



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALAN MULTİPL SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROM  
HASTALARINDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA İNFLAMATUAR MARKER  
DÜZEYLERİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ TAKİPLERİNİN  
PROGNOZDAKİ YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Cemre KARAKAYALI

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Azize Esra GÜRSOY

İSTANBUL – TEMMUZ 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Zehra Cemre KARAKAYALI, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Yeni tanı alan multipl skleroz ve klinik izole sendrom hastalarında beyin omurilik sıvısında inflamatuvar marker düzeyleri ve optik koherens tomografi takiplerinin prognozdaki yeri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Azize Esra BAŞAR GÜRSOY** .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Zeliha MATUR** .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Prof. Dr. Erkingül BİRDAY** .....

Medipol Üniversitesi

**Teslim Tarihi : 28/07/2021**

**Savunma Tarihi : 29/07/2021**

## BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Yeni tanı alan multipl skleroz ve klinik izole sendrom hastalarında beyin omurilik sıvısında inflamatuvar marker düzeyleri ve optik koherens tomografi takiplerinin prognozdeki yeri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Azize Esra BAŞAR GÜRSOY’un 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. Zehra Cemre KARAKAYALI

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan ve bizi motive eden hem insani hem bilimsel açıdan tecrübelerini içtenlikle paylaşan, tezim boyunca yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Azize Esra BAŞAR GÜRSOY'a,*

*Asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren ve bu mesleği sevdiren değerli hocalarım; Prof. Dr. Talip ASİL, Prof. Dr. Gülsen BABACAN YILDIZ, Doç. Dr. Mehmet KOLUKISA ve Prof. Dr. Zeliha MATUR'a.*

*Eğitimim boyunca bana destek olmuş, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta sevgili Uzm. Dr. Aslı YAMAN KULA olmak üzere tüm uzmanlarıma,*

*Asistanlık hayatım ve tez sürecim boyunca her seferinde yardımuma koşan sevgili bölüm sekreterimiz Gamze KARAKUŞ ve klinikte birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimize,*

*Tez sürecinde hasta alımı ve test aşamasında özveriyle bana yardımlarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Furkan KIRIK ve Dr. Öğr. Üyesi Birsen ELİBOL'a,*

*Asistanlık hayatım boyunca aynı yolu birlikte aldığımız, her türlü zorluğu beraber aştığımız Uzm. Dr. Tuba BAYDAŞ'a,*

*Hastanede hem bir aile hem bir ekip gibi hissetmemi sağlayan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Zeliha GÜNEŞ, Dr. Saniye KARABUDAK, Dr. Elshen MUSTAFAYEV ve Dr. Ahmet Volkan Kurtoğlu'na, özellikle de tez sürecime olan destekleri için Dr. Alişan BAYRAKOĞLU ve Dr. Sultan MEŞE'ye, sağladıkları destek için teşekkür ederim.*

*Tüm hayatım ve eğitimim boyunca sevgilerini esirgemeyen, bana her daim inanan, hayattaki en büyük ve daimî destekçilerim olan sevgili annem ve babama, kardeşim Utku'ya, ikinci kardeşim olan Oğuz'a, kayınvalidem ve kayınpederime,*

*Hem tıp fakültesinde hem de asistanlık hayatımda her daim yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Selçuk'a,*

*Hayattaki sonsuz desteğini daima hissettiğim sevgili kuzenlerim Ayten Zeynep YILMAZ ÇETİN, Tuana ENSEZGİN ve Ayten ARIÇ başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.*

*Dr. Zehra Cemre KARAKAYALI*

*İstanbul-2021*

# İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	3
TEŞEKKÜR .....	4
TABLO LİSTESİ .....	7
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ .....	9
KISALTMALAR .....	10
ÖZET .....	12
SUMMARY .....	14
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	16
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1 Multipl Skleroz.....	17
2.1.1 Epidemiyoloji.....	17
2.1.2 Risk faktörleri .....	17
2.1.3 Patofizyoloji .....	19
2.1.4 Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları .....	20
2.1.5 Multipl Skleroz Klinik Tipleri .....	23
2.1.6 Tanı.....	26
2.1.7 Tedavi.....	35
2.2 Multipl Sklerozda Biyobelirteçler .....	44
2.2.1 Mevcut Biyobelirteçler .....	45
2.2.2 Potansiyel biyomarkerlar .....	46
2.3 Multipl Sklerozda Optik Koherens Tomografi .....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri .....	50
3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği .....	51
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	51
5. BULGULAR.....	52
5.1 Demografik, klinik ve laboratuvar bulguları .....	52
5.2 Longitudinal takip bulguları.....	54
6. TARTIŞMA .....	66
7. SONUÇ.....	69
8. KAYNAKLAR .....	70

<b>9. EKLER</b> .....	78
EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler.....	78



## TABLO LİSTESİ

**Tablo 2-1:** Multipl Skleroz Gelişiminde Rol Oynayan Hayat Tarzı ve Çevresel Risk Faktörleri

**Tablo 2-2:** Multipl sklerozda tipik ve atipik prezentasyonlar

**Tablo 2-3:** Radyolojik izole sendrom progresyonu için risk faktörleri

**Tablo 2-4:** Schumacher ve ark. Tarafından düzenlenen multipl skleroz tanı kriterleri

**Tablo 2-5:** Primer progresif multipl skleroz tanı kriterlerinin zaman içerisindeki değişimi

**Tablo 2-6:** Multipl Skleroz tanısı için McDonald 2010 kriterleri ve zamanda ve mekânda yayılım için MRG kriterleri

**Tablo 2-7:** Multipl skleroz tanısı için McDonald 2017 kriterleri

**Tablo 2-8:** MS tanısında günümüze kadar kullanılmış olan MRG kriterleri

**Tablo 2-9:** MAGNIMS kriterlerine göre standardize edilmiş beyin MRG protokolü

**Tablo 2-10:** BOS ve serumda saptanan oligoklonal bantlar

**Tablo 2-11:** Multipl skleroz hastalarında kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik semptomatik tedavi seçenekleri

**Tablo 2-12:** BOS'ta potansiyel biyobelirteçler ve patogenezdaki mekanizmayla ilişkisi

**Tablo 5-1:** Hastaların demografik bilgileri

**Tablo 5-2.1.5.4.12:** Hastaların kullandığı ilaçlar, lezyon dağılımı, atak tipi ve laboratuvar bulguları

**Tablo 5-3:** Hastaların laboratuvar ve OCT bulguları

**Tablo 5-4:** Lomber ponksiyon öncesi semptom süresi ve BOS NfL ve IL-13 düzeyleri arasındaki ilişki

**Tablo 5-5:** EDSS, santral maküler kalınlık (CMT) ve minimum santral maküler kalınlık (CMTmin) takipleri

**Tablo 5-6:** Peripapiller, nazal, temporal, superior ve inferior retinal sinir lifi tabakası kalınlıkları takipleri

**Tablo 5-7:** Maküler INL, NFL, GCL, IPL ve GCIPL volüm takipleri analizleri

**Tablo 5-8:** EDSS, NfL düzeyi, IL-13, IgG indeksi ve D vitamini ile OCT verileri korelasyon analizleri

**Tablo 5-9:** Optik nörit geçiren gözlere göre analizler

**Tablo 5-10:** Oligoklonal bant (OKB) tiplerine göre analizler

**Tablo 5-11:** Tanıya göre analizler

**Tablo 5-12:** Takipte yeni atak geçirmeye göre analizler

**Tablo 5-13:** 6. ay çekilen kranyal ve spinal MRG'de yeni T2 hiperintens lezyon bulunmasına göre analizler

**Tablo 5-14:** 6. Ay çekilen kranyal ve spinal MRG'de yeni kontrast tutan (Gd+) ve tutmayan (Gd-) lezyon olmasına göre analizler



## ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

**Şekil 2.1:** Progresif Multipl Skleroz alttıpleri

**Şekil 0.2** Optik koherens tomografi ile görüntülenen normal gözdeki retina katmanları

**Grafik 5-1:** EDSS takipleri

**Grafik 5-2:** Santral maküler kalınlık (CMT) takipleri

**Grafik 5-3:** Minimal santral maküler kalınlık takipleri

**Grafik 5-4:** Retinal sinir lifi tabakası kalınlık takipleri

**Grafik 5-5:** Maküler INL, NFL, GCL, IPL ve GCIPL volüm takipleri

## **KISALTMALAR**

**ANA:** Anti-nükleer antikor

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**CHI3L1:** Chitinaz-3 Benzeri Protein 1

**EBV:** Epstein-Barr Virus

**EAE:** Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**GFAP:** Glial fibrillary acidic protein

**IgG:** İmmunglobulin G

**İMT:** İmmünomodülatör tedavi

**JCV:** John Cunningham virüsü

**KBB:** Kan beyin bariyeri

**KIS:** Klinik İzole Sendrom

**mGCC:** maküler gangliyon hücre tabakası

**mGCIPL:** maküler ganliyon hücre ve iç pleksiform tabaka

**mINL:** maküler iç nükleer tabaka

**mIPL:** maküler iç pleksiform tabaka

**mNFL:** maküler sinir lifi tabakası

**MOG:** Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Multipl Skleroz

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NfL:** Nörofilaman Hafif Zincir

**NK:** Doğal Öldürücü

**OCT:** Optik Koherens Tomografi

**OKB:** Oligoklonal Bant

**ON:** Optik Nörit

**PPMS:** Primer Progresif Multipl Skleroz

**RAPD:** Rölatif afferent pupil defekti

**RIS:** Radyolojik İzole Sendrom

**RNFL:** Retinal sinir lifi tabakası

**RRMS:** Relapsing Remitting Multipl Skleroz

**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz

**Th:** T Yardımcı

**tvGCC:** maküler gangliyon hücre tabaka volümü

**tvGCIPL:** maküler ganliyon hücre ve iç pleksiform tabaka volümü

**tvINL:** : maküler i nükleer tabaka volümü

**tvIPL:** maküler iç pleksiform tabaka volümü

**tvNFL:** maküler sinir lifi tabaka volümü

**VCAM-1:** Vasküler hücre adhezyon molekülü-1

**YENİ TANI ALAN MULTIPLE SKLEROZ VE KLİNİK İZOLE SENDROM  
HASTALARINDA BEYİN OMURILIK SIVISINDAKİ İNFLAMATUAR MARKER  
DÜZEYLERİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ TAKİPLERİNİN  
PROGNOZDAKI YERİ**

