,439
Başlangıç yaşı	33,05 ± 10,92	28,73 ± 6,69	31,19 ± 9,13	1,026	0,599
Hastalık süresi / ay	55,20 ± 14,48	50,18 ± 17,65	58,62 ± 15.52	1,252	0,283

OKB paternlerinin gruplar arasındaki dağılımına bakıldığında, AMS grubunda OKB Tip 2'nin en yaygın patern olduğu (%85), benzer şekilde ABMS (%90.9) ve non agresif RRMS (%91.7) gruplarında da en yaygın paternin OKB Tip 2 olduğu gözlenmiş ve grupla arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p= 0,652)

Hastalık başlangıcında ince motor beceri değerlendirmesi için yapılan 9 delikli test ve 25 adım yürüme testi sonuçları Tablo-6'da belirtilmiştir. Dokuz delikli testte her iki elde bazal ve takip değerleri açısından AMS grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde daha kötü sonuçlar izlendi (p<0.001, p=0.002, p=0.01, p<0.001). Bazal 25 adım yürüme testi açısından da AMS grubunda daha uzun süreler izlenmiş olup takip sonundaki 25 adım yürüme açısından farklılık izlenmedi (p=0.003 ve p=0.059).

Tablo-6: Tanı gruplarının başlangıç ve takip 9 delikli test ve 25 adım yürüme testi karşılaştırması

	Tanı			Test istatistiği	p*
	AMS	ABMS	RRMS		
Bazal 9 delikli test- sağ	27,36 ± 7,7 24,65 (15 - 45)[b]	20,65 ± 3,64 20,1 (15 - 26,8)[a]	20,96 ± 4,41 20 (15,6 - 39)[a]	15,947	**<0,001**
Bazal 9 delikli test- sol	26,65 ± 7,31 24,5 (16,8 - 45)[b]	20,67 ± 3,56 20 (16,3 - 28,4)[a]	21,28 ± 3,49 20,1 (16 - 31,7)[a]	12,469	**0,002**
Takip sonu 9 delikli test - sağ	31,02 ± 21,24 25,4 (2,3 - 105)[b]	22,08 ± 3,75 20,4 (18,3 - 28,3)[ab]	21,67 ± 3,88 20,85 (15,7 - 31)[a]	9,19	**0,010**
Takip sonu 9 delikli test - sol	34,49 ± 16,49 30,2 (16,6 - 87)[b]	22,93 ± 4,89 24,5 (16,9 - 31)[a]	22,18 ± 4,07 22 (17,2 - 34,1)[a]	17,149	**<0,001**
Bazal 25 adım yürüme (sn)	9,82 ± 4,1 8,45 (5,2 - 18,5)[a]	6,09 ± 0,86 6,1 (4,5 - 7,9)[b]	7,02 ± 1,38 6,8 (5 - 11)[ab]	11,611	**0,003**
Takip sonu 25 adım yürüme (sn)	10,85 ± 5,06 8,4 (6,5 - 20,2)	7,22 ± 1,1 7,4 (5,6 - 9)	7,57 ± 1,52 7,2 (5 - 12)	5,67	0,059

*Kruskal Wallis H testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Hastaların ilk atak bulgularına göre gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, ilk atağı motor bulgularla başlama açısından AMS grubu ile non agresif RRMS grubu arasında anlamlı fark izlenmiştir (Tablo-7). AMS grubu %40 oranda motor bulgularla başlamış, buna karşılık non agresif RRMS grubunda bu oran sadece %8,3 olarak bulunmuştur (p=0.016).

AMS ve ABMS grubunda ilk atağın görsel bulgularla başlama durumu, non agresif RRMS gurubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Non agresif RRMS grubundaki hastaların %47,2'si görsel bulgular ile başlamışken, AMS grubunda bu oran %25 ve ABMS grubunda %9,1 bulunmuştur (p:0.036).

Tablo-7: İlk atak bulguları açısından gruplar arasında karşılaştırma

	Tanı			Test istatistiği	P
İlk atak semptomu	AMS	ABMS	RRMS		
Görsel					
Yok	15 (75)	10 (90,9)	19 (52,8)	6,314	**0,036***
Var	5 (25)	1 (9,1)	17 (47,2)		
Motor					
Yok	12 (60)	9 (81,8)	33 (91,7)	7,743	**0,016***
Var	8 (40)[a]	2 (18,2)[ab]	3 (8,3)[b]		
Duyusal					
Yok	10 (50)	4 (36,4)	20 (55,6)	1,252	0,575*
Var	10 (50)	7 (63,6)	16 (44,4)		
Denge					
Yok	16 (80)	7 (63,6)	31 (86,1)	2,742	0,275*
Var	4 (20)	4 (36,4)	5 (13,9)		

*Peason ki kare testi; ~Çoklu yanıt; a-b:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Çalışmamızda AMS, ABMS, non agresif RRMS gruplarının takip süresince atak sayıları incelenmiştir. Tablo-8'de belirtildiği üzere, toplam atak sayısı ($p<0.001$), genel yıllık atak sayısı ($p<0.001$), IVMP gerektiren atak sayısı ($p<0.001$) ve tedavi altında atak sayısı bakımından ($p<0.001$) AMS ile non agresif RRMS hastaları arasında anlamlı farklılıklar izlenmiş olup AMS grubunda sıra ortalamasından kaynaklanan fark nedeniyle atak sayıları daha yüksek bulundu. Takibin ilk yılında geçirilen atak sayıları açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0.146$).

Tablo-8: Tanı gruplarının atak sayıları açısından karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	p*
	AMS	ABMS	NA RRMS		
İlk yıldaki atak sayısı	1,84 ± 0,69 2 (1 - 3)	1,8 ± 0,42 2 (1 - 2)	1,53 ± 0,56 1,5 (1 - 3)	3,843	0,146
İlk iki yıldaki atak sayısı	2,1 ± 0,91 2 (1 - 5)[ab]	2,27 ± 0,47 2 (2 - 3)[b]	1,67 ± 0,53 2 (1 - 3)[a]	9,755	**0,008**
Toplam atak sayısı	3,7 ± 1,3 3,5 (1 - 6)[b]	2,5 ± 0,53 2,5 (2 - 3)[a]	2,25 ± 0,87 2 (1 - 5)[a]	20,418	**<0,001**
Genel yıllık atak sayısı	0,98 ± 0,51 1 (0,33 - 2)[b]	0,63 ± 0,26 0,6 (0,3 - 1)[ab]	0,43 ± 0,2 0,4 (0,1 - 1)[a]	21,111	**<0,001**
IVMP gerektiren atak sayısı	3,5 ± 1 3 (2 - 6)[b]	2,09 ± 0,54 2 (1 - 3)[a]	1,83 ± 0,75 2 (1 - 5)[a]	35,547	**<0,001**
Tedavi altında atak sayısı	2,35 ± 1,6 2 (0 - 6)[b]	0,64 ± 0,67 1 (0 - 2)[a]	0,6 ± 0,74 0 (0 - 3)[a]	21,067	**<0,001**

*Kruskal Wallis H testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki ilk kranial ve spinal MRG'lerindeki demiyelinizan lezyon sayı ve lokalizasyonları incelendi (Tablo-9). MRG özelliklerine göre yapılan karşılaştırmalarda, AMS grubundaki hastaların %65'inin yüksek T2 lezyon yüküne sahip olduğu, bu oranın non agresif RRMS grubunda %20 olduğu bulunmuştur (p=0.004). AMS grubundaki hastaların yarısında başlangıç MRG'da kontrastlanan lezyon izlendi. ABMS grubunda hastaların %63,6'sında ilk MRG'da kontrastlanan lezyon varken, non agresif RRMS hastalarının %22.9'unda görüldü. Bu açıdan ABMS grubu ile non agresif RRMS grubu arasında anlamlı farklılık izlendi (p=0.021)

Tablo-9: Tanı gruplarının ilk MRG özelliklerine göre karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	P
	AMS	ABMS	NA RRMS		
İlk MRG'da yüksek T2 lezyon yükü					
Yok	7 (35)	5 (50)	24 (80)	10,176	**0,004***
Var	**13 (65)[a]**	5 (50)[ab]	**6 (20)[b]**		
İlk MRG'da kara delik					
Yok	9 (45)	4 (50)	20 (66,7)	2,519	0,307*
Var	11 (55)	4 (50)	10 (33,3)		
İlk MRG'da kontrastlanan lezyon					
Yok	10 (50)	4 (36,4)	27 (77,1)	7,648	**0,021***
Var	10 (50)[ab]	**7 (63,6)[b]**	**8 (22,9)[a]**		
İlk MRG'da infratentoriyal/spinal lezyon					
Yok	1 (5)	0 (0)	7 (21,2)	3,49	0,175*
Var	19 (95)	9 (100)	26 (78,8)		

*Fisher Freeman Halton testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Takip başlangıcındaki MRG'da kara delik ve infratentorial/spinal lezyona sahip olma oranı AMS grubunda daha fazla olsa da istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05) (Tablo-10).

Takip başlangıcında çekilen kranial ve spinal MRG'da T2 lezyon yükleri incelenmiş ve gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. (Tablo-10). AMS grubunda başlangıçta supratentorial lezyon sayısı 32 (10 - 48), ABMS grubunda 11 (8 - 60), ve non agresif RRMS grubunda ise 10,5 (7 - 66) bulunmuştur. Hem supratentorial alandaki lezyon sayısı bakımından hem de tek tek periventriküler, jukstakortikal/kortikal lezyon sayısı bakımından AMS grubunda non agresif RRMS grubu arasında anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde fazla lezyon izlenmiştir (p=0.001, p=0.001, p=0.004). İnfratentorial lezyon sayısı açısından değerlendirildiğinde başlangıç MRG'da non agresif RRMS grubunda 0 (0-3) lezyon görülmüş ve diğer iki gruptan anlamlı farklılık düzeyinde daha az lezyon izlenmiştir (p=0.001). Başlangıç MRG'da spinal lezyon sayısı bakımından gruplar arasında farklılık izlenmedi (p:0.551)

Tablo-10: Tanı gruplarının ilk MRG'larındaki lezyon sayılarına göre karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	p*
	AMS	ABMS	RRMS		
Supratentorial	29,58 ± 11,4 32 (10 - 48)[b]	24,5 ± 21,04 11 (8 - 60)[ab]	15,85 ± 13,35 10,5 (7 - 66)[a]	13,61	**0,001**
Periventrikuler	23,37 ± 10,43 25 (8 - 40)[b]	20,4 ± 16,65 9,5 (6 - 52)[ab]	11,36 ± 7,85 8 (6 - 40)[a]	16,163	**<0,001**
Jukstakortikal/kortikal	6,21 ± 3,71 6 (2 - 15)[b]	4,8 ± 3,99 4 (2 - 15)[ab]	4,32 ± 7,42 2 (0 - 39)[a]	11,031	**0,004**
İnfratentorial	2,53 ± 2,67 2 (0 - 8)[b]	2,7 ± 2,83 2 (0 - 10)[b]	0,52 ± 0,8 0 (0 - 3)[a]	13,788	**0,001**
Spinal	1,44 ± 1,1 2 (0 - 3)	1,6 ± 1,35 1 (0 - 4)	1,18 ± 1,19 1 (0 - 4)	1,19	0,551

*Kruskal Wallis H testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Hastaların ilk MRG'dan sonraki 2 yıl içinde yapılan takip MRG verileri kayıt altına alındı (Tablo-11). AMS grubundaki hastaların %90'ında yeni kranial lezyon, %60'ında kontrastlanan lezyon eklenmişken, non agresif RRMS grubunda ise %43.3

yeni kranial lezyon, %13.3 yeni kontrastlı lezyon eklemiş olup, bu iki parametre açısından AMS ve non agresif RRMS grupları arasında farklılık izlendi (p=0.003, p=0.003). Yeni spinal lezyon eklenme açısından ise AMS grubu ile diğer iki grup arasında farklılık izlenmiş ve AMS grubunun %95'ine yeni spinal lezyon eklenmişken, ABMS grubunda hiç eklenmediği ve non agresif RRMS grubunda %16.7 oranında eklendiği görülmüştür (p:0.001).