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç:** Multipl Skleroz (MS), SSS'nin otoimmün, enflamatuar ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Geçtiğimiz yıllarda MS tanısı, hastalığa yatkınlık, tedavi yanıtı ve prognozunu öngörebilme adına son yıllarda birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Bu belirteçlerin birçoğunun klinik anlamlılığı kesinleşmemiş, klinik pratikte hastalığın seyri ile anlamlı ve özgül bir ilişki elde edilememiştir. Bu çalışmamızda yeni tanı alan MS hastalarında, atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, manyetik rezonans görüntüleme, Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve optik koherens tomografi (OCT) parametreleri ile BOS nörofilaman hafif zincir (NfL) ve IL-13 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza, Mc Donald 2017 kriterlerine göre yeni KIS ya da RRMS tanısı alan, BOS yapılmadan önce immünmodülatör tedavi almamış, tanı sonrası en az 6 ay süre ile klinik takibi olan 33 hasta dahil edildi. 22 hastanın 6. ay OCT takibi de mevcuttu ve bu hastaların retrospektif analizleri yapıldı. Lomber ponskiyon ile aynı gün yapılan OCT ile peripapiler retinal sinir lifi tabaka kalınlığı (pRNFL), maküler sinir lifi tabaksı volümü (tvNFL), gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka volüm toplamları (tvGCIPL), iç nükleer tabaka volümü (tvINL) ve santral maküler kalınlıkları (CMT) kaydedilmiş hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı, atak tipi (beyin sapı, duyusal, piramidal, optik nörit, spinal, serebellar), eşlik eden diğer hastalıklar, EDSS (expanded disability status scale) skorları, daha önce bakılmış olan D vitamin düzeyleri kaydedildi. Tüm hastaların daha önce çekilmiş ve sistemde kayıtlı bulunan kranyal ve spinal görüntüleme bulguları değerlendirildi. Bu değerlendirmede; T2 lezyon yükü, lezyon dağılımı (supratentorial, infratentorial, spinal), kontrastlanma paterni) kaydedildi. Tanı aşamasında atravmatik olarak yapılmış olan BOS incelemesinde oligoklonal bant varlığı ve tipi, Ig G indeksi kaydedildi ve polipropilen tüplere 2 cc BOS hastalardan onam alınarak ayrıldı. BOS NfL ve IL-13 düzeyi için örnekler santrifüj ve alikotlama yapıldıktan sonra -80°C'de uygun şartlarda saklandı ve ELİSA ile çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan 33 hasta (25 kadın, 8 erkek) 7'si klinik izole sendrom (%10,6), 25'i RRMS (%87,9) ve 1 hasta PPMS (%1,5) olarak sınıflandırıldı. Hastaların yaş ortalaması  $30,8 \pm 8,9$  olarak saptandı. 6. ay kontrol çekimleri olan 22 hastanın OCT takiplerinde 6. ay tvINL ve tvGCIPL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş gösterdi. EDSS değeri ile CMT değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlemlendi. NfL düzeyi ile tvRNFL arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon saptandı. D vitamin değeri ile CMT ve tvNFL arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon bulundu. Takipte atak olan grupla atak olmayan gruplar arasında geliş NfL ve IL-13 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız multipl sklerozda OCT takiplerinin ve BOS NfL değerlerinin prognoz tayininde faydalı olduğunu destekler niteliktedir. IL-13'ün MS'teki yerini belirlemek için ek

çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, tedavi kararı ve prognozu öngörmeye yol gösterici olabilir.

**Keywords;** multipl skleroz, biyobelirteç, optik koherens tomografi, nörofilaman hafif zincir, prognoz



# OPTIC COHERENCE TOMOGRAPHY FOLLOW-UP AND CEREBROSPINAL FLUID INFLAMMATORY MARKERS IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE SCLEROSIS AND CLINICAL ISOLATED SYNDROME PATIENTS AND THEIR EFFECT ON PROGNOSIS

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory, and neurodegenerative disease of the CNS. It is characterized by T and B lymphocytes, activated monocytes, and microglia mediated blood brain barrier damage and inflammation, resulting in myelin and axon damage in various areas of the CNS. In recent years, many biomarkers have been studied to predict MS diagnosis, disease susceptibility, treatment response and prognosis. The clinical significance of many of these markers has not been determined, and a significant and specific relationship with the course of the disease could not be obtained in clinical practice. In this study, we aimed to evaluate the relationship between attack type, attack frequency, EDSS scores, magnetic resonance imaging, CSF findings and optical coherence tomography (OCT) parameters and serum neurofilament light chain (NfL) and IL-13 levels in newly diagnosed MS patients.

**Methods:** A total of 33 newly diagnosed patients who had not received any treatment before were included in our retrospective study. Peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and macular nerve fiber layer (NFL), ganglion cell layer and inner plexiform layer aggregates (GCIPL), inner nuclear layer volumes (INL), and central macular thickness (CMT) were recorded on OCT images performed on the same day as the lumbar puncture. The patients were divided into two groups according to their diagnosis as clinically isolated syndrome (CIS) and relapsing remitting MS (RRMS). Age, gender, disease duration, number of attacks, attack type (brainstem, sensory, pyramidal, optic neuritis, spinal, cerebellar), other concomitant diseases, EDSS (expanded disability status scale) scores, previously checked vitamin D levels of all patients were recorded. Cranial and spinal imaging findings of all patients previously taken and recorded in the system were evaluated. In this evaluation, T2 lesion load, lesion distribution (supratentorial, infratentorial, spinal), and contrast enhancement pattern were recorded. The presence and type of oligoclonal band, IG G index were recorded in the atraumatic cerebrospinal fluid examination at the time of diagnosis, and 2 cc CSF in polypropylene tubes was separated after obtaining consent from the patients. For CSF NfL and IL-13 levels, the samples were stored under suitable conditions at -80°C after centrifugation and aliquoting and studied with the ELISA method.

**Results:** 33 patients (25 female, 8 male) were included in the study. Seven of the patients (10.6%) were diagnosed with clinical isolated syndrome, 25 (37.9%) RRMS, and 1 patient (1.5%) with PPMS. The mean age of the patients was  $30.8 \pm 8.9$  years. 22 patients who had additional OCT studies at 6 months were included on the OCT longitudinal analysis in which we found tvINL and tvGCIPL values decreased significantly ( $p < 0.05$ ) compared to the first measurement. A significant ( $p < 0.05$ ) negative correlation was observed between EDSS value and CMT value. A significant ( $p < 0.05$ ) negative correlation was observed between NfL level and tRNFL. A significant ( $p < 0.05$ ) positive correlation was observed between vitamin D value and CMT and tvNFL. There was no significant difference in NfL and IL-13 levels between the attack and non-attack groups in the follow-up ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study supports that OCT follow-ups and CSF NfL values are useful in determining the prognosis in multiple sclerosis. More studies are needed to determine the importance of IL-13 in MS. More comprehensive studies may guide the treatment decision and predict the prognosis.

**Keywords;** multiple sclerosis, biomarker, optic coherence tomography, neurofilament light chain, prognosis



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Bu çalışmalarda, birçok aday biyobelirteç çalışılmıştır [3]. Biyobelirteçlerin bir kısmının hastalık ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamış veya pratikte ölçülebilir olmadığı gözlenmiştir. MS ile ilişkisi araştırılan bu biyobelirteçler içinde son dönemde nörofilaman çalışmaları dikkat çekmektedir. İlk olarak BOS'ta bakılan nörofilamanlardan nörofilaman hafif zincirin akson hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [4]. Sonraki çalışmalarda bu durum desteklenmiş ve nörofilamanların serumda da saptandığı görülmüştür. Fakat BOS ile yüksek korelasyon gösteren serum nörofilaman değerlendirilmesi günümüzde yüksek maliyete sahip özel yöntemler gerektirmesi nedeniyle yaygınlaşmamıştır. IL-13 bir sitokindir ve son dönemlerde MS ile ilgili çalışmaları yapılmaktadır. Tipik olarak anti-enflamatuvar tepkilerde yer alan T yardımcı tip 2 hücreleri (Th2) CD4+ T lenfositlerden salınır [5]. Optik koherens tomografi (OCT) ise retina ve fundusu in vivo görüntüleyen yaygın bir yöntemdir. Santral sinir sisteminin (SSS) dışardan görüntülenebilen tek parçası olması nedeni önem taşımaktadır. Günümüzde özellikle MS ve diğer birçok nörolojik hastalıkla ilgili çalışmalar yapılmaktadır [6].

Nörofilamanlar ve IL-13 konusunda literatürde farklı hasta grupları ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda yeni tanı alan multipl skleroz hastalarında BOS nörofilaman ve IL-13 düzeyleri ve OCT ölçümlerinin prognoz ile olan ilişkisi, hastalarda atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, manyetik rezonans görüntüleme, D vitamini ve BOS bulguları ile BOS nörofilaman hafif zincir ve IL-13 düzeyleri ve OCT parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Genç erişkinlerde en sık görülen santral sinir sisteminin otoimmün hastalığıdır ve nontravmatik nedenler arasında özür lülüğün en sık nedenidir [7]. MS, beyin ve spinal kordun ak madde ve gri maddesini etkileyen demiyelinizan lezyonlarla karakterizedir [8]. Patofizyolojisi multifaktöriyeldir, genetik ve çevresel faktörler yer alır. Klinik bulguları heterojendir. MS genellikle 20-40 yaş arasındaki genç erişkinleri etkiler. Bazı hastalar ilk ataklarını çocukluk ya da ergenlik döneminde yaşayabilmektedir [9].

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

Multipl skleroz epidemiyolojisinde en dikkat çeken faktör olarak coğrafi dağılımdaki farklılıktır. MS epidemiyolojisindeki en önemli 3 faktör, popülasyon genetiği, genler ve coğrafi olarak belirlenen çevresel faktörler arasındaki etkileşim, sosyoekonomik yapıdır. MS insidansı 30'lu yaşlarda, prevalansı da 50'li yaşlarda pik yapar. Coğrafi dağılıma göre kuzey ülkelerde, ekvatora yakın ülkelerle karşılaştırıldığında daha sık görülür. Kadınlarda sıklığı erkeklere göre 1,8-3 kat arasında fazladır [10]. Multipl skleroz prevalansı son yıllar içerisinde artış göstermektedir. Bu artışın olası nedenleri arasında erken tanı oranının artması, artan insidans ve azalan mortalite sayılabilir [11]. Pediatrik yaş grubunda son çalışmalarda ortalama global insidansı 100.000'de 8,11, prevalansı 8,55 olarak saptanmıştır [12].

#### 2.1.2 Risk faktörleri

MS hastalığının nedeni günümüzde bilinmemekle beraber hastalık genetik ve çevresel risk faktörlerinin birlikteliği rol oynamaktadır.

##### 2.1.2.1 Çevresel faktörler

Birçok çevresel faktör hayatın belli dönemlerinde MS riski ile ilişkilendirilmiştir. Adölesan dönemde çevresel faktörlere yatkınlık dönemi çalışmalarda belirtilmiştir [13]. En çok kanıt bulunan risk faktörleri; genç erişkin dönemde Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, sigara maruziyeti, D vitamini eksikliği, güneşe maruziyetin az olması ve adölesan dönemde obezitedir. Daha az kanıt bulunan diğer risk faktörleri, gece vardiyasında çalışma, organik solvent maruziyetiyken, alkol ve kafein tüketimi MS riskini azaltan etmenlerdendir (Tablo 2-1) [13].

**Tablo 2-1: Multipl Skleroz Gelişiminde Rol Oynayan Hayat Tarzı ve Çevresel Risk Faktörleri [13]**

Risk Faktörü	Odds ratio	HLA gen etkileşimi	Kombine odds ratio	Adölesan dönemindeki etkisi	İmmün sistem aracılı	Kanıt düzeyi
Sigara	~ 1.6	Evet	14	Hayır	Evet	+++
EBV enfeksiyonu (seropozitivite)	~3.6	Evet	~15	Evet	Evet	+++
D vitamin düzeyi <50 mM	~1.4	Hayır	NA	Olası	Evet	+++
Adölesan döneminde obezite <sup>b</sup>	~2.0	Evet	~15	Evet	Evet	+++
CMV enfeksiyonu (seropozitivite)	0.7	Hayır	NA	Bilinmiyor	Evet	++
Gece vardiyası	~1.7	Hayır	NA	Evet	Evet	++
Azalmış güneş maruziyeti	~ 2.0	Hayır	NA	Olası	Evet	++
Enfeksiyöz mononükleoz	~ 2.0	Evet	7	Evet	Evet	++
Pasif sigara içimi	~ 1.3	Evet	6	Hayır	Evet	+
Organik solvent maruziyeti	~ 1.5	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	+
Oral tütün ya da nikotin tüketimi	0.5	Hayır	NA	Bilinmiyor	Evet	+
Alkol	~ 0.6	Hayır	NA	Bilinmiyor	Evet	+
Kahve	~ 0.7	Hayır	NA	Bilinmiyor	Evet	+

+, ileri çalışma gerektiren tekrarlanamamış sonuçlar; ++, tekrarlanmış ve/veya bağımsız metodlarla desteklenen vaka-kontrol gözlemleri; +++, gebiş prospektif çalışmalar ya da Mendelian randomizasyon ile destekli vaka-kontrol çalışmaları; CMV, sitomegalovirüs; EBV, Epstein-Barr virüs; HLA, human lökosit antijen; MS, multipl skleroz; NA, not applicable. a HLA allel ve non-genetik faktörün kombine odds ratio değeri. b Adölesan dönemi obezite 20 yaşında vücut kitle endeksinin >27 olması olarak tanımlanmıştır.