Tablo-11: Tanı gruplarının takip MRG'da yeni lezyon varlığına göre karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	p*
	AMS	ABMS	RRMS		
Takip MRG'da yeni kranial T2 lezyon					
Yok	2 (%10)	2 (%25)	17 (56,7)	11,97	**0,003**
Var	18 (%90)[a]	6 (%75)[ab]	13 (43,3)[b]		
Takip MRG'da yeni spinal T2 lezyon					
Yok	1 (%5)	7 (%100)	25 (83,3)	38,235	**<0,001**
Var	19 (%95)[a]	0 (%0)[b]	5 (16,7)[b]		
Takip MRG'da yeni kontrast tutan lezyon					
Yok	8 (%40)	6 (%75)	26 (86,7)	11,883	**0,003**
Var	12 (%60)[a]	2 (%25)[ab]	4 (13,3)[b]		

*Fisher Freeman Halton testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Tablo-12: Tanı gruplarının başlangıç ve takip EDSS değerlerine göre karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	p*
	AMS	ABMS	RRMS		
Başlangıç EDSS	2,43 ± 0,83	2 ± 0,53	1,89 ± 0,62	6,774	**0,034**
	2,5 (1 - 4)[a]	2 (1,5 - 3)[ab]	2 (1 - 4)[b]		
1. yıl EDSS	2,88 ± 1,18	2,05 ± 0,5	1,97 ± 0,66	9,294	**0,010**
	3 (1 - 5,5)[a]	2 (1,5 - 3)[ab]	2 (1 - 4)[b]		
2. yıl EDSS	3,6 ± 1,24	2,17 ± 0,56	1,91 ± 0,71	21,837	**<0,001**
	4 (1,5 - 6)[a]	2 (1,5 - 3)[ab]	2 (1 - 4)[b]		
Takip sonu EDSS	3,9 ± 1,58	2,05 ± 0,57	2 ± 0,79	19,644	**<0,001**
	4 (1,5 - 6)[b]	2 (1,5 - 3)[a]	2 (1 - 4)[a]		
EDSS 3'e ulaşma zaman yıl	1,13 ± 1,31	1 ± 1,41	5,6 ± 1,52	11,583	**0,003**
	1 (0 - 4)[a]	1 (0 - 2)[ab]	5 (4 - 8)[b]		
EDSS 5'e ulaşma zamanı yıl	3,83 ± 1,17				
	4 (2 - 5)				

*Kruskal Wallis H testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Gruplar arasında başlangıç EDSS karşılaştırmasında AMS grubunda EDSS düzeyi ortancası 2,5 (1-4), ABMS grubunda 2 (1.5-3), non-agresif RRMS grubunda 2 (1-4) olup, AMS grubuyla non agresif RRMS grubu arasında fark izlenmiştir(p=0.034).

Takip EDSS verileri incelendiğinde AMS grubunun EDSS düzeyi açısından non agresif RRMS grubuyla olan farklılığı izlem boyunca devam etmiştir.

Takip sonu EDSS'ler incelendiğinde AMS grubunda ortanca değer 4 (1.5-6), ABMS grubunda 2 (1,5-3), non agresif RRMS grubunda ise 2 (1-4) olduğu görüldü. Takip sonu EDSS açısından AMS grubu diğer iki gruptan anlamlı düzeyde yüksek EDSS değerlerine sahipti (p<0.001).

Orta derecede dizabilitenin EDSS karşılığı 3 puan, günlük yaşam aktivitelerini belirgin etkileyen EDSS düzeyi 5 puan olarak tanımlandığından, bu engellilik düzeylerine erişme zamanı gruplar arasında kıyaslanmıştır. AMS grubundaki 20 hastanın 15 tanesinin takip sonundaki EDSS'i 3 ve üzerindeydi ve bu hastaların 8'i zaten hastalık başlangıcındaki ataklar sonrasında EDSS 3'e ulaşmıştı. Non-agresif RRMS grubunda ise 36 hastanın yalnızca 4'ünün EDSS'i 3 ve üzerindeydi. AMS grubunun EDSS 3'e ulaşma zamanı 1,13 ± 1,31 yıl, non-agresif RRMS grubunda ise 5,6 ± 1,52 yıl olup istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmiştir (p= 0.003). AMS grubundaki 20 hastadan 7'sinin EDSS'i takip süremiz boyunca 5 ve daha üzerine çıkmış olup, bu EDSS düzeyine ulaşan ABMS ve non agresif RRMS hastası bulunmamaktadır.

Takipte NEDA-3 durumunu sağlama açısından gruplar karşılaştırıldı (Tablo-13). AMS grubundaki hastaların %80'i tedavi başlanmasının 1.yılındayken hastalık aktivitesi göstermiş, sadece 20 hastadan sadece 4 tanesi ilk yılda NEDA-3 kriterini karşılayabilmiştir. Bu 4 hastanın hiçbiri, 2.yılda NEDA-3'ü sağlayamadı. Dolayısıyla AMS grubundaki tüm hastalar başlanan tedavilere rağmen ilk 2 yılda hastalık aktivitesi göstermeye devam etmişlerdir. Buna karşılık ABMS grubundaki 11 hastanın 5'i 1.yılda tedavi başlandıktan sonra hastalık aktivitesi göstermemiş olup, bu 5 hastanın 4'ü 2. yılda da NEDA-3 kriterlerini sağlayabilmiştir.

Tablo-13: Tanı gruplarının takipte NEDA-3 durumunu sağlama açısından karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	P
	AMS	ABMS	RRMS		
1 yılda NEDA-3					
Yok	16 (80)	6 (54,5)	15 (44,1)	6,709	**0,037***
Var	4 (20)[a]	5 (45,5)[ab]	19 (55,9)[b]		
2 yılda NEDA-3					
Yok	4 (100)	1 (20)	10 (43,5)	5,627	0,064*
Var	0 (0)	4 (80)	13 (56,5)		
3 yılda NEDA-3					
Yok		1 (33,3)	8 (47,1)	---	1,000**
Var		2 (66,7)	9 (52,9)		

*Fisher Freeman Halton testi; **Fisher's Exact testi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında farklılık yoktur.

Hasta grupları tanı aldıkları ilk andaki ve takipteki tedavileri açısından incelendi (Tablo-14). AMS ve ABMS gruplarında en sık başlanan tedavi dimetilfumarat olup AMS grubunda 20 hastanın 6'sına, ABMS grubunda 11 hastanın 5'ine başlanmıştı. Tedavi değişikliği açısından incelendiğinde, AMS grubunun %90'ında ilaç değişikliği yapılmış olup, ilk kez ilaç değişikliği yapılma zamanı ortalama 1,8±0,51 yıldır. ABMS grubundaki 11 hastanın 5'inde ilaç değişikliği ihtiyacı olmuş ve değişiklik yapılanların 1 tanesi ilaç yan etkisi nedeniyle değiştirilmiştir. ABMS grubunda ilaç değişikliği yapılma zamanı ortalama 2,6±0,44 yıldır. Non agresif RRMS grubundaki 36 hastanın 16'sında takip süresi boyunca ilaç değişikliği ihtiyacı olmuş, ilaç değiştirilen hastaların 3'ü enjeksiyon tedavisini tolere edemediklerinden değişim talebinde bulunmuş, 2 tanesi ilaç yan etkisi nedeniyle değiştirilmiştir. Non-agresif RRMS grubunda ilaç değişikliği yapılma zamanı ortalama 3,75±0.68 yıldır.

Tablo-14: Takip başlangıcında ve sonundaki tedavilerin gruplara göre dağılımı

	Tanı		
Başlanan ilk tedaviler	AMS (n=20)	ABMS (n=11)	RRMS (n=36)
İnterferonlar	2 (%10)	1 (%9.09)	10(%27.7)
Glatiramer asetat	5 (%25)	4 (%36.3)	10(%27.)
Teriflunomid	7 (%35)	1 (%9.09)	11(%30.)
Dimetilfumarat	6 (%30)	5 (%45,4)	5(%13.8)

	Tanı		
Son kullanılan tedaviler	AMS (n=20)	ABMS (n=11)	RRMS (n=36)
İnterferonlar			
Glatiramer asetat		3 (%27,4)	4 (%11,1)
Teriflunomid			11 (%30,5)
Dimetilfumarat	2 (%10)	4 (%36,3)	9 (%25)
Fingolimod	1 (%5)	4 (%36,3)	11 (%30,5)
Kladribin	2 (%10)		
Natalizumab	9 (%45)		
Okrelizumab	3 (% 15)		1 (%2,7)
Alemtuzumab	3 (%15)		

AMS grubunda takip sonunda 20 hastanın 9'unda natalizumab tercih edilmiş ve 20 hastanın %90'ı ikinci basamak tedavilere geçmek durumunda kalmıştı. Non agresif RRMS grubunda takip sonunda hastaların %66,6'sı birinci basamak tedavi ile devam etmekteydi. Başlangıçta agresif seyir kriterlerini karşılayan ancak hastaların verileri retrospektif olarak incelendiğinde tedavi başlandıktan sonra atak ve progresyon gösterme açısından non agresif RRMS grubu gibi seyreden ABMS grubunda, bu gruba benzer şekilde hastaların %63.7'si hala birinci basamak tedavi almaktaydı.

Gruplar arasında tanı anında alınan BOS'da NFL, NGRN ve BDNF düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo-15). AMS grubunun BOS NFL düzeyi ortancası 648,1 (94,36 - 3366) pg/ml, ABMS grubunun 442,9 (139,8 – 1520) pg/ml ve non agresif RRMS grubunun 276,3 (113,1 - 2171) pg/ml olarak ölçüldü. Gruplar arasında BOS NFL

düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık izlenmese de AMS grubundan non-agresif RRMS grubuna doğru NFL düzeyinde azalma eğilimi izlendi.