MS risk faktörleri arasında en sık ve en güçlü kanıt EBV enfeksiyonuna aittir. Postenfeksiyöz moleküler taklit nedenli cross-reactive T hücreleri hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. EBV enfeksiyonunun geçirildiği yaş da önem taşımaktadır. 20 yaş altında düşük risk mevcutken 20-39 yaşları arasında artmış risk görülmüştür [14].

### 2.1.2.2 Genetik faktörler

MS poligenik bir kalıtıma sahiptir. Her biri hastalık riskiyle ilişkisi olan birkaç gen polimorfizmini içerir. Aile öyküsünün multipl sklerozda %15-20 arasında mevcut olması genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Monozigotik ikizlerde MS sıklığı %25-%30 düzeylerinde gösterilmekte olup dizigotik ikizlerde bu oran %3-%7 düzeylerine düşmektedir [15].

HLA sınıf I ve II genlerindeki polimorfizmler hastalıkla ilgili en yüksek risk faktörü olarak bulunmuştur. Sınıf I HLA genleri CD8+ T lenfositlere antijen sunulmasında, sınıf II HLA genleri ise CD4+ T lenfositlere antijen sunulmasında görevlidir. HLA-DRB1\*15:01 sınıf II HLA allelidir ve hastalık riskiyle en kuvvetli ilişkilendirilen genlerdendir [16].

### 2.1.3 Patofizyoloji

MS'in patolojik temeli oligodendrosit ve miyelin kılıf kaybıyla karakterize birleşmeye eğilimi olan demiyelinize lezyonlardır (plaklar). Genellikle postkapiller venüller etrafında yıkılan kan beyin bariyeri (KBB) ve demiyelinizasyon ile karakterize fokal plaklar şeklinde saptanmaktadır. Demiyelinizan plaklar hem ak maddede hem de gri maddede oluşabilmektedir [17]. Beyin, optik sinir ve spinal kord gibi SSS'nin çeşitli yerlerinde bulunabilmektedir [18]. Hastaların plak ve atak sayısı her zaman özürüllükle korele değildir. Plaklara ek olarak gri madde lezyonları ve ak maddeyi veya gri maddeyi etkileyebilen normal görünümü beyin dokusu hasarı da biriken özürüllükte etkilidir [17].

KBB serebral endotelial hücreler, perisitler ve bazal laminaları ile onları çevreleyen ve destek yapı oluşturan astrositler ve perivasküler makrofajlardan oluşan kompleks bir yapıdır [19]. KBB yıkımının mekanizması tam olarak anlaşılmamış olup TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir [18]. Bu yıkım sonucu aktive lökositlerin, makrofajların, T ve B lenfositlerin transendotelial migrasyonuna yol açmakta ve artan inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve reaktif gliosis ile nöroaksonal dejenerasyon takip etmektedir [19], [20].

MS'in immünopatogenezinde sistemik ve izole SSS inflamatuvar cevapların birlikte etkin olduğu düşünülmektedir [21]. Regülatuar T lenfositlerin (Treg) fonksiyon kaybı veya efektör B ve T hücrelerinin süpresyon mekanizmalarına direnci sonucu otoreaktif T lenfositler proinflamatuvar profile kaymaktadır. Otoreaktif B ve T hücreleri moleküler taklit, otoantijen prezentasyonu, periferik salınmış SSS antijenlerinin tanınması veya indirekt aktivasyonu ile agresif efektör hücrelere dönüşmektedir. Aktive olmalarının ardından CD8+ T hücreleri, farklılaşma geçirmiş CD4+ T helper 1 (Th1 ve Th17) hücreleri, B hücreleri ve doğal bağışıklık hücreleri SSS'yi infiltre eder ve inflamasyon ve doku hasarına neden olur. SSS'den dolaşıma geçen B hücreleri lenf nodlarında afinite matürasyonundan geçer ve tekrar hedef organa ulaşarak daha çok hasara neden olur [22]. MS patogenezinde daha önce primer olarak T hücre disfonksiyonunun rol oynadığı

düşünülse de B hücre odaklı terapiler sonrasında açığa çıkan yeni veriler MS hastalarında periferik B hücre toleransında azalma saptandığını desteklemektedir [21].

Progresif MS'in temel patofizyolojik özelliği ise kapalı KBB arkasında kronik inflamasyon, mikroglia aktivasyonu ve eşlik eden T ve B hücrelerini içermektedir. Mevcut inflamasyon nöronlarda mitokondriyal hasara bağlı enerji yetersizliği ile akson sağlığını bozmaktadır. Mevcut lezyonlardaki süregiden inflamatuvar aktivite de remiyelinizasyonu bozmaktadır [23].

#### **2.1.4 Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları**

MS hastalığına spesifik klinik bulgular mevcut olmasa da bazıları çok karakteristiktir. Klinik değişken olup santral sinir sistemindeki demiyelinizasyonun lokalizasyonuna bağlıdır ve çeşitli bulgularla demiyelinizan hastalıklara ait olup olmadığı belirlenebilir (Tablo 2-2). Hastaların kliniği genellikle optik sinir, serebral hemisferler, beyin sapı ve serebellum, veya medulla spinalis etkilenmesine bağlı olan ataklarla karakterizedir. 24 saatten uzun süren objektif nörolojik bulgu ve alta yatan ateş, enfeksiyon ve ensefalopati bulgularının olmadığı durumlar klinik atak olarak nitelendirilir. Genellikle ataklar akut veya subakut bir başlangıç gösterir, günler veya haftalar içerisinde kötüleşir. Semptomların başlangıcından 2-3 hafta içerisinde pik yapar ve değişken oranda semptomların gerilemesiyle sonlanır. Atakların remisyonu maksimum defisit sonrası 2-4 hafta içerisinde olur ve minimal rezolüsyon ile tam düzelme arasında değişmektedir [24].

Optik nörit, tek gözde olan santral skotom, diskromatopsi ve göz hareketleriyle olan orbital ağrı ile karakterize parsiyel ya da total görme görme kaybıdır. Optik sinirin demiyelinizasyonu sonucu oluşur. Hastaların %25'inde ilk bulgu olarak görülmektedir. MS hastalarının %70'i hastalık seyirlerinin belli bir döneminde optik nörit geçirmektedir [25]. Fundus muayenesi sırasında optik disk normal ya da ödemli olabilir. Normal optik disk sadece retrobulber etkilenmenin olduğu durumlarda görülür. Optik disk inflamasyonu da mevcutsa (papillit) hafif, orta düzeyde papilödem görülebilmektedir. Tek taraflı optik sinir demiyelinizasyonuna bağlı rölatif afferent pupil defekti (RAPD) görülebilir. Tanıda faydalı olan testler görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), optik koherens tomografi (OCT) ve orbita manyetik rezonans görüntülemidir (MRG) [26]. Optik nörit sonrası bazı hastalarda derinlik hissi hareket halindeki nesnelere azalması olarak tanımlanan Pulfrich fenomeni ve vücut sıcaklığı artması sonrası görmede geçici bozulma olarak tanımlanan Uhthoff fenomeni gelişebilmektedir [26].

Duysal semptomlar parestezi, hipoestezi, vibrasyon ve pozisyon duygusu bozukluğu şeklinde prezente olmaktadır. Boyun ante fleksiyonuyla ortaya çıkan geçici ekstremite ve omurga trasesinde elektrik çarpması hissi olarak tanımlanan Lhermitte belirtisi görülebilir. Bu semptomlar vücut sıcaklığını artıran durumlarda kötüleşebilir (Uhthoff fenomeni). Duysal semptomlar MS hastalarının %43'üne yakınında ilk şikâyet olarak görülebilir ve genellikle etkilenen alan olarak miyelit veya beyin sapı sendromu saptanmaktadır [27].

Motor semptomlar %30-40 arası hastada ilk semptom olarak görülmektedir. Piramidal bulgular Babinski bulgusu, derin tendon reflekslerinde artış, parezi ve spastisitedir. Beyin sapı ve serebellar bulgular ise oküler bulgular (nistagmus, osilopsi, diplopi), apendiküler ve trunkal

ataksi, dengesizlik, dismetri ve disdiadokinezi, dizartri ve disfajidir. MS tanılı hastaların %70'inde beyin sapı ve serebelluma ait bulgular saptanabilmektedir [28].

Sfinkter kusuru ve seksüel disfonksiyon genellikle alt ekstremitedeki motor etkilenmeyle paraleldir. En sık mesane disfonksiyonu üriner urgency'dir. Anal sfinkter etkilenmesine bağlı konstipasyon ya da gaita inkontinansı da görülebilmektedir. Erkek MS hastalarında seksüel disfonksiyon ve impotans sıklığı fazladır [29].

Bilişsel etkilenme, yorgunluk ve affektif etkilenme MS hastalarında görülen diğer semptomlardır. Kognitif tutulum hastalığın en erken döneminde bile başlayabilmektedir. Bilgi işleme hızı, epizodik bellek, dikkat ve yürütücü işlevler en sık etkilenen kognitif fonksiyonlardır. Yorgunluk MS hastalarının büyük çoğunluğunda günlük yaşamda mevcut olup relapslarla ilişkisi de olabilmekte ve atak remisyonuyla gerileyebilmektedir. Affektif etkilenme hastaların 2/3'ünde görülebilmekte olup en sık depresyon ile prezente olmaktadır [30]. Tutulumla bağlı olarak nöropatik ağrı, trigeminal nevralji ve tonik spazmlar da görülebilmektedir [29].

MS klinik bulguları ve hastalık progresyonunu ölçmek amaçlı pek çok skorlama sistemi mevcuttur. Günümüzde takipte Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale – EDSS) skoru kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde vizüel, piramidal, serebellar, sensoriyel, beyin sapı, mental, mesane ve barsak fonksiyonları ve ambulasyon olarak 8 fonksiyonel alan değerlendirilmektedir ve 0 ile 10 arasında hastaya puan verilir. 0 puan normal nörolojik muayeneyi temsil ederken 10 puan ise multipl skleroza bağlı ölüm olarak skorlanır [31].