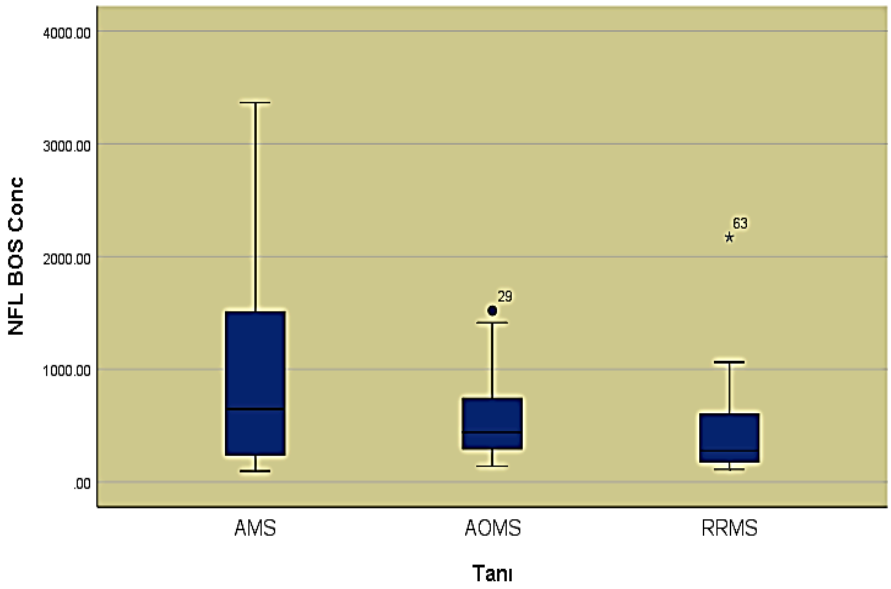
NGRN düzeyinin gruplar arasında farklılığı veya belirli bir yönde eğilimi izlenmedi (p>0,050).

AMS grubunda BDNF BOS düzeyi ortancası 139,5 (45,6 - 581,8) pg/ml, ABMS grubunda 182,1 (112,8 - 280) pg/ml ve RRMS grubunda 256,75 (46,92 - 365,4) pg/ml olarak elde edilmiştir. BOS BDNF düzeyi AMS grubunda, non agresif RRMS grubuna kıyasla anlamlı farklılık düzeyinde daha düşük izlenmiştir (p=0.001).

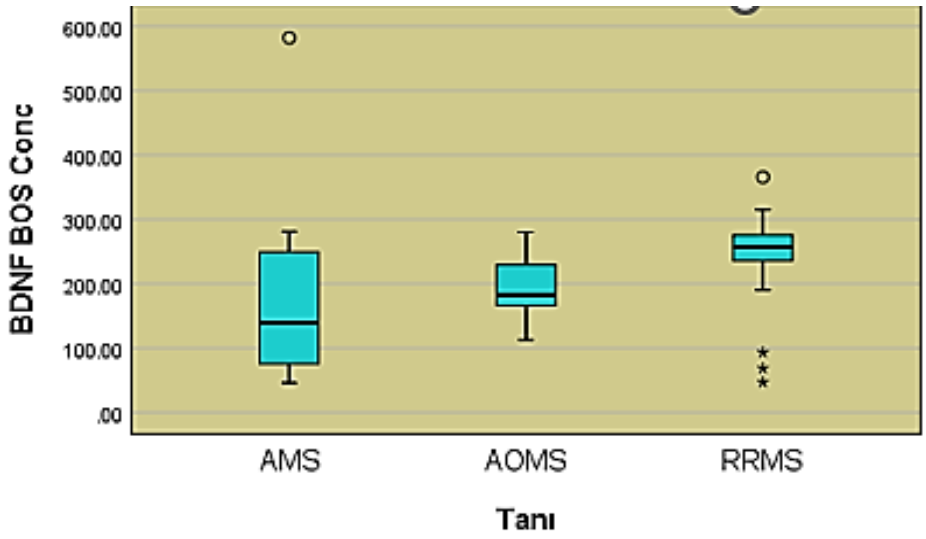
Tablo-15: Gruplar arasında BOS belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Tanı			Test istatistiği	p
	AMS	ABMS	RRMS		
NFL BOS düzeyi	946,13 ± 867,05 648,1 (94,36 - 3366)	613,26 ± 474,12 442,9 (139,8 - 1520)	436,65 ± 397,45 276,3 (113,1 - 2171)	4,692	0,096*
NGRN BOS düzeyi	361,8 ± 131,25 377,2 (56,44 - 562,4)	465,72 ± 118,58 430,1 (304,5 - 697,3)	444,45 ± 202,9 421,2 (16,06 - 1397)	4,051	0,132*
BDNF BOS düzeyi	165,35 ± 131,83 139,5 (45,6 - 581,8)[a]	193,38 ± 52,48 182,1 (112,8 - 280)[ab]	244,57 ± 62,96 256,75 (46,92 - 365,4)[b]	14,59	**0,001***

*Kruskal Wallis H testi; **Tek Yönlü Varyans Analizi; [a-b]:Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)



Şekil-5: Gruplar arasında BOS NFL düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil-6: Gruplar arasında BOS BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

BOS BDNF ve NFL seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p=0.625, R=-0.072)

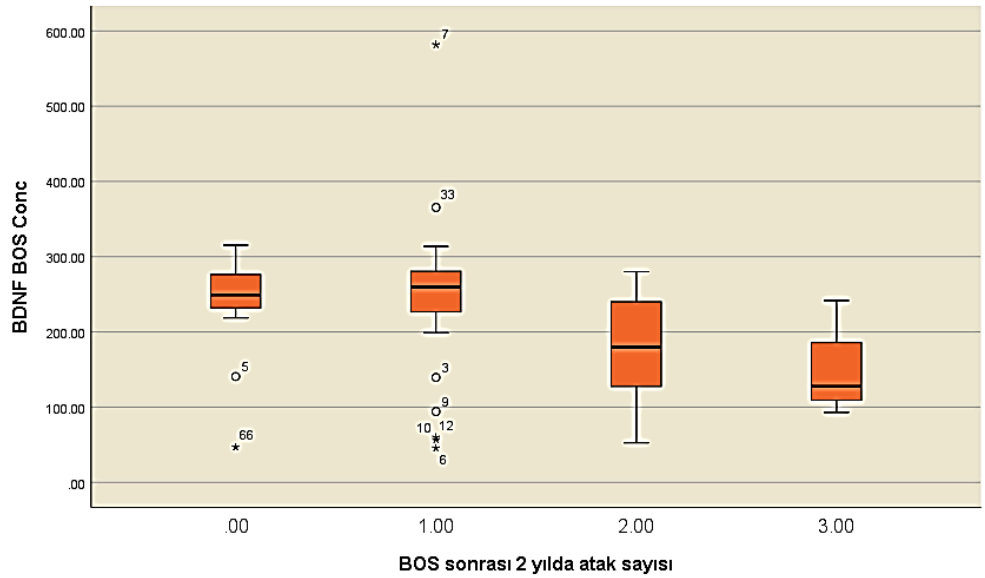
BOS belirteçlerinin düzeyleri ile hastaların takip atak sayıları ve EDSS kötüleşmeleri arasındaki korelasyon incelenmiştir (Tablo-16).

Tablo-16: Takipteki atak sayısı ve EDSS kötüleşmesi ile bazal BOS belirteç düzeylerinin korelasyonu

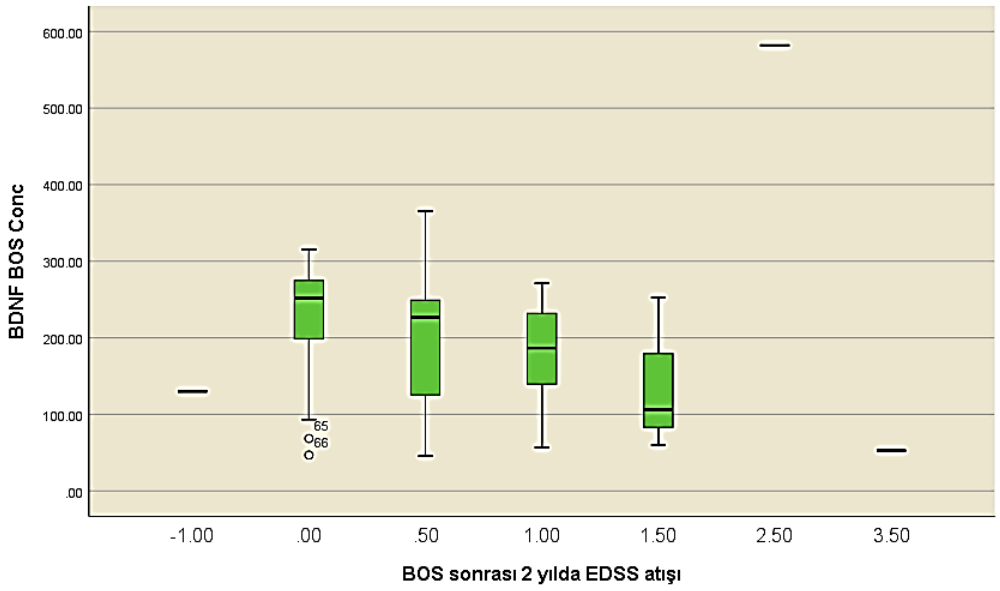
		NFL BOS Kons		NGRN BOS Kons		BDNF BOS Kons	
		r	P	r	P	r	p
Toplam	İlk 2 yılda EDSS kötüleşmesi	-0,107	0,398	-0,214	0,089	-0,249	**0,049**
	İlk 2 yılda atak sayısı	0,237	0,058	0,101	0,429	-0,388	**0,002**
	Toplam atak sayısı	-0,003	0,981	-0,219	0,080	-0,393	**0,001**
	Atak-BOS arası süre	-0,342	**0,006**	-0,033	0,799	0,009	0,943

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı

Hastaların takip başlangıcında tanı amacıyla alınan BOS'daki BDNF düzeyi ile BOS alındıktan sonraki 2 yıl içerisinde gelişen EDSS kötüleşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (r=-0,249; p=0,049). Benzer şekilde takip başlangıcında alınan BOS BDNF düzeyi ile sonraki 2 yıl içinde geçirilen atak sayısı arasında istatistiksek olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu(r=-0,388; p=0,002). Hastaların takip süresi boyunca geçirdiği toplam atak sayısı ile BOS BDNF düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır (r=-0,393; p=0,001).

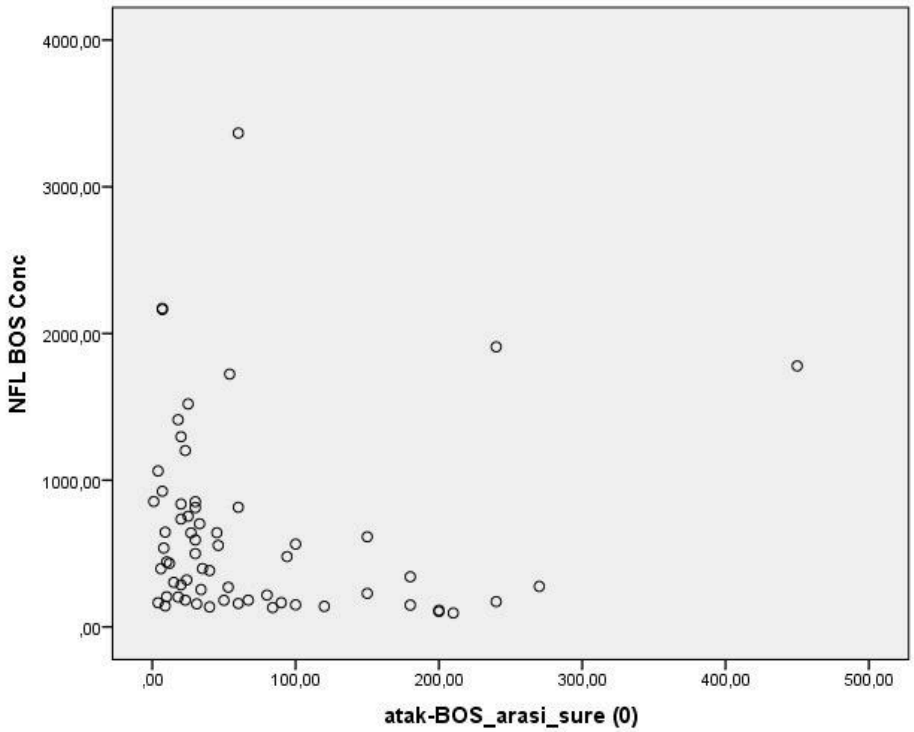


Şekil-7: Takibin ilk 2 yılındaki atak sayısı ile BOS BDNF düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil-8: Takibin ilk 2 yılındaki EDSS artışıyla BOS BDNF düzeyi arasındaki ilişki

Grup ayrımı yapmaksızın; geçirilen son atak ve BOS alındığı zaman arasındaki süre ile BOS NFL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu (r=-0,342; p=0,006).