**Tablo 2-2:** Multipl sklerozda tipik ve atipik prezentasyonlar [28].

Prezentasyon	Tipik ya da atipik prezentasyon	Başlangıç	Etkilenme	Bulgular	İyileşme
Optik nörit	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Unilateral	Afferent pupil defekti Santral görme bulanıklığı ya da skotom Diskromatopsi (renk körlüğü) 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	Periferik görme kaybı Altitudinal görme kaybı Retinal hemoraji ve eksüda Ciddi optik disk ödemi Muayenede ışık algılaması olmaması	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması

				Ciddi orbital ağrı olması ya da orbital ağrı olmaması Fotofobi	
Beyin sapı ve/veya serebellar sendromlar	Tipik	Subakut – kronik (saatler, günler)	Unilateral ve lokalize	Unilateral ya da bilateral intranükleer oftalmopleji Birden çok yöne nistagmus 6. kranyal sinir felci Ataksi ya da yürümede dengesizlik Vertigo Yüzde uyuşukluk ya da duysal kayıp Dismetri ve kompleks hareketlerin bozulması Dizartri ve peltek konuşma Dizfaji İşitme kaybı Bulantı	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme
	Atipik	Akut (saniyeler, dakikalar)	Değişken sendromlar	Vasküler sulama alanı bulguları İzole trigaminal nevrалji 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: pareteziler (uyuşukluk, karıncalanma, iğne batması hissi, gerilme, ekstremitelerde veya gövdede soğukluk ya da şişme hissi, Lhermitte bulgusu, vibrasyon ve pozisyon bozukluğu, azalmış dokunma ve ağrı hissi ve Uhthoff fenomeni Motor defisit: piramidal bulgular (Babinski bulgusu, artmış derin tendon refleksi ve klonus), spastik parezi ve/veya güçsüzlük (asimetrik), spastisite Sfinkter disfonksiyonu: üriner urgency, urge inkontinansı, konstipasyon ve fekal inkontinans	Semptomların pik yapması sonrası 2-4 hafta içinde düzelme

				Seksüel disfonksiyon: erektil disfonksiyon ve impotans	
	Atipik	Akut (saniyeler, dakikalar)	Komplet transvers myelit Komplet Brown-Séquard sendromu Kauda equina sendromu Anterior spinal arter bölgesinde lezyon Lokelize veya radiküler spinal ağrı	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 İntrakranial hipertansiyon	Progresif kötüleşme ya da iyileşmenin olmaması

## 2.1.5 Multipl Skleroz Klinik Tipleri

### 2.1.5.1 Radyolojik izole sendrom

Yaygınlaşan MR incelemeleri nedenli saptanan insidental ak madde lezyonları artmaktadır. Saptanan lezyonların çoğu nonspesifik olsa da bir kısmında T2 hiperintens, belirgin yüzeysel, ovoid, 3 mm'den büyük, periventriküler, juktakortikal ve infratentorial alanları tutan ve tipik demiyelinizan özellikler gösteren lezyonlar görülebilmektedir [32]. Yapılan çalışmalarda radyolojik izole sendrom (RİS) olarak tanımlanan hastaların %30-50 arası 5 yıllık takip içerisinde MS tanısı aldığı görülmüştür [33]. Belirli özellikler MS dönüşümü için risk faktörü oluşturmaktadır (Tablo 2-3).

**Tablo 2-3: Radyolojik izole sendrom progresyonu için risk faktörleri[34]**

<b>Güçlü kanıt</b>
1. Spinal kord lezyonu varlığı 2. Genç yaş (<37) 3. Erkek cinsiyet
<b>Zayıf kanıt</b>
1. BOS'ta OKB varlığı 2. Gd+ kontrast tutan lezyon varlığı 3. Kortikal, juktakortikal lezyon varlığı 4. Yüksek sayıda T2 lezyon varlığı ve beyin sapı/ posterior fossa lezyonu varlığı 5. Anormal VEP 6. Kognitif bozulma 7. Beyin volümü kaybı 8. NfL

BOS: beyin omurilik sıvısı, OKB: oligoklonal band, Gd: Gadolinyum, VEP: Vizüel uyarılmış potansiyel, NfL: Nörofilament hafif zincir

### **2.1.5.2 Klinik izole sendrom**

Demiyelinizasyon özellikleri gösteren ilk nörolojik disfonksiyondur. Sıklıkla relapsing remitting multipl skleroz öncüsüdür. 40 yaş altı başlangıç, saatler ya da günler içinde gelişen akut/subakut semptomlar, semptom başlangıcından sonra 4 hafta içerisinde maksimal defisite ulaşma ve spontan remisyon klinik özellikleridir. Akut unilateral optik nörit, parsiyel miyelit, beyin sapı sendromu ya da daha nadir olarak hemisferik tutulum ile prezente olabilir [24], [35].

Klinik izole sendromun relapsing remitting multipl skleroza dönme riski ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. İlk semptom olarak optik nörit ile başvuran hastaların optik nörit geçirdikleri dönemde MRG'de demiyelinizan özellikli lezyon bulunması 15 yıl içinde MS geliştirmesi riski

%50'dir. Başlangıç görünütlemelerinde lezyonu olmayan hastalarda %25 risk görülmüştür. MR lezyonu olmayan izole optik nörit geçiren hastalarda 10 yıldan sonra MS gelişme riski düşmektedir. Diğer riskin azalmasında rol oynayan faktörler, erkek cinsiyet, optik diskte ödem, atipik klinik bulgulardır [36].

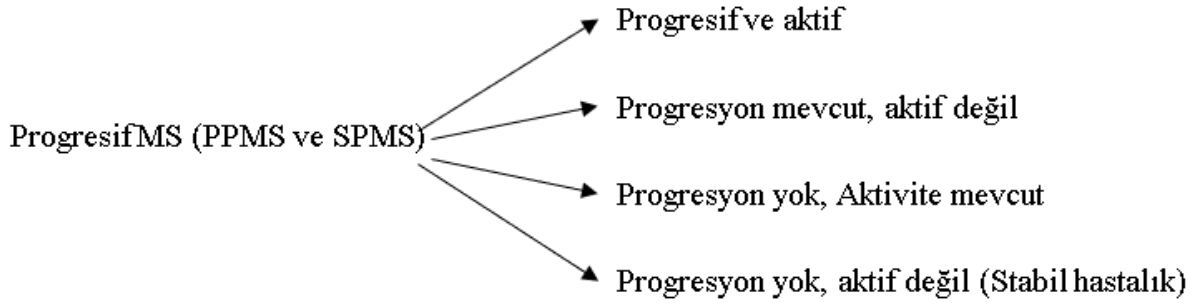
### 2.1.5.3 Relapsing remitting multipl skleroz

Relapsing remitting MS (RRMS) ön görülemeyen demiyelinizan natürde nörolojik bozukluklar (relapslar) ve takibinde bulguların gerilemesi ve aktivitesiz dönemler ile karakterizedir (remisyon). MS tanısı alan hastaların %80'i bu gruba aittir [37].

### 2.1.5.4 Progresif multipl skleroz

Multipl skleroz hastalarının ataklar dışında ilerleyici özürlülük ve semptom progresyonu ile ilerleyen formu progresif multipl skleroz olarak tanımlanır (Şekil 2.1).

Şekil 2.1 Progresif Multipl Skleroz alttıpleri [38].



#### 2.1.5.4.1 Primer progresif multipl skleroz

Hastalık başlangıcından itibaren progresif gidiş görülen ve semptomlarda düzelme olmaması ya da minimal düzelme olması primer progresif multipl skleroz (PPMS) olarak tanımlanır ve tüm hastaların %10-15 arası bu tanıma uymaktadır [38], [23]. Hastalık başlangıcı genellikle aylar veya yıllar içinde giderek artan asimmetrik paraparezi şeklindedir. Daha nadir olarak progresif hemiparezi, serebellar ataksi, görme bozuklukları ya da demans ile başlangıç gösterebilir [39].

#### 2.1.5.4.2 Sekonder progresif multipl skleroz

RRMS tanılı hastaların seyri boyunca ataklardan bağımsız progresyon görülmesi ve remisyon periyodlarının olmadığı klinik tablo sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) olarak tanımlanır. SPMS hastalık gidişatında ataklar eşlik edebilmektedir [38]. RRMS tanılı hastaların %50'si hastalığın ilerleyen yıllarında SPMS'e dönüşmektedir [40].

### 2.1.6 Tanı

Multipl Skleroz tanı kriterleri 1950’li yıllardan beri sürekli gelişmektedir. Gelişen tanı kriterlerinin amacı, MS’i taklit edebilecek diğer hastalıklardan ayırmak, zamanda ve mekânda yayılımı santral sinir sistemine ait demiyelinizan patolojiye ait olduğunu ortaya koymaktır. Günümüzde MS tanısı için spesifik tanısal marker yoktur. Bu nedenle tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin birleşiminden oluşur [41].

#### 2.1.6.1 Tanı kriterleri

İlk olarak 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından MS tanısı amaçlı ilk klinik kriterler belirlenmiştir [42]. Hastalığın zamanda (DIS) ve mekânda yayılım (DIT) kriterleri ilk defa burada tanımlanmıştır. “Klinik kesin MS” olarak nitelendirilebilmesi için 6 maddede toplanan bu kriterlerin hepsinin görülmesi gerekmektedir (Tablo 2-4).

**Tablo 2-4: Schumacher ve ark. Tarafından düzenlenen multipl skleroz tanı kriterleri [42]**

- (1) Nörolojik muayenede santral sinir sistemi etkilenmesini düşündürülen objektif anomali olmalıdır. Sadece semptomlar MS tanısında kullanılamaz.
- (2) 2 veya daha fazla SSS tutulumunu gösteren nörolojik muayene bulgusu gereklidir
- (3) Mevcut SSS bulguları ak madde tutulumunu işaret etmelidir.
- (4) a) En az 1 ay arayla olmak üzere 24 saatten uzun süren 2 veya daha fazla atak olması  
b) En az 6 ay boyunca semptom ve bulguların yavaş ya da basamaklı olarak progresyon göstermesi
- (5) Hastaların yaşları 10 ve 50 arasında olmalıdır.
- (6) Hastayı değerlendiren nörolog tarafından mevcut klinik duruma yol açabilecek diğer tanılar dışlanmalıdır.

MS: multipl skleroz, SSS: santral sinir sistemi

1983 yılında Poser kriterleri tanımlanmıştır. Schumacher kriterlerinden en büyük farkı uyarılmış potansiyeller (VEP, MEP ve SEP) ve BOS analizi gibi paraklinik testlerin tanı kriterlerine eklenmesidir. Kriterlere göre “klinik kesin MS” ve “laboratuvar destekli kesin MS” tanımları geliştirilmiştir ve bu sayede tanı güvenilirliği artmıştır [43], [44].

Günümüzde kullandığımız McDonald kriterleri ilk olarak 2001’de geliştirilmiştir [45]. 2005, 2010 ve 2017 yıllarında tekrar yenilenmiştir [46], [47], [48]. Radyolojik kriterler ilk defa 2001 yılında tanımlanan McDonald kriterlerinde yerini almıştır ve ek olarak vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) ve BOS oligoklonal bant (OKB) pozitifliğinin yanında artmış IgG indeksi de kriterlere eklenmiştir [45]. 2005 yılında MRG ve BOS kriterleri düzenlenmiştir ve ilk defa PPMS tanı kriterleri eklenmiştir (Tablo 2-5) [46]. 2010 yılında yapılan revizyon sonucu VEP ve OKB pozitifliği tanı kriterlerinden çıkarılmış ve mekânda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir (Tablo 2-6) [47]. 2017 yılında yapılan değişikliklerde klinik izole sendrom tanısı alan hastalarda klinik ya da radyolojik zamanda yayılım olması ya da BOS’ta OKB saptanması durumunda zamanda yayılımın MRG ile gösterilmesine ya da yeni atak beklenmesine gerek olmadan MS tanısı konabilmektedir (Tablo 2-7). 2010 yılındaki kriterlerden farklı olarak spinal semptomatik

lezyonlar 2017 kriterlerine eklenmiştir ve ilk olarak kortikal lezyonlar mekânda yayılım kriterlerine eklenmiştir [48].

**Tablo 2-5: Primer progresif multipl skleroz tanı kriterlerinin zaman içerisindeki değişimi [41]**

McDonald 2005	>1 yıl progresif klinik (zamanda yayılım) ve aşağıdakilerden en az ikisi (1) >9 kranyal T2 hiperintens lezyon (2) >4 kranyal T2 hiperintens lezyon ve pozitif VEP (3) >2 fokal spinal kord T2 hiperintens lezyonu (4) Pozitif BOS*
McDonald 2010	>1 yıl progresif klinik (zamanda yayılım) ve aşağıdakilerden en az ikisi (1) >1 kranyal T2 hiperintens lezyon** (2) >2 spinal T2 hiperintens lezyon*** (3) Pozitif BOS*
McDonald 2017	>1 yıl progresif klinik (zamanda yayılım) ve aşağıdakilerden en az ikisi (1) >1 kranyal T2 hiperintens lezyon (kortikal lezyon da dahil) (2) >2 spinal T2 hiperintens (beyin sapı veya spinal kord semptomatik lezyonları dahil) (3) BOS OKB pozitifliği

\* Artmış IgG indeksi veya OKB pozitifliği

\*\* En az bir jukstakortikal, periventriküler ya da infratentorial alan

\*\*\* Beyin sapı ve spinal korddaki semptomatik lezyonlar sayılmaz

VEP: vizüel uyarılmış potansiyel; BOS: beyin omurilik sıvısı; OKB: oligoklonal bant

**Tablo 2-6: Multipl Skleroz tanısı için McDonald 2010 kriterleri ve zamanda ve mekânda yayılım için MRG kriterleri [47]**

<b>2010 McDonald kriterleri</b>		
<b>Klinik bulgu</b>	<b>Karşılanan kriterler</b>	<b>Gerekli ek veri</b>
>2 atak >2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılım Mekânda yayılım	-
>2 atak 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılım	Mekânda yayılım
1 atak >2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Mekânda yayılım	Zamanda yayılım
1 atak 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	-	Zamanda yayılım Mekânda yayılım
<b>Zamanda ve mekânda yayılım için MRG kriterleri</b>		
<b>Zamanda yayılım</b>	<b>Mekanda yayılım</b>	
(1) İlk ataktan >3 ay sonra yeni Gd+ lezyon (2) İlk MRG'den >30 gün sonra yeni T2 hiperintens lezyon	En az 3'ünün bulunması gereklidir: (1) 1 Gd+ lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon (2) 1 infratentorial lezyon* (3) 1 juktakortikal lezyon (4) 3 periventriküler lezyon	

\*Spinal kord lezyonları infratentorial lezyonla eş değerdir.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, Gd: Gadolinyum

**Tablo 2-7: Multipl skleroz tanısı için McDonald 2017 kriterleri [48]**

Atak	Objektif klinik bulgu olan lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
$\geq 2$	$\geq 2$	Yok <sup>a</sup>
$\geq 2$	1 + öyküde başka bir lezyona ait atak <sup>a</sup>	Yok <sup>a</sup>
$\geq 2$	1	Farklı bir alandaki lezyona ilişkili yeni bir atak veya MR'da mekânda yayılımın gösterilmesi <sup>c</sup>
1	$\geq 2$	Yeni klinik atak veya MR <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
1	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Farklı bir alandaki lezyona ilişkili yeni bir atak veya MR'da yerde yayılımın gösterilmesi Ve Yeni klinik atak veya MR <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi Veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı

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

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

c: MR'da alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın  $\geq 2$ 'sinde  $\geq 1$  lezyon olması.

d: MR'da zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MR'da kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MR'ında ilk MR (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, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant Pozitif BOS: Oligoklonal bantların (OKB) BOS'ta bulunması fakat eş zamanlı serumda bulunmaması, ya da Artmış IgG indeksi, Pozitif VEP: İyi korunmuş, ama artmış p100 latansı

### 2.1.6.2 Paraklinik testler

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.

#### 2.1.6.2.1 Manyetik rezonans görüntüleme

MS tanısında kullanılan MRG kriterleri ilk olarak 1988 yılında Paty tarafından ortaya konmuştur [49]. Daha sonra çeşitli çalışmalarda farklı kriterler belirlenmiştir (Tablo 2-8). Günümüzde 2015 yılında belirlenen MAGNIMS kriterleri kullanılmaktadır [50]. Bu kriterlerde minimum kesit kalınlığı, sekansların teknik karakterleri, verilen kontrast ajanın miktarı ve verilmesinden sonrası çekim zamanı tanımlanmıştır. Ek olarak RİS ve KİS hastalarında takip MRG çekilme zamanları da belirlenmiştir (Tablo 2-9).

**Tablo 2-8: MS tanısında günümüze kadar kullanılmış olan MRG kriterleri [41]**

Paty, 1988	>4 T2 hiperintens lezyon
Fazekas et al., 1988	>1 infratentoriyal, >1 periventriküler, >6 mm'den büyük 1 lezyon olmak üzere; >3 T2 hiperintens lezyon
Barkhof et al., 1997	Aşağıdakilerden en az 3'ü, 1) >1 gadolinyum (Gd+) ile kontrast tutan lezyon 2) >1 juktakortikal lezyon 3) >1 infratentoriyal lezyon 4) >3 periventriküler lezyon
Barkhof & Tintore, 2000	1997 Barkhof kriterlerinden sadece madde (1) değişti: >1 Gd ile kontrast tutan lezyon veya >9 T2 hiperintens lezyon

**Tablo 2-9: MAGNIMS kriterlerine göre standardize edilmiş beyin MRG protokolü [50]**

<p><b>Baseline değerlendirme</b></p> <p>Zorunlu sekanslar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aksiyel proton dansite ve/veya T2-FLAIR/T2 ağırlıklı</li><li>• Sagittal 2D veya 3D T2-FLAIR</li><li>• 2D veya 3D kontrastlı T1-ağırlıklı</li></ul> <p>Opsiyonel sekanslar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrastsız 2D veya yüksek rezolüsyon izotropik 3D T1 ağırlıklı</li><li>• 2D ve/veya 3D dual inversion recovery</li><li>• Aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme</li></ul>
<p><b>Takip değerlendirmesi</b></p> <p>Zorunlu sekanslar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aksiyel proton dansite ve/veya T2-FLAIR/T2 ağırlıklı yüksek oranda önerilir</li><li>• 2D veya 3D kontrastlı T1-ağırlıklı</li></ul> <p>Opsiyonel sekanslar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrastsız 2D veya yüksek rezolüsyon izotropik 3D T1 ağırlıklı</li><li>• 2D ve/veya 3D dual inversion recovery</li><li>• Aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme</li></ul>

Kısaltmalar: MAGNIMS, Magnetic Resonance Imaging in MS Study Group; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; MS, multipl skleroz

#### **2.1.6.2.2 Beyin omurilik sıvısı incelemeleri**

Multipl sklerozda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri hem MS tanısında hem de ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanmasında önemli yer tutar. MS hastalarının başvuru dönemine göre BOS bulguları değişken olsa da genellikle asellüler veya ılımlı bir lenfositik pleositoz, normal protein ve glukoz değerleri görülür. Uygun BOS değerlendirilmesi için hücre sayımı lomber ponksiyondan sonra en geç 2 saat içinde gerçekleştirilmelidir [51]. BOS'ta pleositoz MS hastalarının %60'ında görülebilir fakat  $50/\text{mm}^3$  hücre görülmesi durumunda MS tanısı tekrar gözden geçirilmelidir [52].

MS tanısında yer alan bir diğer önemli tetkik ise intratekal immünglobülin G (IgG) sentezini gösteren oligoklonal bant (OKB) ve IgG indeksidir. Reiber diyagramıyla saptanan

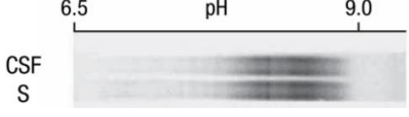




oligoklonal bantlar MS hastalarının yaklaşık %90'unda pozitif görülür ve genellikle patern 2 veya patern 3 OKB saptanır [53]. İzoelektrik fokuslama ve immünblot ile tespit edilen intratekal IgG tespitinde kalitatif ve kantitatif olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Kantitatif analizde her hasta popülasyon normalleri içinde karşılaştırılır. Bu nedenle geniş bir referans aralığı olmaktadır. Kalitatif analizde ise her hastanın BOS IgG paterni kendi serumuyla karşılaştırılmaktadır [51]. OKB, 5 farklı alt tipte olabilmektedir (Tablo 2-10). IgG indeksi ise BOS ve serum albümin ve IgG seviyelerinin oranlanmasıyla bulunur [54].

$$\text{BOS IgG indeksi} = \text{BOS IgG} \times \text{Serum Albümin} / \text{Serum IgG} \times \text{BOS Albümin} [54]$$

Çoğu MS hastası geniş bir nörotropik virüs paneline karşı intratekal polispesifik hüморal bir immün cevap sergilemektedir. Bu cevapta en sık antikor saptanan virüslerin kızamık (measles virüsü), kızamıkçık (rubella virüsü) ve suçiçeği (varicella zoster virüsü) olması nedeni MRZ reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Pozitif MRZ reaksiyonu en az 2 viral ajana karşı intratekal antikor saptanmasıyla karakterizedir. MS ve diğer inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında %97 spesifiteye sahip olmasıyla önemli bir tanı aracı olmaktadır [55].

BOS incelemesinde OKB negatif görüldüğü durumlarda MS tanısı dışlanamaz. Hastalığın erken dönemlerinde ve pediatrik popülasyonda OKB negatif saptanabilmektedir. OKB negatif saptanan, atipik klinik, görüntüleme ve BOS bulguları bulunan hastalarda olası tanılar tekrar değerlendirilmelidir [52].

**Tablo 2-10:** BOS ve serumda saptanan oligoklonal bantlar [51].

Oligoklonal bant tipi	Tanım ve Yorum	İzoelektrik fokuslama ve İmmünblot
Tip 1	<ul style="list-style-type: none"><li>- BOS ve serumda bant görülmez</li></ul>	
Tip 2	<ul style="list-style-type: none"><li>- Oligoklonal IgG bantları BOS'ta mevcuttur, serumda bulunmaz.</li><li>- İntratekal IgG sentezini gösterir</li></ul>	
Tip 3	<ul style="list-style-type: none"><li>- Oligoklonal IgG bantları BOS'ta mevcuttur, ek olarak serumda da saptanan oligoklonal bantlar mevcuttur.</li><li>- İntratekal IgG sentezini gösterir.</li></ul>	
Tip 4	<ul style="list-style-type: none"><li>- BOS ve serumda eş oligoklonal bantların görülmesidir.</li><li>- Sistemik immün yanıtı ve bozulmuş kan-BOS bariyeri ve oligoklonal bantların BOS'a pasif transferini gösterir.</li></ul>	
Tip 5	<ul style="list-style-type: none"><li>- BOS ve serumda monoklonal bantların görülmesidir.</li><li>- Paraproteinemilerde görülmektedir</li></ul>	

BOS: Beyin omurilik sıvısı, IgG: immünglobülin G,

### 2.1.6.2.3 Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyeller (UP, evoked potential-EP) merkezi sinir sisteminin (MSS) dış uyarana karşı oluşturduğu elektriksek aktivitesindeki değişimdir. Dışardan verilen bu uyarılara karşı oluşan cevap MSS yolları ile ilgili bilgi sağlar. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) giderek yaygınlaşması ile UP'nin klinik kullanıldığı alanlar giderek azalmıştır. Görüntüleme

yöntemleri SSS'deki lezyonların anatomik bilgileri sağlamasına karşın, fizyolojik bilgilerde yetersizdir ve bu UP'ler sayesinde sağlanabilir. Klinik pratikte görsel uyandırılmış potansiyeller (visual evoked potentials = VEP), somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SSEP), motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) ve beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyeller (brainstem auditory evoked potentials = BAEP) kullanılmaktadır [44], [56].