Şekil-9: Ataktan sonra BOS alınan zamana kadar olan süre ile BOS NFL düzeyi arasındaki ilişki

Grup ayrımı yapılmaksızın tüm hastalar takip kranial ve spinal MRG'da yeni T2 lezyon eklenen ve eklenmeyen olarak 2 gruba ayrıldı ve bazal BOS belirteçleriyle korelasyonu incelendi(Tablo-17, Tablo-18). Takip kranial MRG'da yeni T2 lezyon eklenen grupta BOS BDNF düzeyi ortancası 198,7 (45,6 - 581,8) pg/ml, lezyon eklenmeyen grupta ise 256,75 (93,13 - 313,6) pg/ml bulundu. Yeni kranial lezyon eklenen grupta BOS BDNF düzeyleri istatistiksel anlamlı farklı olarak daha düşük izlendi (p=0.015). Yeni spinal T2 lezyon varlığına göre BOS belirteçlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p>0,050).

Tablo-17: Grup ayrımı yapılmaksızın takip MRG'da yeni kranial T2 lezyon/ kontrastlı lezyon varlığına göre BOS biyobelirteçlerinin karşılaştırılması

	NFL BOS	NGRN BOS	BDNF BOS
Takip MRGda yeni kranial T2 /+C lezyon			
Yok	536,48 ± 360,34	419,11 ± 99,68	239,78 ± 61
	15,05 (143,1 - 1412)	419,4 (268,4 - 729,9)	256,75 (93,13 - 313,6)
Var	711,3 ± 753,69	434,33 ± 212,38	193,1 ± 108,98
	397,6 (94,36 - 3366)	395,5 (56,44 - 1397)	198,7 (45,6 - 581,8)
Test istatistiği	361	353	211
P	0,880*	0,905*	**0,015***

*Mann Whitney U testi; **Bağımsız Örnekler t testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Tablo-18: Grup ayrımı yapılmaksızın takip MRG'da yeni spinal T2 lezyon varlığına göre BOS belirteçlerinin karşılaştırılması

	NFL BOS	NGRN BOS	BDNF BOS
Takip MRG'da yeni spinal T2 lezyon			
Yok	471,68 ± 319,16	462,33 ± 194,86	223,81 ± 76,28
	365,4 (131,5 - 1412)	421,2 (297,1 - 1397)	243,5 (46,92 - 365,4)
Var	898,74 ± 874,33	382,69 ± 148,64	191,09 ± 122,33
	574,55 (94,36 - 3366)	377,6 (56,44 - 760,8)	154,4 (45,6 - 581,8)
Test istatistiği	317	274,5	256
P	0,267*	0,128*	0,108*

*Mann Whitney U testi; **Bağımsız Örnekler t testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

5. TARTIŞMA

MS alanında son yıllarda hastalık aktivitesyle ilişkili olan, tedaviye yanıtlılığı ve prognozu öngörmesi beklenen birçok biyobelirteç araştırılmıştır. Ancak hastalığın seyrini öngörmede yeterince spesifik ve etkin olmayan belirteçler klinik pratikte yer bulamamaktadır. MS seyrinde prognostik önemi olan biyobelirteçlerin belirlenmesi, hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına ve hastaların engellilik düzeyi ilerlemeden etkin tedavilerin başlanmasına faydalı olacaktır.

MS'in klinik fenotipleri 1996'da ilk kez tanımlanmış ve 2013'te Lublin ve ark. tarafından aktivasyon ve progresyona göre revize edilmiştir. Ataklarla giden fenotip için belirlenen basamaklı tedavi algoritmaları çoğu hasta için yeterli olsa da, tedavi yanıtının yetersiz, atakların sık ve sekel bırakan, radyolojik aktivasyonun yüksek olduğu bir alt grup olduğu gözlemlenmektedir. Bu alt grup "agresif MS" olarak adlandırılan ancak literatürde kriterleri hakkında konsensus oluşturulmamış bir gruptur. Agresif MS için liratürde EDSS ilerlemesini temel alan kriterler olduğu gibi, atak ve radyolojik aktivasyonla beraber tedavi yanıtını temel alan çalışmalar mevcuttur. EDSS düzeyini baz alan tanımlamalarda 5 yıl içinde EDSS 6'ya ulaşmak, 40 yaşında EDSS 6'ya ulaşmak, 10 yıl içinde EDSS 6'ya ulaşmak, 3 yıl içinde SPMS'e dönme kriterleri agresif MS kriterleri olarak farklı yayınlarda gösterilmiştir[44], [45], [46], [98]. EDSS skorunun 6'ya ulaşması, agresif MS için en sık tanımlanan kriter olmakla birlikte, bu engellilik düzeyine ulaşıldıktan sonra, hasta için günlük yaşam aktivitelerinde geri döndürülebilirlik kısıtlıdır. Hastalığın erken döneminde engellilik düzeyi ilerlemeden tanımlanabilecek bir fenotipin belirlenmesi, tedavi penceresinin kaçırılmadan basamak değişimlerinin yapılması açısından gereklidir. Çalışmamızda Rush ve ark.tanımladığı

- Bir yıl içinde 2 veya daha fazla parsiyel iyileşme gösteren atak geçirme,
- İki veya daha fazla MRG çekiminde yeni T2 lezyon/konstrastlanan lezyon olması,
- Bir yıl boyunca kullanmasına rağmen hastalık modifiye edici tedaviye yanıtsızlık,
- EDSS 5 yılda 4'e ulaşma

kriterlerinden herhangi birini taşıyan MS hastalarını agresif MS olarak tanımlayan kriterleri kullandık. Bu kriterleri seçmekteki gerekçemiz diğer agresif MS kriterlerinden farklı olarak uzun takip süreleri ve ilerlemiş EDSS düzeyleri gerektirmemesi, hastalık başlangıcındaki verilere uyarlanabilmesiydi.

Başlangıçta bu kriterlere göre AMS kriterlerini taşıyan ancak tedavi başlandıktan sonra non-agresif RRMS grubu gibi seyreden 11 hastayı agresif başlangıçlı MS(ABMS) olarak tanımladık. Başlangiçtan itibaren agresif seyir kriterlerinin hiçbirini karşılamayan cinsiyete göre eşleştirilmiş non agresif RRMS hastaları da 3.grup olarak incelendi. Hastaların 20'si agresif seyirli MS (AMS), 11'I agresif başlangıçlı MS (ABMS) ve 36'sı non-agresif relapsing-remitting MS (RRMS) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmamızdaki AMS hastaları, atak sayısı, başlangıç MRG'daki lezyon sayısı ve takipte eklenen lezyon sayıları, EDSS progresyonu açısından anlamlı şekilde artmış hastalık aktivitesi gösterdi. Bu sonuçlar, Rush ve ark. tanımladığı kriterlerin pratikte kullanılabilirliğini gösterdi.

Agresif MS'in potansiyel demografik göstergeleri arasında erkek cinsiyet ve geç başlangıçlı MS (>40 yaş) yer almaktadır[46], [99], [100]. Çalışmamızda cinsiyet dağılımında, AMS grubunda erkek hastaların oranı %36.8 iken, kadın hastaların oranı %63.2 olarak bulunmuştur. Bu durum, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Gruplar arasında geç başlangıçlı MS olma durumu ve hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.. Bu bulgular, farklı MS alt tiplerinin demografik özellikler bakımından homojen özellikler taşıyabileceğini göstermekle beraber örneklem büyüklüğünün sonucu değiştirebileceği düşünülmektedir.

MS tedavisindeki temel amaçlardan biri atak sıklığını azaltmaktır ancak atak sıklığının her zaman dizabilite ile korele gitmediği bilinmektedir. Literatürde ilk 2-5 yılda geçirilen geçirilen atak sayısının erken dizabilite geliştirme açısından önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde erken dönemde geçirilen atak sayılarının, sekonder progresyona geçiş süresi, EDSS 6, 8 ve 10'a ulaşma süreleri için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir[101]. Çalışmamızda

ABMS grubuyla non-agresif RRMS grubu arasında ilk 2 yıldaki atak sayısı bakımın dan farklılık izlenmiştir (p=0.008). İlk 2 yılda AMS grubu ile non-agresif RRMS grubunda atak sayısı bakımından farklılık izlenmemesi, AMS grubunda bu süre içinde 2.basamak tedaviye diğer gruba kıyasla daha erken geçilmesi ve atakların kısa bir dönem için de olsa kontrol altına alınmış olması ile açıklanabilir. Ancak takip süreleri sonunda geçirilen toplam atak sayıları ve IVMP gerektiren atak sayıları bakımından karşılaştırıldığında AMS grubunun atak sayılarının diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,001).

Tedavi altında geçirilen atak sayısının prognostik önemi olup, tedavi altında bir yıl içinde tek atak yaşayanlar için engellilik artış düzeyi 2 kat, iki veya daha fazla atak geçirenlerde ise 3 katına çıktığı gösterilmiştir[102]. Tedavinin erken dönemlerinde geçirilen atak sayısının hastalık aktivasyonu ve prognozla ilişkisi bulunmuştur[101]. Çalışmamızda AMS grubunda tedavi altında geçirilen atak sayısının non agresif RRMS grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001). Bu verilere dayanarak Rush ve ark. belirlediği bir yılda 2 ve daha fazla atak geçiren ya da en az 2 MRG'da aktivasyonu olan hastaların sonraki yıllarda geçireceği atak sayılarının yüksek olabileceği göz önünde bulundurarak agresif seyir açısından yakın takipte tutulması gereklidir. Bu hasta grubunda tedavi başlanmasına rağmen atakların sık seyredebileceği ve tedavi basamağını yükseltmekte gecikilmemesi akılda tutulmalıdır.