VEP en sık kullanılan uyandırılmış potansiyel olup retinadan oksipital kortekse kadar olan görme yollarının fonksiyonunu yansıtır. VEP özellikle prekiyazmatik bozukluklarda daha duyarlıdır. MS tanısında zaman ve mekânda yayılımı göstermede kullanılan paraklinik testlerden biridir. VEP değerlendirilmesinde damalı tahta şeklinde siyah beyaz karelerden oluşan ve renklerin saniyede 1 veya 2 defa siyahtan beyaza ve beyazdan siyaha değişen uyarının oksipital kortekste oluşturduğu dalga yanıtı değerlendirilir. İlk dalga N75 olarak adlandırılır ve negatif pik yapar. Takibinde pozitif bir dalga izlenir ve bu P100 dalgasıdır. P100 dalgasını takiben ikinci negatif pik gelir (N145). VEP latansı P100 dalgasının tepe latansı olarak okunur ve bu değer laboratuvar dan laboratuvara değişmekle birlikte genellikle 60 yaşın altında 115 ms'nin altında saptanır. P100 latansında uzama optik sinir demiyelinizasyonuna işaret eder. Amplitüd düşüklüğü ise optik sinir hasarıyla ilişkilendirilmiştir [56],[57].

#### **2.1.6.2.4 Optik koherens tomografi**

Optik koherens tomografi (OCT), kızılötesi ışık kaynağı aracılığıyla retina katmanlarının incelenmesine olanak veren bir görüntüleme yöntemidir [58]. Noninvaziv, hızlı, ucuz ve tekrarlanabilen bir yöntem olması nedeniyle oftalmolojik muayenede sık kullanılmaktadır [59]. Yüksek rezolüsyonlu görüntüleme sayesinde retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve gangliyon hücre tabakası (GCL) değerlendirilmesi aksonal ve nöronal dejenerasyonla ilgili bilgi alma imkânı sağlar [59]. Yapılan çalışmalarda optik nörit geçiren ve geçirmeyen hastaların OCT incelemelerinde RNFL ve GCL değerlerinde anlamlı düşmeler saptanmıştır [60]. İç nükleer tabaka (INL) değerlendirilmesinin de nöroinflamasyon ile korele olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [61].

#### **2.1.6.2.5 Laboratuvar incelemeleri**

MS ayırıcı tanısında enfeksiyöz, genetik, vasküler, sistemik immün aracılı hastalıklar, MS dışı inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, MS varyantları (Balo'nun konsantrik sklerozu, Schilder hastalığı ve Marburg varyantı) ve migren bulunmaktadır [28], [41].

Hastaların başvurularında yapılması önerilen belirli tetkikler mevcuttur. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikör (ANA), ANA >1/320 titre saptanması durumunda anti-ekstre nükleer antijen profili, (ENA) antikardiolipin antikörler ve sifiliz serolojisidir [62].

Ayırıcı tanıda MS için atipik kliniklerin görüldüğü durumlarda ise anti-AQP4 IgG, anti-MOG-IgG, otoimmün ensefalit antikörleri, paraneoplastik antikörler, genetik hastalıklar için genetik testler ve olası enfeksiyöz hastalıklar için serolojik testler önerilmektedir [62].

### 2.1.7 Tedavi

MS büyük oranda genç erişkinleri etkileyen kronik ve özür lülük yapabilecek bir hastalık olması sebebiyle hayat kalitesini önemli derecede etkiler. MS tedavisi atak tedavisi, atakların önlenmesi ve hayat kalitesini etkileyen şikayetlerin giderilmesi amaçlarıyla üçe ayrılmaktadır.

#### 2.1.7.1 Atak tedavisi

MS atağı, 24 saatten uzun süren altta yatan ateş veya enfeksiyonun olmadığı monofazik SSS inflamasyonuna işaret eden nörolojik disfonksiyondur [48]. Bu disfonksiyon atak, relaps, eksaserbasyon veya alevlenme olarak adlandırılabilir. İki atak arasında en az 30 gün süre olmalıdır. Trigeminal nevralji ve tonik spazm gibi paroksizmal semptomlar 24 saatten uzun sürmesi dahilinde atak olarak değerlendirilmektedir [63]. Relapsların ayırıcı tanısında psödoatak, kısa süreli paroksizmal semptomlar, aralıklı semptom dalgalanmaları, alternatif nörolojik hastalık ve fonksiyonel bozukluklar yer alır [63]. Atak tedavisinin amacı, atağın neden olduğu nörolojik defisit fonksiyonel iyileşmesini hızlandırmak, atağın ciddiyetini hafifletmek, olası kalıcı defisiti azaltmak veya ortadan kaldırmaktır [64].

##### 2.1.7.1.1 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS) kimyasal, enfeksiyöz, immünolojik ve mekanik stresörlere karşı oluşan infalamasyonu bastırmada etkin ajanlardır. KS'lerin immün system üzerindeki etkisi büyük oranda doz ve süre bağımlı olduğu düşünülmektedir. Düşük doz ve uzun süreli tedavi kronik inflamatuvar süreçlerde etkin ve göreceli olarak güvenli olarak değerlendirilmektedir. Kısa süreli yüksek doz KS tedavisi akut alevlenmelerde tercih edilmektedir [65].

KS'lerin kısa süreli kullanımı MS atağında fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırması nedeni akut atakta önerilmektedir [66]. Mevcut çalışmalarda uygulama yöntemleri ve etkinlik arasında fark görülmemiştir [67]. MS atak tedavisinde metilprednizolon 1 gr/gün dozundan intravenöz 3-10 gün arasında değişen sürelerde önerilmektedir.

##### 2.1.7.1.2 Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

ACTH, pro-opiomelanokortin isimli prohormonun parçalanmasıyla ortaya çıkan bir hormondur.  $\alpha$ -melanosit-stimulan hormon ( $\alpha$ -MSH),  $\beta$ -MSH ve  $\gamma$ -MSH ile birlikte melanokortin olarak adlandırılır. 5 farklı melanokortin reseptörü (MCR) mevcuttur. ACTH bu reseptörlerin hepsine bağlanabilmektedir. MC2R adrenal steroid yapımından sorumlu reseptördür. Son yapılan çalışmalarda ACTH'nin SSS'deki etkilerinin kortikotropik etkilerine ek antienflamatuvar mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir [68]. Ülkemizde tek preparat olarak Synacthen® Depot ampul 1 mg/50 ünite formu bulunmaktadır. Farklı uygulama şemaları mevcuttur;

-28 günde toplamda 12 mg intramüsküler (im),

-50 ünite (1 mg)/gün 5-7 gün im, sonrasında 50 ünite (1mg)/günaşırı 3-5 gün süreyle uygulanabilmektedir.

İlaç doz azaltılarak kesilmelidir.

##### 2.1.7.1.3 Plazmaferez

Plazmaferez (terapötik plazma değişimi) kan elemanlarının damaryolu aracılığıyla vücuttan alınarak hücre ve plazmaya ayrılması sonrası plazmanın uzaklaştırılarak donör plazma,

albumin solüsyonu ya da serum fizyolojik ile vücuda geri verilmesi işlemidir. MS atak tedavisinde steroide dirençli ataklarda plazmaferez önerilmektedir [69]. İki farklı yöntem mevcuttur, plazmaferezde bütün plazma proteinleri nonselektif bir yöntemle uzaklaştırılırken immünadsorbsiyonda immünglobülinler selektif olarak uzaklaştırılmaktadır. Çalışmalarda özellikle ciddi ve özürlülük nedeni olabilecek relapslarda plazmaferez ve immünadsorbsiyonun atak başlangıcından sonra 6 haftalık pencere içerisinde daha başarılı olduğunu göstermektedir [70].

#### **2.1.7.1.4 İntravenöz immünglobülin (İVİG)**

MS atak tedavisinde İVİG ile ilgili çalışmalar mevcuttur fakat etkinlikle ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır, seçilmiş hastalarda tartışılmaktadır [71].

#### **2.1.7.2 Hastalığı modifiye edici tedaviler**

MS hastalarında atak tedavisinin yanı sıra hastalığı modifiye eden tedaviler immünmodülatör tedavi (İMT) seçenekleri de kullanılmaktadır. Bu tedavilerin amacı atakları önlemek, ataklar arasındaki arayı açmak ve özürlülük oluşturabilecek demiyelinizan lezyonları önlemektir [72].

##### **2.1.7.2.1 1. Basamak Tedaviler**

İMT'lerde 1. Basamak tedavi seçenekleri enjeksiyon tedavileri ve oral ajanlar olarak iki farklı formda bulunabilmektedir.

##### **İnterferon beta**

İnterferonlar endojen polipeptitlerdir. İnterferon beta rekombinant yöntemle sentezlenir ve immün yanıtın pro-inflamatuar Th1'den anti-inflamatuar Th2'ye kaymasını sağlar. Ek olarak regülatuar T hücreleri (T-reg) aktivitesini artırır ve sitokinlerin anti-inflamatuar yönde kaymasını sağlar [73]. Günümüzde interferon-beta1b ve interferon-beta1a farklı formülasyonlarda KİS ve RRMS hastalarında onaylanmıştır [72]. MS tedavisinde interferon beta-1b tek preparat olarak 250 µg dozunda gün aşırı, interferon-beta1a haftada bir kez 30 µg ve haftada 3 kez 22 µg veya 44 µg olarak kullanılabilir [74]. Pegylated interferon-beta1a ise 125 µg dozunda 2 haftada bir subkutan uygulanmaktadır [75].

Faz 3 çalışmalarında bütün interferon-beta preparatlarının yıllık atak oranını %30-%36 arasında azalttığı görülmüştür [76], [77], [78], [75]. KİS hastalarında ise yeni lezyon, ikinci atak riski ve özürlülük progresyonunu azalttığı saptanmıştır fakat SPMS ve PPMS'te etkileri görülmemiştir [79].

Yan etki olarak hastaların %50-%75'lik kesiminde grip benzeri tablo görülmektedir. Bu tablo genellikle enjeksiyonu takip eden 2-8 saat içerisinde oluşur ve 24 saat içerisinde geriler. Hastalara semptomatik rahatlama açısından ibuprofen verilebilmektedir. Karaciğer enzim yüksekliği, kemik iliği fonksiyon bozuklukları, enjeksiyon yeri reaksiyonları görülebilmektedir. Majör depresyonu olan hastalarda suisid riski artırması nedeni önerilmektedir. Spastisitesi olan hastalarda şikayetleri kötüleştirebilmektedir.

Nötralizan antikör gelişimi interferon tedavisinde görülebilmekte ve hastalık kontrolünü zorlaştırmaktadır. Genellikle tedavinin 6.-18. ayları arasında saptanır ve tedavi etkinliğinde

azalma görülür. Nötralizan antikorlar intramusküler interferon-beta1a ile daha nadir görülmektedir [79].

### **Glatiramer asetat**

Glatiramer asetat (Copolymer 1) L-alanin, L-glutamik asit, L-Lizin ve L-tirozin olarak dört farklı aminositten oluşan sentetik polipeptittir [80]. Antijenik olarak miyelin basic proteine (MBP) benzer. Etki mekanizması hala netleştirilmese de deneysel modellerde antijen sunan hücre yüzeylerindeki major histokompatibilite komplekslerin (MHC) bağlanarak miyelin antijenleriyle yarıştığı düşünülmektedir [80].