Agresif MS'in atak özellikleriyle ilgili çalışmalarda, hastalığın başlangıç yılında piramidal bulgu gösteren atak geçirmiş olmanın agresif seyir için prediktif değeri olduğunu gösterilmiştir[46], [103]. Piramidal, serebellar, sfinkterik ve kognitif bulguları olan ve kısmi iyileşme gösteren atakların agresif MS için risk faktörü olabileceği belirtilmektedir[100], [104], [105]. Çalışmamızda, ilk atak bulguları açısından yapılan karşılaştırmada, AMS grubunda piramidal bulgularla başlama oranı %40 iken, RRMS grubunda bu oran %8.3 olarak bulundu. (p=0.016). Bu bulgu, hastalık başlangıcında motor zaaf oluşturan atak geçirmenin agresif seyir öncüsü olabileceği bilgisini desteklemektedir. Agresif seyri gösteren diğer semptomlar açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

MS'in görsel bulgular veya duyusal bulgular ile başlamasının ise daha ılımlı seyir için prognostik değeri olduğu gösterilmiştir[106], [107]. Çalışmamızda, literatür verisini destekler şekilde, non-agresif RRMS grubunda hastaların %47'si görsel bulgular ile başlamışken AMS grubunda %25 ve ABMS grubunda %9 bulunmuştur (p=0.036).

Agresif seyri gösterebilecek radyolojik bulgular literatürde T2 lezyon yükünün fazla olması, aynı MRG'da iki veya fazla kontrastlanan lezyon olması, erken atrofi, infratentorial ve spinal lezyonların varlığı, yeni T2 lezyonlar ve kontrastlanan lezyon eklenmesi olabileceği belirtilmiştir[47], [100]. Başlangıç MRG'da bakılan T2 lezyon yükü ve kontrastlanan lezyon sayısının agresif seyri öngörmedeki prediktif değeri Tintore ve ark. tarafından çalışılmış olup, başlangıçta 20 ve daha üzeri lezyona sahip olma durumunun, %85 sensitivite ve %76 spesifite ile agresif MS'e gidişi öngördüğü gösterilmiştir [45]. Bizim çalışmamızda başlangıç MRG'ında 20 ve üzeri lezyona sahip olma durumu yüksek T2 lezyon yükü olarak tanımlanmış ve grupların başlangıç MRG'ları bu açıdan karşılaştırılmıştır. AMS grubundaki hastaların %65'inin hastalığın başlangıcında MRG'da yüksek T2 lezyon yüküne sahip olduğu, bu oranın RRMS grubunda %20 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.004).

Tintore ve ark. yayınladığı çalışmada başlangıç lezyon sayısına göre KIS hastalarının MS tanısı alma ve EDSS 3'e ulaşma süreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada agresif MS 10 yılda EDSS 6 ve üzerine ulaşmak olarak tanımlanmıştır. Agresif MS grubunda başlangıç MRG'da ortalama lezyon sayısı 68.8 ±41, medyan 71 (28-95) olarak bulunmuş, agresif olmayan grupta ortalama 17 ±28 medyan 7 (1-19) bulunmuştur. Çalışmada başlangıçta yüksek T2 lezyon yüküne sahip olan hastaların daha erken MS'e dönüştüğü, ikinci atağın daha erken geliştiği gösterilmiştir. Ancak başlangıçta daha fazla lezyon sayısına sahip olmasına rağmen ilk ataktan ortalama 4 ay sonra tedavi başlanan hastaların EDSS 3'e ulaşma riskinin, ikinci atak beklenerek 36 ay sonra tedavi başlanan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, başlangıç MRG'da lezyon yükü yüksek olan hastalarda agresif seyrin olabileceği göz önünde bulundurularak erken ve etkin tedavi seçimleri önemli olabilir.

Literatürde başlangıç MRG'daki kara delik sayısı, spinal ve infratentorial lezyon sayısı ve spinal atrofinin agresif seyrin göstergelerinden olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur [100], [108], [109]. Çalışmamızda volümetrik inceleme yapamadığımız için spinal atrofiyi değerlendiremedik. Başlangıç MRG'daki kara delik sayısı ile infratentorial ve spinal lezyon açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Takip MRG'da ise AMS grubunda yeni kranial ve spinal lezyon eklenme oranlarının diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bu veriler, MS hastalarında MRG bulgularının tanı ve prognoz açısından önemli bir rol oynadığını ve özellikle AMS grubunda MRG bulgularının hastalık şiddetini yansıtan kritik bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, MS hastalarının klinik yönetiminde MRG bulgularının dikkatle değerlendirilmesi ve lezyon yükünün izlenmesi, hastalık seyrinin öngörülmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

MS'te belirteçler, tanısal, hastalık aktivitesini gösterme, prognostik ve tedavi yanıtını izleme olmak üzere temel olarak dört grupta çalışmalara konu olmaktadır[78]. Bu biyobelirteç araştırmaları temelde progresyonu öngörmek ve prognozu belirlemek, spesifik tedavilere yanıt verebilecek hastaların klinik ve immunolojik olarak tanımlanması gibi hedeflere odaklanmaktadır. Bu yaklaşımlar sayesinde, hastalığın erken tanısı, risk gruplarının belirlenmesi ve kişiye özel tedavi planları oluşturularak daha az yan etki ile daha etkin hastalık kontrolü sağlanması amaçlanmaktadır.

MS'te aynı fenotipe sahip hastalar arasında bile hastalık seyrinin çok farklı olduğu bilinmektedir. Öyle ki, RRMS fenotipindeki bazı hastaların sık ve kısa aralıklarla atak geçirip erken dönemde yüksek EDSS düzeyine ulaşması veya seyrek ve sekelsiz ataklarla 15 yılda EDSS 3'ün altında kalıp benign MS olarak tanımlanması da mümkündür. RRMS grubunda sekonder progresif aşamaya geçişin 5.8 – 19 yıl arasında değiştiği çalışmalar mevcuttur[110], [111], [112]. Bu süreyi etkileyen klinik parametreleri, hastalık aktivitesini ve prognozu gösteren belirteçleri hastalığın erken dönemlerinde belirlemek çalışmaların temel amacıdır[78], [113]. Ancak bu biyobelirteçlerin önemli bir kısmının prognostik değeri klinik anlamda kesinleşmemiş ve hastalığın seyri ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Aynı zamanda belirteçlerin etkilendiği birden fazla faktör olduğu için eşik değerleri ve klinik karşılıklarını

belirlemek de zorlayıcı konulardandır. Bu nedenle, MS için özgün ve klinik olarak anlamlı biyobelirteçlerin tanımlanması, hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılması açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu alandaki çalışmalar halen aktif olarak devam etmektedir ve özellikle geniş hasta grupları ile uzun süreli takip ve tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın temel amacı, MS hastalarının hastalık başlangıcında BOS örneklerinde ölçülen NFL, NGRN ve BDNF düzeylerinin, hastalığın ilerleyen yıllarındaki klinik seyir ve prognozunu öngörüp öngöremediğini değerlendirmekti. Bu üç belirteç, mekanizma anlamında farklı patofizyolojileri yansıtmaktadır.

NFL, MS'te hastalık aktivitesi, prognostik ve tedavi yanıtlılığı gibi alanlarda çalışılmış ve rutin kullanıma girmeye en yakın beliteçtir. NFL'nin MS hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek seviyelerde bulunduğu, aksonal hasar ile ataklar arasındaki ilişkiyi destekler şekilde, özellikle ataklar sırasında sağlıklı kontrollerin 10 katı kadar fazla NFL düzeyleri ölçüldüğü gösterilmiştir[3]. Kontrastlı lezyonu olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek NFL düzeyleri literatürde de gösterilmiştir[88], [114] Çalışmamızda hastalık aktivitesini gösterir şekilde literatürle uyumlu olarak relaps üzerinden geçen zaman ile NFL düzeyi arasında negatif yönlü ilişki bulunmuştur.

RIS'ten KIS ve MS'e dönüşüm zamanı ile NFL düzeyi arasındaki ilişkinin gösterilmesi, RRMS hastalarında yüksek NFL düzeyi ile SPMS'e dönüş arasındaki ilişkinin gösterilmesiile NFL'in prognostik değeri önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Tanısal BOS'ta bakılan NFL sonrası 15 yıllık takibin yapıldığı Salzer ve ark. çalışmasında NFL düzeyi ile SPMS'e dönüşüm arasında ilişki bulunmuştur[115]. Bunun tersine, Sellebjerg ve ark. yaptığı tanısal BOS'ta bakılan NFL düzeyi ile ortalama 5.7 yıllık hasta takip verilerinin incelendiği 177 KIS veya RRMS hastası içeren çalışmada, NFL düzeyleri ile son relaps üzerinden geçen zaman, 2 yıllık takipte geçirilecek relaps sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da sekonder progresyona gidiş ve dizabilite kötüleşmesi ile NFL ilişkisi gösterilememiştir[116]. Bizim çalışmamızda NFL düzeyleri ile dizabilite artışı/progresyon açısından ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni takip süremizin literatürdeki sekonder progresyona gidiş ile NFL ilişkisini gösteren çalışmalara kıyasla daha kısa takip süresi ve daha az

hasta sayısı ile çalışma dizayn etmemiz olabilir. Buna karşılık yine de AMS grubunda en yüksek NFL ortanca düzeyleri izlenmiş ve non agresif RRMS grubuna gidildikçe istatistiksel anlamlılık olmasa da azaldığı görülmüştür.

Ancak Martin ve ark. yaptığı 746 MS tanılı ve 435 kişilik kontrol grubunun incelendiği çalışmada relaps sırasında yüksek NFL düzeyleri bulunmuş, NFL'in hastalık aktivitesini göstermede daha etkin bir belirteç olduğu, dizabilite progresyonunu göstermede ise zayıf bir rolü olduğu bizim çalışmamızla benzer şekilde belirtilmiştir[117].

Kesitsel NFL seviyeleri bizim sonuçlarımızda olduğu gibi EDSS skorlarıyla korelasyon göstermeyebilir. Aynı hastada birden fazla yapılacak ölçümde belirlenen sürekli yüksek NFL seviyeleri, progresyonu göstermek açısından daha anlamlıdır[118] Çalışmamızda hastalık başlangıcında aldığımız tek seferlik BOS örneğinde ölçüm yaptığımız için, hastalık aktivitesiyle NFL ilişkisi gösterilse de prognostik değerini göstermek için farklı çalışma dizaynına ihtiyaç vardır.

NFL, nöroaksonal kaybın bir göstergesidir ve bu nedenle MS hastalarının agresif bir hastalık seyri geliştirip geliştirmediğine bakılmaksızın, artan BOS NFL seviyelerinin hastalık aktivitesi ve uzun dönemli takipte artan dizabilite ile ilişkili olması akla uygundur [119].

MS'te nörodejeneratif sürecin hastalığın başlangıç dönemlerinden itibaren eşlik ettiği gösterilse de esasen hastalığın ortalama 10-15. yılında başlayan progresif aşamada nörodejenerasyonun daha belirgin olduğu ortaya konmuştur[99], [120]. Alzheimer hastalığında ise henüz presemptomatik dönemde veya hafif bilişsel bozukluk aşamasında bile dendritik yıkımın nörodejeneratif mekanizmalardan biri olduğu, bunun göstergesi olarak NGRN düzeylerinin sağlıklı kontroller ve diğer dejeneratif hastalıklardan anlamlı düzeyde yüksek ölçüldüğü gösterilmiştir[121]. Aynı zamanda AH ve hafif bilişsel bozukluk hastalarında bakılan nörogranin düzeylerinin, tau belirteciyle, gelişecek olan kognitif yıkım düzeyi ve atrofi ile de korele olduğu gösterilmiştir[122].

MS'te NGRN belirtecinin çalışıldığı kısıtlı araştırma olup, agresif seyirli MS hastalarında yapılmış çalışması literatürde görülmemiştir. MS hastalarında NGRN

düzeylerinin bakıldığı çalışmalarda, sağlıklı kontrol gurubuyla arada fark izlenmemiş, 1. ve 2. basamak tedavi altındaki düzeyleri arasında da fark görülmemiştir[88], [123].

Bizim çalışmamızda agresif ve non-agresif RRMS hasta gruplarımız arasında bazal NGRN düzeyi açısından fark izlenmedi. NGRN düzeylerinin atak özellikleri, radyolojik veriler veya EDSS ile ilişkisi görülmedi.

NGRN düzeylerinin MS grupları arasında fark göstermemesinin altında yatan nedeni, MS'teki primer patolojik sürecin dentritik yıkım değil aksonal dejenerasyon olması olabilir. Bunun yanında hastalarımızın takip süresinin kısalığı göz önünde bulundurulduğunda sekonder progresyona geçiş ve nörodejenerasyonun baskın mekanizma haline gelmesi durumu da kısıtlı olabilir. Bu nedenle çalışma sonuçlarımız NGRN'in erken dönemde prognostik açıdan etkin bir biyobelirteç olarak kullanımının MS'te AH'nın aksine kısıtlı olduğunu göstermektedir.

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), nöronların hayatta kalması, farklılaşması ve bakımını desteklerken, nörotransmitter salınımı ve dendritik büyümeyi düzenler[124]. Sinaptik plastisitede rol oynar ve bu sayede öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. SSS'de korteks, hipokampus, amigdala, striatum ve serebellumda eskprese edilir. BDNF'nin nörogenezi artırma ve sinaptik plastisiteyi iyileştirme yeteneği mevcut olup, Alzheimer hastalığı, demans, şizofeni ve otizm gibi bazı kognitif etkilenmenin olduğu hastalıklarda azalmış BDNF düzeyleri izlenmektedir[125], [126].

Nöronların dışında, mikroglia, astrositler, endotelyal hücreler ve megakaryositler tarafından da salınır[127]. Sadece SSS'ne özgü olmayan bu nörotrofik faktörün akciğer, kalp, gastrointestinal ve fibroblastlarda da gösterilmiştir[128].

Deneysel ensefalomiyelit modellerinde SSS'ni infiltre eden iNFLamatuar lezyonlardaki T hücre ve NK hücre gruplarında yüksek düzeyde BDNF bulunduğu gösterilmiştir[129] Benzer şekilde aktif MS plaklarının çevresinde BDNF içeren çok sayıda immun hücrenin varlığı gösterilmiştir[130].

Deneysel sıçan modellerinde oligodendrosit prekürsör hücreleri indüklediği ve miyelin proteinlerini arttırdığı, hasarlı veya dejenere olan nöronun sağkalımını ve aksonal uzamayı teşvik ettiği gösterilmişir[131]. BDNF "knock-out" farelerde miyelin proteinlerinin yapımının eksik olduğu gösterilmiştir[132]. Bu veriler ışığında MS'te oluşan demiyelinizan bir lezyon sonrasında BDNF'in miyelin yapımını indükleyebileceği düşünülebilir[5].

Literatürde MS hastalarının serum ve BOS'larında hastalığın stabil fazında, atak döneminde ve sekonder progresif aşamada BDNF düzeylerinin ölçüldüğü çalışmaların sonuçları tartışmalıdır ve agresif MS kriterlerine sahip hasta grubunda çalışması görülmemiştir. RRMS hastalarının remisyonda alınan serum örneklerinde sağlıklı kontrollerden daha düşük BDNF düzeyleri gösterilen çalışmalara karşın [133], [134], [135], [136], [137] arada fark izlenmeyen çalışmalar da mevcuttur[137].

Sekonder progresif aşamaya geçmiş hastalar ile atakta olmayan RRMS hastaları arasında BDNF karşılaştırmaları yapılmış ve serumda[135]ve BOS'da [133]progresif hastalarda daha düşük BDNF düzeyleri izlenmiştir. Elde edilen bu bulgu ile BDNF düzeyi düşük olan hastalarda nöroprotektif ve remiyelinizan etkinin sağlanamadığı yorumu yapılmıştır.

RRMS hastalarında BDNF seviyeleri, sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ve bu seviyeler, önceki çalışmalarda EDSS kötüleşmesi ile de anlamlı bir bağlantı göstermektedir[138].

Çalışmamızda elde edilen bulgular, BOS BDNF düzeyinin AMS grubunda non-agresif RRMS grubundan istatistiksel anlamlı farklı olacak düzeyde düşük olduğunu göstermiştir($p=0,001$). Başlangıç BOS'taki BDNF seviyeleri, başlangıç NFL düzeyleri veya izlem sürecinde MRG lezyon yükü ile bir bağlantı göstermemiştir. Bu da BDNF'nin, MS hastalık aktivitesine nöroaksonal kayıp ya da inflamatuvar beyin lezyonları ile doğrudan ilişkili olmayan yollarla etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız başlangıç BDNF düzeylerinin, sonraki iki yılda EDSS skorlarında kötüleşmesi ($p=0,002$) ve sonraki iki yılda geçirilecek atak sayısı ($p<0.001$) ile negatif yönlü anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum başlangıçta düşük BDNF düzeylerine sahip olmanın, erken dönemde hastalık

aktivitesi ve progresyonu öngörebileceğini, BDNF'nin hastalığın erken dönemlerinde düşük seviyelerde bulunmasının, ilerleyen dönemlerde artan dizabilite ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. BDNF'nin nöroprotektif özellikleri göz önüne alındığında, bu bulgu, BDNF'nin MS hastalarında prognostik önemi olan bir biyomarker olabileceğini göstermektedir. Özellikle MS tedavisinde erken dönemde agresif tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde BDNF düzeyleri, prognostik bir marker olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, BOS'daki BDNF düzeylerinin MS hastalarında hastalık prognozunu öngörmede potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Başlangıçta düşük BDNF seviyelerine sahip hastalar, ilerleyen yıllarda daha yüksek atak riski ve EDSS kötüleşmesi ile karşı karşıya kalabilirler. Bu bulgular, BDNF'nin MS yönetiminde prognostik bir araç olarak kullanılabilirliğini desteklemekte ve gelecekteki klinik uygulamalar için önemli bir temel oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

- AMS hastaları, atak sayıları, MRG lezyon sayıları ve EDSS ilerlemesi açısından önemli ölçüde artmış hastalık aktivitesi gösterdi, bu da Rush ve ark. kriterlerinin klinik kullanımda agresif seyri göstermede faydalı olabileceğini göstermektedir.

- Hastalık başlangıcındaki MRG'da 20'den fazla lezyona sahip olmak, kötü 9 delikli test ve 25 adım yürüme testleri, başlangıçtan itibaren sık ve piramidal bulguyla giden atak geçirmek agresif seyrin göstergelerinden olabilir.

- Hastalık başlangıcındaki BOS BDNF seviyesinin kısa takip süresine rağmen prognostik önemi gösterilmiştir. BOS BDNF seviyesi ile kısa dönemli takipte geçirilecek atak sayısı ve dizabilite kötüleşmesi öngörülebilir.

- NFL relapslarda hastalık aktivitesini gösterir şekilde artar. NFL'in prognostik önemini göstermek için daha uzun süreli ve aynı hastada birden fazla ölçümün yapıldığı çalışma dizaynına ihtiyaç vardır.

- Nörogranin mevcut bulgularla hastalık aktivitesi ve prognoz açısından faydalı bir belirteç olmaktan uzaktır.

7. KISITLILIKLAR

NFL düzeyinin atak sırasında arttığı ve bazal düzeyine gelmesinin 3 ay sürebildiği çalışmalarda gösterilmiş olup, NFL'in prognostik değerini göstermek için tüm hastaların BOS örneklerini ilk atağının üzerinden 3 ay geçtikten sonra almak daha anlamlı olabilirdi[3]. Ancak tanı ve tedaviyi geciktirmemek adına bu süre beklenmemiştir. Sadece ilk klinik olaydan 3 ay sonra BOS örnekleri toplanan hastaların verilerini kullanabilirdik, ancak bu da katılımcı sayısını ve çalışmanın istatistiksel gücünü önemli ölçüde azaltırdı. NFL için karıştırıcı faktörlerin etkisini arındıran bir dizayn geliştirmek daha uygun olabilir.

8. KAYNAKLAR

[1] R. Dobson and G. Giovannoni, "Multiple sclerosis – a review," Jan. 01, 2019, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/ene.13819.

[2] S. Engel *et al.*, "Intrathecal B-cell accumulation and axonal damage distinguish MRI-based benign from aggressive onset in MS," *Neurol Neuroimmunol NeuroiNFLamm*, vol. 6, no. 5, Sep. 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000595.

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

[4] Y. Xiang, J. Xin, W. Le, and Y. Yang, "Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases," Oct. 06, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fnagi.2020.584743.

[5] V. Nociti and M. Romozzi, "The Role of BDNF in Multiple Sclerosis Neuroinflammation," May 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/ijms24098447.

[6] M. H. Barnett and J. W. Prineas, "Relapsing and Remitting Multiple Sclerosis: Pathology of the Newly Forming Lesion," *Ann Neurol*, vol. 55, no. 4, pp. 458–468, Apr. 2004, doi: 10.1002/ana.20016.

[7] H. E. Titus *et al.*, "Pre-clinical and Clinical Implications of 'Inside-Out' vs. 'Outside-In' Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis," Oct. 27, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fncel.2020.599717.

[8] M. K. Sen, M. S. M. Almuslehi, P. J. Shortland, J. R. Coorssen, and D. A. Mahns, "Revisiting the Pathoetiology of Multiple Sclerosis: Has the Tail Been Wagging the Mouse?," *Front Immunol*, vol. 11, Sep. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.572186.

[9] O. Ellen *et al.*, "The Heterogeneous Multiple Sclerosis Lesion: How Can We Assess and Modify a Degenerating Lesion?," Jul. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/ijms241311112.

[10] I. Tsunoda, T. Tanaka, Y. Saijoh, and R. S. Fujinami, "Targeting inflammatory demyelinating lesions to sites of wallerian degeneration," *American Journal of Pathology*, vol. 171, no. 5, pp. 1563–1575, 2007, doi: 10.2353/ajpath.2007.070147.

[11] D. S. Reich, C. F. Lucchinetti, and P. A. Calabresi, "Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 2, pp. 169–180, Jan. 2018, doi: 10.1056/nejmra1401483.

[12] R. M. Ransohoff, "Multiple sclerosis: role of meningeal lymphoid aggregates in progression independent of relapse activity," Apr. 01, 2023, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.it.2023.02.002.

[13] C. Walton *et al.*, “Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 14, pp. 1816–1821, Dec. 2020, doi: 10.1177/1352458520970841.

[14] U. C. Beckmann Y, *Multipl Skleroz*. 2021.