Glatiramer asetat RRMS hastalarında günlük 20 mg veya haftada 3 defa 40 mg dozunda kullanılabilir ve benzer etkinlikle iki formülasyon da yıllık atak oranını %34 oranında azaltmaktadır [81], [82]. Progresif MS'te yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir [83]. KİS hastalarında klinik kesin MS'e dönüşümünü %45 oranında geciktirdiği ve MRG ile tespit edilen yeni demiyelinizan lezyon sayısını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir [84].

Yan etkileri arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık görülendir. Enjeksiyon alanı ve etrafında ödem, eritem, döküntü ve kaşıntı görülebilmektedir. Bazı hastalarda dispne, göğüs ağrısı, flushing, palpasyonlar ve anksiyete ile karakterize ani enjeksiyon reaksiyonu görülebilmektedir. Lipoatrofi en ciddi yan etkidir ve irreversibldir [85]. Çalışmalarda enfeksiyon ve malignite ile ilişkisi görülmemiştir.

### **Teriflunamid**

Leflunomidin aktif metabolite olan teriflunomide, DNA replikasyonunda gerekli olan pirimidin sentezi için gerekli dihidroorotat dehidrogenaz isimli mitokondriyal enzimi geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bu sayede T ve B hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve otoantijene cevapları azalmaktadır. Yavaş bölünen hücreler eksojen pirimidin nükleotidleri kullanmaları nedeniyle teriflunomidden etkilenmemektedir. 14 mg dozunda günde bir defa oral yoldan kullanılmaktadır. [86].

RRMS hastalarıyla yapılan faz 3 çalışmalarında yıllık atak oranında 7 mg/gün ve 14 mg/gün dozları plasebo ile karşılaştırılmış olup yıllık atak oranında sırasıyla %31-%22 ve %31-%36 azalma saptanmıştır [86], [87]. Özürüllük progresyonunda 7 mg dozunda %23-%4 rölatif risk azalması görülmüştür ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 14 mg dozunda ise %29-%31 saptanmıştır [86], [87]. Özellikle 14 mg dozunda ataksız seyirde uzama ve kontrast tutan lezyon sayısında azalma görülmüştür [87]. Progresif MS'te çalışması yoktur.

Yan etkileri arasında alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, alopesi, baş ağrısı, nazofarenjit, diare, yorgunluk, bulantı, nötropeni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bel ağrısı ve üriner sistem enfeksiyonları sık görülmektedir [87]. Teratojeniktir, ve yarılanma ömrü uzunluğu nedeniyle kolestimamin veya aktif kömürle eliminasyonu gerekir [88].

### **Dimetil fumarat**

Dimetil fumarat (BG-12), fumarik asit esteri bir antiinflamatuvar ve sitoprotektif özellikleri olan immünmodülatör bir ilaçtır [89]. Etkisini nükleer 1 faktör (eritroid-derived 2)-benzeri 2

(Nrf2) yolağını aktive ederek gösterir. 240 mg dozunda enterik tablet formu mevcuttur ve günde iki defa alınır [90].

Yapılmış faz 3 çalışmalarında %53 ve %44 relaps riskinde azalma gözlenmiştir [90], [91]. Plasebo kontrollü olan çalışmada özürülük progresyonuna etkisi %38 görülmüştür [90]. Glatiramer asetat ve plasebo kolları olan çalışmada glatiramer asetatla etkinlik açısından fark görülmemiştir fakat özürülük progresyonuna etkisi gözlenmemiştir [91].

Yan etkileri arasında gastrointestinal yakınmalar ve flushing %30 hastada görülmektedir. Lenfopeni yapması nedeni takip önerilmektedir. Son zamanlarda dimetil fumarat tedavisi altında olan ve daha önce natalizumab kullanımı olan ve olmayan hastalarda John Cunningham Virus (JCV) enfeksiyonuna bağlı progresif multifokal lökoensefalopati (PML) görülmüştür. Uzun dönem lenfosit düzeyleri  $0.5 \times 10^9/L$  altında olan hastalarda risk artmaktadır.  $0.5 \times 10^9/L$  altında 6 aydan fazla süren lenfopeni durumunda dimetil fumaratın kesilmesi, JCV serolojik testlerinin yapılması ve PML takibine alınması önerilmektedir [74].

### 2.1.7.2.2 2. Basamak Tedaviler

2. Basamak tedaviler oral ajanlar ve infüzyon tedavileri olarak iki farklı formda bulunmaktadır.

#### **Fingolimod**

Fingolimod sfingozin-1-fosfat reseptörünün (S1PR) analogu ve fonksiyonel antagonistidir. Reseptör inhibisyonu ile lenfositlerin lenfatik dokudan dolaşıma geçişini önler. Bu sayede periferik kanda lenfopeni görülür ve lenfositlerin kan beyin bariyeri transmigrasyonunu azalmaktadır [92]. 0,5 mg dozunda tablet günde bir defa alınarak kullanılır [93].

Faz 3 çalışmaları placebo ve intramusküler interferon beta-1a'ya karşı yapılmıştır [93], [94], [95]. Placeboya karşı yapılan ilk faz 3 çalışmada yıllık relaps oranında %54 oranında azalma, özürülük progresyonunda %30 oranında azalma görülmüştür ve MRG aktivitesinin stabilizasyonunda placeboya üstündür [93]. Diğer placebo kontrollü çalışmada yıllık atak oranında %48 azalma ve MRG aktivitesinin stabilizasyonunda placeboya üstün görülmesine karşılık progresyon oranları placebo ile aynı bulunmuştur [95]. İnterferon beta-1a ile olan çalışmada fingolimod alan hastalarda yıllık atak oranında %50 azalma ve MR aktivitesinde stabilizasyonunda üstünlük görülmüş olup progresyon açısından fark saptanmamıştır [94]. PPMS çalışmada hastalık progresyonu ve beyin volüm kaybına etkisi görülmemiştir [96].

Beş farklı S1PR bulunur ve bu reseptörlerin geniş bir ekspresyon alanı mevcuttur. Fingolimodun nonselektif inhibisyonuna bağlı olarak ilk dozda semptomatik bradikardi atriyoventriküler blok görülebilmektedir. Diğer yan etkileri karaciğer fonksiyon tesleri yüksekliği, lenfopeni, maküla ödemi, üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, influenza virüs enfeksiyonu, herpesvirus enfeksiyonu, hipertansiyon ve bradikardidir [93]. Fingolimod altında JCV enfeksiyonuna bağlı PML vakaları bildirilmiştir. Artmış varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu riskine bağlı serolojik tarama ve serolojisi negatif olan hastalarda immünizasyon önerilir. Maküler ödem riski açısından tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca düzenli oftalmolojik muayene gereklidir. Bazal hücreli karsinom için yıllık dermatolojik muayene önerilir.

Koroner arter hastalığı, bazı aritmiler, QTc uzaması, kardiyak ileti bloklarında ve semptomatik serebrovasküler hastalıkta kontrendikedir [74].

### **Natalizumab**

Natalizumab selektif adhezyon molekülü ailesine ait humanize monoklonal bir antikordur. Lenfosit yüzeyinde bulunan  $\alpha 4\beta 7$  integrin molekülünün  $\alpha 4$  subunitine bağlanır ve SSS'deki vasküler endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan ve inflamatuvar reaksiyon görülen SSS alanlarına lenfosit migrasyonunu regüle eden vasküler-cell adhezyon molekülü 1'e (VCAM-1) bağlanmasını engeller [97].

Plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında yıllık atak oranını %68, özürüllük progresyonunu %42 azaltmıştır [97]. İnterferon beta-1a 30  $\mu$ g intramüsküler formuna ek olarak natalizumab veya plasebo verilen diğer faz 3 çalışmasında yıllık atak oranında %55, progresyonda %24 azalma görülmüştür [98]. 4 hafta arayla 300 mg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır [97], [98].

Yan etkileri arasında farenjit, üriner sistem enfeksiyonu, ürtiker, sefalji, baş dönmesi, bulantı, kusma, artralji, ateş ve infüzyon ilişkili reaksiyon mevcuttur [99]. Natalizumab kullanımı JC virüs ilişkili PML için risk faktörüdür [100]. PML için en büyük risk faktörleri daha önce immünsüpresan ilaç kullanımı öyküsü olması, JCV antikor pozitifliği, 24 aydan uzun natalizumab kullanımı en büyük risk faktörleridir. Düzenli JCV antikor titresi takibi ve MRG ile lezyon takibi önerilir [100].

### **Okrelizumab**

Okrelizumab, B lenfosit yüzeyinde bulunan hücre yüzey antijeni CD20'ye karşı geliştirilmiş humanize IgG1 alt tipinde monoklonal antikordur [101]. CD20 pre-B hücreleri, olgun B hücreleri ve hafıza B hücrelerinde eksprese edilir, lenfoid kök hücre ve plazma hücrelerinde ise bulunmazlar. Bu sayede B hücrelerin yeniden oluşmasını engellemez ve mevcut hümmoral immüniteyi bozmaz [102].

RRMS hastalarında interferon beta-1a 44  $\mu$ g'a karşı yapılan faz 3 çalışmasında yıllık atak oranında %46-%47 azalma, özürüllük progresyonunda %40 azalma görülmüştür [102]. PPMS'te endikasyon alan ilk İMD'dir. Plaseboya karşı yapılan faz 3 çalışmasında primer sonlanım olan 12. haftadaki özürüllük progresyonunda %24 rölatif risk azalması (p=0.03) görülmüş, 24. hafta özürüllük progresyonunda ise %25 risk azalması (p=0.04) saptanmıştır [103].

Yan etkileri arasında en sık infüzyon ilişkili reaksiyonlar, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları mevcuttur. Malignite riski çalışmalarda plasebo ve interferon beta-1a ile karşılaştırıldığında artmıştır ama toplumsal veriler ile benzer bulunmuştur ve en sık meme kanseri görülmüştür [102], [103]. Hastalardan tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, akciğer grafisi, HbsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, VZV IgG, VZV IgM, serum IgG, serum IgA ve serum IgM düzeyleri istenmelidir. Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalara hepatit B reaktivasyonu riski olması nedeni profilaksi başlanması ve B hücre azaltıcı tedavilerde ilaç kesilmesinden sonra 12 ay daha devamı önerilmektedir [104]. Anti Hbs veya VZV IgG negatif olan hastalarda tedaviden en az 6 hafta öncesi aşılama ile

immünizasyon yapılmalıdır. Okrelizumab tedavisi altında olan hastalarda son dozdan sonra B hücre repopülasyonu olana kadar canlı atenüre ya da canlı aşılardan uygulanmamalıdır [101].

### **Alemtuzumab**

Alemtuzumab monositler ve T ve B lenfositler üzerine bulunan hücre yüzey antijeni CD52'ye karşı monoklonal antikordur. Doz rejimi 1 haftada 12 mg dozundan 5 defa intravenöz infüzyon ve 1. yılda ek 3 infüzyon şeklindedir. Hastalık kontrolüne göre ek doz verilebilmektedir.