[15] L. Moutsianas *et al.*, “Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis,” *Nat Genet*, vol. 47, no. 10, pp. 1107–1113, Sep. 2015, doi: 10.1038/ng.3395.

[16] Y. Rito, I. Torre-Villalvazo, J. Flores, V. Rivas, and T. Corona, “Epigenetics in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Dietary Intervention,” *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, vol. 18, no. 1, Mar. 2016, doi: 10.2174/1871524916666160226131842.

[17] E. Waubant *et al.*, “Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review,” Sep. 01, 2019, *Wiley-Blackwell*. doi: 10.1002/acn3.50862.

[18] C. Carlberg and M. P. Mycko, “Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis,” Oct. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/cells12192391.

[19] T. R. Nielsen *et al.*, “Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 15, no. 4, pp. 431–436, 2009, doi: 10.1177/1352458508100037.

[20] T. G. Schreiner and T. M. Genes, “Obesity and multiple sclerosis—a multifaceted association,” Jun. 02, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/jcm10122689.

[21] Z. Gao, J. C. Nissen, K. Ji, and S. E. Tsirka, “The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components,” *PLoS One*, vol. 9, no. 9, Sep. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0107979.

[22] D. H. Miller, D. T. Chard, and O. Ciccarelli, “Clinically isolated syndromes,” Feb. 2012. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.

[23] T. Kalincik *et al.*, “Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no. 11, pp. 1511–1522, Oct. 2014, doi: 10.1177/1352458514528762.

[24] A. Abel, C. McClelland, and M. S. Lee, “Critical review: Typical and atypical optic neuritis,” Nov. 01, 2019, *Elsevier USA*. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.06.001.

[25] S. Phuljhele, S. Kedar, and R. Saxena, “Approach to optic neuritis: An update,” Sep. 01, 2021, *Wolters Kluwer Medknow Publications*. doi: 10.4103/ijo.IJO_3415_20.

[26] M. Vecchio, R. Chiaramonte, and P. Dibenedetto, “Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation,” Jun. 01, 2022, *Edizioni Minerva Medica*. doi: 10.23736/S1973-9087.22.07217-3.

[27] J. Freiha, N. Riachi, M. A. Chalah, R. Zoghaib, S. S. Ayache, and R. Ahdab, “Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis—a review of the literature,” Oct. 01, 2020, *MDPI*. doi: 10.3390/jcm9103100.

[28] E. Tu, G. Akman-Demir, and M. Eraksoy, “Paroxysmal attacks in multiple sclerosis {.” [Online]. Available: www.arnoldpublishers.com/journals

[29] M. Margoni, P. Preziosa, M. A. Rocca, and M. Filippi, “Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis,” Dec. 01, 2023, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41398-023-02555-7.

[30] Z. L. Weinstock and R. H. B. Benedict, “Cognitive Relapse in Multiple Sclerosis: New Findings and Directions for Future Research,” *NeuroSci*, vol. 3, no. 3, pp. 510–520, Aug. 2022, doi: 10.3390/neurosci3030036.

[31] W. J. Brownlee, T. A. Hardy, F. Fazekas, and D. H. Miller, “Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges,” Apr. 01, 2017, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.

[32] M. Filippi *et al.*, “Multiple sclerosis,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.

[33] C. Pozzilli *et al.*, “Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper,” *Eur J Neurol*, vol. 30, no. 1, pp. 9–21, Jan. 2023, doi: 10.1111/ene.15593.

[34] “room for change in studies of chronic MS.”

[35] F. D. Lublin, “New multiple sclerosis phenotypic classification,” *Eur Neurol*, vol. 72, pp. 1–5, Apr. 2014, doi: 10.1159/000367614.

[36] C. Lebrun-Frénay *et al.*, “The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria,” *Brain*, vol. 146, no. 8, pp. 3431–3443, Aug. 2023, doi: 10.1093/brain/awad073.

[37] C. Matute-Blanch *et al.*, “Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome,” *Brain*, vol. 141, no. 4, pp. 1085–1093, Apr. 2018, doi: 10.1093/brain/awy021.

[38] L. Gaetani *et al.*, “High risk of early conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes with dissemination in space at baseline,” *J Neurol Sci*, vol. 379, pp. 236–240, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jns.2017.06.008.

[39] H. Efendi, “Clinically isolated syndromes: Clinical characteristics, differential diagnosis, and management,” 2015, *Turkish Neuropsychiatric Society*. doi: 10.5152/npa.2015.12608.

[40] M. S. Freedman, “Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome,” 2014. doi: 10.1177/1756285614549554.

[41] A. J. Thompson *et al.*, “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria,” Feb. 01, 2018, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

[42] S. Sharmin *et al.*, “The risk of secondary progressive multiple sclerosis is geographically determined but modifiable,” *Brain*, vol. 146, no. 11, pp. 4633–4644, Nov. 2023, doi: 10.1093/brain/awad218.

[43] T. Reynders, M. D’haeseleer, J. De Keyser, G. Nagels, and M. B. D’hooghe, “Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis,” Jun. 01, 2017, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.ensci.2017.05.002.

[44] S. Menon *et al.*, “Characterising aggressive multiple sclerosis,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 84, no. 11, pp. 1192–1198, 2013, doi: 10.1136/jnnp-2013-304951.

[45] M. Tintore *et al.*, “The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 13, pp. 1658–1669, Nov. 2020, doi: 10.1177/1352458519877810.

[46] C. B. Malpas *et al.*, “Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 143, no. 5, pp. 1400–1413, May 2020, doi: 10.1093/brain/awaa081.

[47] C. A. Rush, H. J. Maclean, and M. S. Freedman, “Aggressive multiple sclerosis: Proposed definition and treatment algorithm,” Jul. 09, 2015, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85.

[48] U. W. Kaunzner *et al.*, “A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 12, pp. 1907–1912, Aug. 2016, doi: 10.2147/NDT.S111885.

[49] J. Kuhle *et al.*, “Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicantre study,” *Multiple Sclerosis*, vol. 21, no. 8, pp. 1013–1024, Jul. 2015, doi: 10.1177/1352458514568827.

[50] M. P. Wattjes *et al.*, “2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis,” Aug. 01, 2021, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.

[51] U. W. Kaunzner and S. A. Gauthier, “MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: An update on best practice,” Jun. 01, 2017, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/1756285617708911.

[52] M. Siger, “Magnetic Resonance Imaging in Primary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Review,” Sep. 01, 2022, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00062-022-01144-3.

[53] M. Petracca Monica Margoni Giulia Bommarito, “Monitoring Progressive Multiple Sclerosis with Novel Imaging Techniques,” *Neurol Ther*, vol. 7, doi: 10.6084/m9.figshare.6490532.

[54] M. Castellaro, A. Tamanti, A. I. Pisani, F. B. Pizzini, F. Crescenzo, and M. Calabrese, "The use of the central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis," Dec. 01, 2020, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/diagnostics10121025.

[55] C. C. Hemond, D. S. Reich, and S. K. Dundamadappa, "Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI," *American Journal of Roentgenology*, vol. 219, no. 1, pp. 120–129, Jul. 2022, doi: 10.2214/AJR.21.26777.

[56] H. Jin, Q. Lu, F. Gao, and H. Hao, "Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review," *Ann Transl Med*, vol. 11, no. 7, pp. 282–282, Apr. 2023, doi: 10.21037/atm-21-3073.

[57] H. Jin, Q. Lu, F. Gao, and H. Hao, "Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review," *Ann Transl Med*, vol. 11, no. 7, pp. 282–282, Apr. 2023, doi: 10.21037/atm-21-3073.

[58] R. Dobson, S. Ramagopalan, A. Davis, and G. Giovannoni, "Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: A meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 84, no. 8, pp. 909–914, 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.

[59] K. Felgenhauer and H. Reiber, "The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system," 1992.

[60] S. Beer, K. M. R6sler, C. W. Hess, S. S. Beer, K. M. Rosler, and K. Rosler, "Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria," 1995.

[61] R. Herrero *et al.*, "Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 53, no. 13, pp. 8344–8349, Dec. 2012, doi: 10.1167/iovs.12-10362.

[62] J. S. Sloka and M. Stefanelli, "The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis," Aug. 2005. doi: 10.1191/1352458505ms1190oa.

[63] J. Ehler *et al.*, "Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: A retrospective analysis of 90 patients," *PLoS One*, vol. 10, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0134583.

[64] W. Schrempf and T. Ziemssen, "Glatiramer acetate: Mechanisms of action in multiple sclerosis," Aug. 2007. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.003.

[65] J. S. Wolinsky, "The PROMiSe trial: baseline data review and progress report."

[66] A. Ghezzi *et al.*, “Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: Results of an Italian Co-operative Study,” *Neurological Sciences*, vol. 26, no. SUPPL. 4, Dec. 2005, doi: 10.1007/s10072-005-0512-8.

[67] C. Confavreux *et al.*, “Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 247–256, Mar. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.

[68] R. Gold *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1098–1107, Sep. 2012, doi: 10.1056/nejmoa1114287.

[69] A. G. Tanuja, C. Annik, K.-L. Rolf, M. Dieter, and A. H. Daniela Pohl, “Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials,” *Neurol Ther*, vol. 8, 2019, doi: 10.6084/m9.figshare.8792207.

[70] J. A. Cohen *et al.*, “Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 402–415, Feb. 2010, doi: 10.1056/nejmoa0907839.

[71] G. Giovannoni, “Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis,” Oct. 01, 2017, *Springer New York LLC*. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.

[72] G. Giovannoni *et al.*, “A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 416–426, Feb. 2010, doi: 10.1056/nejmoa0902533.

[73] P. L. McCormack, “Natalizumab: A review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Drugs*, vol. 73, no. 13, pp. 1463–1481, Sep. 2013, doi: 10.1007/s40265-013-0102-7.

[74] R. S. Farber, A. Harel, and F. Lublin, “Novel agents for relapsing forms of multiple sclerosis,” *Annu Rev Med*, vol. 67, pp. 309–321, Jan. 2016, doi: 10.1146/annurev-med-052814-023415.

[75] E. Havrdova, D. Horakova, and I. Kovarova, “Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use,” 2015. doi: 10.1177/1756285614563522.

[76] C. Guarnera, P. Bramanti, and E. Mazzon, “Alemtuzumab: A review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis,” Jul. 14, 2017, *Dove Medical Press Ltd.* doi: 10.2147/TCRM.S134398.

[77] B. Bielekova and R. Martin, “Development of biomarkers in multiple sclerosis,” 2004, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/brain/awh176.

[78] T. Ziemssen, K. Akgün, and W. Brück, “Molecular biomarkers in multiple sclerosis,” Dec. 23, 2019, *BioMed Central Ltd.* doi: 10.1186/s12974-019-1674-2.

[79] J. Yang *et al.*, “Current and Future Biomarkers in Multiple Sclerosis,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 11, Jun. 2022, doi: 10.3390/ijms23115877.

[80] M. Comabella and X. Montalban, “Body fluid biomarkers in multiple sclerosis,” Jan. 2014. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70233-3.

[81] J.-S. Kim, “Protein biomarkers in multiple sclerosis,” *encephalitis*, vol. 3, no. 2, pp. 54–63, Apr. 2023, doi: 10.47936/encephalitis.2022.00101.

[82] J. Kuhle *et al.*, “A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 12, pp. 1597–1603, 2013, doi: 10.1177/1352458513482374.

[83] R. Hendricks *et al.*, “Establishment of neurofilament light chain Simoa assay in cerebrospinal fluid and blood,” *Bioanalysis*, vol. 11, no. 15, pp. 1405–1418, Sep. 2019, doi: 10.4155/bio-2019-0163.

[84] J. Kuhle *et al.*, “Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 54, no. 10, pp. 1655–1661, Oct. 2016, doi: 10.1515/cclm-2015-1195.

[85] W. W. Aamodt *et al.*, “Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Cognitive Decline in Parkinson Disease,” *Movement Disorders*, vol. 36, no. 12, pp. 2945–2950, Dec. 2021, doi: 10.1002/mds.28779.

[86] I. Zanella, H. Blasco, M. Filosto, and G. Biasiotto, “Editorial: The Impact of Neurofilament Light Chain (NFL) Quantification in Serum and Cerebrospinal Fluid in Neurodegenerative Diseases,” May 05, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fnins.2022.915115.

[87] R. Magliozzi and A. H. Cross, “Can CSF biomarkers predict future MS disease activity and severity?,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 5, pp. 582–590, Apr. 2020, doi: 10.1177/1352458519871818.

[88] L. Novakova *et al.*, “Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis,” *J Neurochem*, vol. 141, no. 2, pp. 296–304, Apr. 2017, doi: 10.1111/jnc.13881.

[89] R. Pul *et al.*, “Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis,” *Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org*, vol. 1, p. 338, 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00338.

[90] L. Iughetti, E. Casarosa, B. Predieri, V. Patianna, and S. Luisi, “Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents,” *Neuropeptides*, vol. 45, no. 3, pp. 205–211, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.npep.2011.02.002.

[91] N. G. Seidah A’*, S. Benjannet, S. Pareek, M. Chr6tien, and R. A. Murphy, “Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases,” 1996.

[92] C. Phillips, “Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection,” 2017, *Hindawi Limited*. doi: 10.1155/2017/7260130.

[93] S. Lista and H. Hampel, “Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer’s disease,” Jan. 02, 2017, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/14737175.2016.1204234.

[94] D. D. Gerendasy and J. G. Sutcliffe, “Molecular Neurobiology RC3/Neurogranin, a Postsynaptic Calpacitin for Setting the Response Threshold to Calcium Influxes,” 1997.

[95] A. Repress, ’ Jean, C. Deloulme, M. Sensenbrenner, Y. Ben-Ari, and J. Baudier2, “Neurogranin: lmmunocytochemical Localization of a Brain-Specific Protein Kinase C Substrate,” 1990.

[96] K. P. Huang, F. L. Huang, T. Jäger, J. Li, K. G. Reymann, and D. Balschun, “Neurogranin/RC3 enhances long-term potentiation and learning by promoting calcium-mediated signaling,” *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 47, pp. 10660–10669, Nov. 2004, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2213-04.2004.

[97] P. H. Reddy *et al.*, “Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer’s disease: Implications for synaptic dysfunction,” IOS Press, 2005.

[98] E. Iacobaeus *et al.*, “Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype,” Aug. 01, 2020, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/1352458520925369.

[99] A. Manouchehrinia *et al.*, “Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 25, no. 8, pp. 1102–1112, Jul. 2019, doi: 10.1177/1352458518783667.

[100] J. D. Bowen, “Highly Aggressive Multiple Sclerosis,” 2019. [Online]. Available: http://journals.lww.com/continuum

[101] A. Scalfari *et al.*, “The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability,” *Brain*, vol. 133, no. 7, pp. 1914–1929, Jul. 2010, doi: 10.1093/brain/awq118.

[102] M. P. Sormani *et al.*, “Assessing response to interferon-b in a multicenter dataset of patients with MS,” 2016. [Online]. Available: http://www.

[103] T. F. Scott and C. J. Schramke, “Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later,” *J Neurol Sci*, vol. 292, no. 1–2, pp. 52–56, May 2010, doi: 10.1016/j.jns.2010.02.008.

[104] M. S. Freedman and C. A. Rush, “Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis.” [Online]. Available: www.ContinuumJournal.com

[105] M. P. Amato, G. Ponziani, M. Letizia Bartolozzi, and G. Siracusa, “A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials,” 1999. [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/jns

[106] G. Ramsaransing, N. Maurits, C. Zwanikken, and J. De Keyser, “Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review.” [Online]. Available: www.arnoldpublishers.com/journals

[107] T. Gholipour, B. Healy, N. F. Baruch, B. H. L. Weiner, and T. Chitnis, “Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis,” 2011. [Online]. Available: www.neurology.org

[108] I. Dekker *et al.*, “Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability?,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 11, pp. 1381–1391, Oct. 2020, doi: 10.1177/1352458519864933.

[109] G. Arrambide *et al.*, “Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 24, no. 3, pp. 301–312, Mar. 2018, doi: 10.1177/1352458517697830.

[110] Ł. Rzepiński, M. Zawadka-Kunikowska, Z. Maciejek, J. L. Newton, and P. Zalewski, “Early clinical features, time to secondary progression, and disability milestones in Polish multiple sclerosis patients,” *Medicina (Lithuania)*, vol. 55, no. 6, Jun. 2019, doi: 10.3390/medicina55060232.

[111] M. Eriksson, O. Andersen, and B. Runmarker, “Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 9, no. 3, pp. 260–274, Jun. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms914oa.

[112] C. Confavreux, S. Vukusic, and P. Adeleine, “Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process,” *Brain*, vol. 126, no. 4, pp. 770–782, Apr. 2003, doi: 10.1093/brain/awg081.

[113] I. K. Sand, S. Krieger, C. Farrell, and A. E. Miller, “Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no. 12, pp. 1654–1657, Oct. 2014, doi: 10.1177/1352458514521517.

[114] G. Disanto *et al.*, “Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis,” *Ann Neurol*, vol. 81, no. 6, pp. 857–870, Jun. 2017, doi: 10.1002/ana.24954.

[115] J. Salzer, A. Svenningsson, and P. Sundström, “Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 16, no. 3, pp. 287–292, Mar. 2010, doi: 10.1177/1352458509359725.

[116] F. Sellebjerg, L. Royen, P. Soelberg Sørensen, A. B. Oturai, and P. E. H. Jensen, “Prognostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light chain and chitinase-3-like-1 in newly diagnosed patients with multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 25, no. 11, pp. 1444–1451, Oct. 2019, doi: 10.1177/1352458518794308.

[117] S. J. Martin, S. McGlasson, D. Hunt, and J. Overell, “Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: A meta-analysis of case-control studies,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 90, no. 9, pp. 1059–1067, Sep. 2019, doi: 10.1136/jnnp-2018-319190.

[118] A. Bar-Or *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,” *EBioMedicine*, vol. 93, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104662.

[119] P. Arroyo Pereiro *et al.*, “Baseline serum neurofilament light chain levels differentiate aggressive from benign forms of relapsing–remitting multiple sclerosis: a 20-year follow-up cohort,” *J Neurol*, vol. 271, no. 4, pp. 1599–1609, Apr. 2024, doi: 10.1007/s00415-023-12135-w.

[120] S. Faissner, J. R. Plemel, R. Gold, and V. W. Yong, “Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies,” Dec. 01, 2019, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41573-019-0035-2.

[121] H. Wellington *et al.*, “Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease,” *Neurology*, vol. 86, no. 9, pp. 829–835, Mar. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002423.

[122] E. Portelius *et al.*, “Cerebrospinal fluid neurogranin: Relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer’s disease,” *Brain*, vol. 138, no. 11, pp. 3373–3385, Nov. 2015, doi: 10.1093/brain/awv267.

[123] L. Novakova *et al.*, “Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 23, no. 1, pp. 62–71, Jan. 2017, doi: 10.1177/1352458516639384.

[124] M. Caggiula *et al.*, “Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Scand J Immunol*, vol. 62, no. 2, pp. 176–182, Aug. 2005, doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01649.x.

[125] L. Gao, Y. Zhang, K. Sterling, and W. Song, “Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer’s disease and its pharmaceutical potential,” Dec. 01, 2022, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s40035-022-00279-0.

[126] X. Y. Zhang *et al.*, “Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia,” *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 222, no. 2, pp. 277–284, Jul. 2012, doi: 10.1007/s00213-012-2643-y.

[127] M. Cefis, A. Quirié, N. Pernet, C. Marie, P. Garnier, and A. Prigent-Tessier, “Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats,” *Vascul Pharmacol*, vol. 128–129, May 2020, doi: 10.1016/j.vph.2020.106674.

[128] A. Raznahan *et al.*, “A functional polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene and cortical anatomy in autism spectrum disorder,” *J Neurodev Disord*, vol. 1, no. 3, pp. 215–223, 2009, doi: 10.1007/s11689-009-9012-0.

[129] H. Hammarberg *et al.*, “Neuroprotection by Encephalomyelitis: Rescue of Mechanically Injured Neurons and Neurotrophin Production by CNS-Infiltrating T and Natural Killer Cells,” 2000.

[130] M. Kerschensteiner *et al.*, “Activated Human T Cells, B Cells, and Monocytes Produce Brain-derived Neurotrophic Factor In Vitro and in Inflammatory Brain Lesions: A Neuroprotective Role of Inflammation?,” 1999. [Online]. Available: http://www.jem.org

[131] D. M. Mctigue, P. J. Horner, B. T. Stokes, and F. H. Gage, “Neurotrophin-3 and Brain-Derived Neurotrophic Factor Induce Oligodendrocyte Proliferation and Myelination of Regenerating Axons in the Contused Adult Rat Spinal Cord,” 1998.

[132] V. Tsiperson *et al.*, “Brain-derived neurotrophic factor deficiency restricts proliferation of oligodendrocyte progenitors following cuprizone-induced demyelination,” *ASN Neuro*, vol. 7, no. 1, Jan. 2015, doi: 10.1177/1759091414566878.

[133] P. Sarchielli, L. Greco, A. Stipa, A. Floridi, and V. Gallai, “Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis.” [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/jneuroim

[134] D. Azoulay, V. Vachapova, B. Shihman, A. Miler, and A. Karni, “Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: Reversal by glatiramer acetate,” *J Neuroimmunol*, vol. 167, no. 1–2, pp. 215–218, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.07.001.

[135] Y. Naegelin *et al.*, “Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis,” *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 7, no. 11, pp. 2251–2261, Nov. 2020, doi: 10.1002/acn3.51215.

[136] A. Damasceno, B. P. Damasceno, F. Cendes, A. S. Moraes, A. Farias, and L. M. B. Dos Santos, “Serum BDNF levels are not reliable correlates of neurodegeneration in MS patients,” Jan. 01, 2015, *Elsevier*. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.003.

[137] P. H. Lalive, S. Kantengwa, M. Benkhoucha, C. Juillard, and M. Chofflon, “Interferon-β induces brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis patients,” *J Neuroimmunol*, vol. 197, no. 2, pp. 147–151, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.033.

[138] A. V. M. M. J. J. S.-P. M. A. S. J. H. R. A. L. F. M. B. F. S. B. S. F. C. Yalachkov Yavor, “Serum and cerebrospinal fluid BDNF concentrations are associated with neurological and cognitive improvement in multiple sclerosis: A pilot study,” *Mult Scler Relat Disord*, Mar. 2023.