İki adet faz 3 çalışması mevcuttur [105], [106]. İlk çalışmada daha önce tedavi almamış hastalar ile yapılmış olup interferon beta-1a 44 µg haftada 3 defa subkutan ile karşılaştırılmıştır. İnterferon ile karşılaştırıldığında yıllık atak oranında %55 azalma görülmüş, özürülük progresyonları açısından fark saptanmamıştır [105]. Diğer faz 3 çalışmasında glatiramer asetat ya da interferon tedavisi altında en az bir atağı olan hastalar alınmış olup interferon beta-1a 44 µg, 12 mg alemtuzumab ve 24 mg alemtuzumab şeklinde randomize edilmişlerdir. Hasta alımı yavaşlığı ve artmış yan etki profili nedeniyle nedeniyle 24 mg alemtuzumab kolu erken sonlandırılmıştır. İnterferon ile karşılaştırıldığında yıllık atak oranında %49 azalma, özürülük progresyonunda %42 azalma görülmüştür [106]. KİS ve PPMS hastalarında çalışması bulunmamakta, SPMS hastalarında etkinliği gösterilememiştir [79].

En sık görülen yan etkisi infüzyon ilişkili reaksiyonlardır ve her infüzyonda %50-%90 arasında görülmüştür [107]. Enfeksiyon riskini artırmaktadır, en sık nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, herpes enfeksiyonları görülmüştür [107]. Oral asiklovir profilaksisi infüzyon döneminde ve sonraki 28 gün boyunca önerilmektedir [105]. Tedavi öncesi VZV IgG negatif olanlara aşılama önerilir. Alemtuzumab tedavisi boyunca canlı veya canlı atenüe aşı yapılmamalıdır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, serum kreatinin düzeyi, tiroit fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili yapılmalı ve tedavi sonrası da düzenli tekrarlanmalıdır [105]. Tedavi sonrasında sistemik otoimmünitede artış sonucu tiroit hastalıkları, idiyopatik trombositopenik purpura, anti-glomerüler bazal membran hastalığı (goodpasture sendromu) görülebilmektedir [106], [108].

### **Kladribin**

Kladribin sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Pürin halkasında klor atomu bulundurması nedeni enzimatik yıkılmaya karşı dirençlidir ve bu nedenle hem proliferen olan hem de istirahatte olan lenfositlerde uzun süre sitotoksik etkide bulunur [109]. Pürin analogu olarak intrasellüler fosforilasyonla aktif metabolitine dönüşür ve etkisini DNA sentezinde gösterir ve en fazla etki gösterdiği hücreler CD4+ ve CD8+ T lenfositleri ve daha az olarak CD19+ B lenfositleridir [110]. 1 ay arayla 3,5 mg/kg dozunda, toplam dozu 5 güne bölünerek verilir ve 1 yıl sonra aynı kür tekrarlanır.

RRMS hastalarında yapılan faz 3 çalışmasında 5,25 mg/kg, 3,5 mg/kg ve plasebo karşılaştırması şeklinde yapılmıştır. 3,5 mg/kg dozunda yıllık atak oranında %57, 5,25 mg/kg dozunda ise %54 azalma görülmüştür. Özürülük progresyonunda sırasıyla %33 ve %31 azalma görülmüştür. Kontrast tutan lezyon ve yeni T2 hiperintens lezyon sayısında iki dozda da azalma görülmüştür. Çalışma sonucunda kladribinin farklı dozları arasında benzer etkinlik mevcuttur ve yan etki oranı 3,5 mg/kg dozunda daha düşük görülmüştür [110]. 2005 McDonald kriterlerine göre

KİS hastalarında yapılan faz 3 çalışmasında 5,25 mg/kg, 3,5 mg/kg ve plasebo karşılaştırılmıştır [111]. Her iki dozda da klinik kesin MS'e dönüşümde plaseboya göre sırasıyla %62 ve %67 risk azalması görülmüştür [111]. Progresif MS çalışmalarında etkinlik açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur [112],[113].

Yan etkileri arasında baş ağrısı, nazofarenjit, lenfositopeni, lökopeni, trombositopeni, lenfopeni yer alır [110]. Herpes zoster enfeksiyonları, latent tüberkülozun aktive olması ve malign tümörler görülebilmektedir [109]. Aşılama kladribin uygulamasından en a 4-6 hafta öncesine kadar yapılmalıdır ve lenfopeni döneminde canlı veya canlı atenüe aşı yapılmamalıdır ve tedavi süresinde kontrasepsiyon uygulanmalı ve emzirme olmamalıdır [111].

### **2.1.7.2.3 3. Basamak Tedaviler**

Mitoksantron, hematopoetik kemik iliği transplantasyonu ve siklofosfamid 3. basamak tedaviler arasında yer almaktadır.

#### **Mitoksantron**

Mitoksantron antrakinon grubu bir antineoplastik ajandır. DNA interkalasyonu ile DNA hasarı oluşturur ve topoizomeraz II inhibisyonu sonucu onarımı inhibe eder. 12 mg/m<sup>2</sup> dozunda 3 ay arayla verilir ve tedavi maksimum kümülatif doz 140 mg/m<sup>2</sup> olana kadar tedavi sürdürülebilmektedir [114]. SPMS ve agresif RRMS'te kullanılabilir [115]. Akut lösemi, kardiyotoksisite, kolon kanseri gibi yan etkileri nedenli nadir tercih edilen bir ajandır [114].

#### **Otolog hematopoietik kemik iliği transplantasyonu**

Otolog hematopoetik kemik iliği transplantı 20 yıldan uzun bir süredir MS tedavisinde kullanılmaktadır [116]. Olumlu sonuçlar sonrasında yapılan faz 3 çalışmasında dönemin mevcut İMT'leri ile karşılaştırılmıştır ve otolog KİT'in hastalık progresyonunu yavaşlattığı ve özürllükte düzelme sağladığı görülmüştür [117]. Günümüzde çoklu ilaç rejimlerine rağmen yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda bir seçenek olmaya devam etmektedir [118].

### **2.1.7.3 Semptomatik tedaviler**

MS hastalarında ilerleyen progresyon ve artan özürllük nedenli çeşitli şikayetler gelişebilmektedir. Kognitif disfonksiyon, yorgunluk, psikiyatrik problemler, yürüme bozuklukları, mesane ve barsak problemleri, spastisite, tremor, paroksizmal semptomlar, seksüel disfonksiyon ve daha nadir olarak epileptik nöbetler günlük yaşam aktivitelerini bozmakta ve hastalığı komplike eden etmenler arasında yer almaktadır [119]. Bu semptomların tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılabilir (Tablo 2-11).

**Tablo 2-11:** Multipl skleroz hastalarında kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik semptomatik tedavi seçenekleri [120]

	Farmakolojik Tedaviler	Non-farmakolojik tedaviler
Spastisite	<p>- Jeneralize spastisite:</p> <p>1. basamak: baklofen, tizanidin, gabapentin</p> <p>2. basamak: dantrolen, diazepam, klonazepam</p> <p>3. basamak: cannabidiol/tetrahidrocannabinol</p> <p>4. basamak: baklofen pompası, fenol enjeksiyonları</p> <p>- Fokal spastisite:</p> <p>Botulinum toksin enjeksiyonu, fenol enjeksiyonu</p>	<p>Egzersiz</p> <p>Fizyoterapi</p> <p>Hidroterapi</p>
Yorgunluk	Amantadin, modafinil ve fampiridin (MS hastalarında yorgunluk için onaylı değildir)	<p>Egzersiz</p> <p>Kognitif davranışsal terapi</p> <p>Mesleki terapi</p>
Bozulmuş ambulasyon	Fampiridin	<p>Egzersiz</p> <p>Fizyoterapi</p>
Ataksi ve tremor	Propranolol, klonazepam, levetirasetam, izoniazid 2 (yan etkileri nedeniyle limitli kullanım), botulinum toksin enjeksiyonu (fokal ekstremitte tremoru olduğunda)	<p>Fizyoterapi</p> <p>Seçilmiş hastalarda operasyon</p>
Mesane disfonksiyonu	Overaktif mesane: oksibutin, tolterodin, solifenasin, desmopressin sprey (noktüride), intravezikal ve sfinker botulinum toksin	<p>Tibial sinir stimülasyonu ve sakral nöromodülasyon (botulinum toksin A'ya tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlarda),</p> <p>Temiz aralıklı kataterizasyon,</p>

	enjeksiyonları, kanabinoidler, mirabegron, intravezikal kapsaisin	Suprapubik katater, Cerrahi girişim (konservatif yöntemler etkisiz kaldığında)
Seksüel disfonksiyon	1. basamak: sildenafil 2. basamak: intraüretral alprostadil	Kognitif davranışsal terapi (altta yatan depresyon olduğu durumda), Pelvik taban fizyoterapisi, Transkütanöz tibial sinir stimülasyonu (kadın cinsiyetteki seksüel disfonksiyonda)
Barsak disfonksiyonu	Konstipasyon: laksatifler, rektal stimulanlar (fitil ve lavman), transanal irrigasyon	Konstipasyon: Fizyoterapi, egzersiz, abdominal masaj İnkontinans: Pelvik taban fizyoterapisi, lavman ya da rektal irrigasyon (fokal impaksiyonda), cerrahi (sfinkteroplasti, sakral sinir stimülasyonu, tibial sinir stimülasyonu, enjektabl bulking ajanlar, endoskopik ısı tedavisi, yapay sfinkter, kolostomi)
Depresyon ve emosyonel labilite	Antidepresan ajanlar (SSRI veya SNRI), emosyonel labilite için amitriptilin, psödobulber semptomlar için deksmetorfan ve kinidin	Kognitif davranışsal terapi (depresyon için) Elektokonvülsif terepi (depresyon için)
Kognitif bozulma	Donepezil, memantin (randomize çalışmaları yok)	Kognitif rehabilitasyon, Mesleki terapi Davranışsal müdahale
Görsel problemler (osilopsi)	1. basamak: gabapentin 2. basamak: memantin	Yok
Ağrı	- Nöropatik ağrı	Fizyoterapi Cerrahi (trigeminal nevraljide)

	<p>1. basamak: amitriptilin, duloksetin, habapentin, pregabalin</p> <p>2. basamak: tramodol, kapsaisin krem (lokalize ağrıda)</p> <p>- Trigeminal nevralji</p> <p>1. basamak: karbamazepin, okskarbazepin,</p> <p>2. basamak: lamotrijin, gabapentin, pregabalin, baklofen</p> <p>- Muskuloskeletal ağrı</p> <p>NSAİ, parasetamol, spastisitede baklofen</p>	
--	--	--

SSRI: selektif serotonin reuptake inhibitörü, SNRI: serotonin-norepinefrin reuptake inhibitörü

## 2.2 Multipl Sklerozda Biyobelirteçler

Biyobelirteç tanım olarak objektif olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen normal biyolojik ya da patolojik süreci veya terapötik müdahaleye farmakolojik yanıtı gösterebilen bir karakteristiktir [121]. MS hastalığı için ideal biyobelirteç net ve güvenilir olmalı, hasta ve sağlıklı popülasyon arasında fark göstermelidir. Kolay ulaşılabilir ve ucuz laboratuvar işlemleri ile ölçülebilmelidir. Hastalık patogeneziyle alakalı olmalı, klinik hastalık aktivitesi ve özürülük progresyonu ile korele olmalıdır. İdeal olarak hastalık aktivitesinin tayininde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır [122]. İnflamasyon biyobelirteçleri tedaviye cevap veren hastalarda hızla normalize olmalı, tedavi cevabı olmayan hastalarda ise normal dışı kalmalıdır [122].

Yapılan çalışmalardaki biyobelirteçler 7 kategoriye ayrılmıştır [2];

(i) İmmün sistem değişimini gösteren biyobelirteçler:

- (a) Sitokinler ve reseptörleri
- (b) Kemokinler ve reseptörleri
- (c) Antikorlar
- (d) Kompleman ilişkili biyo belirteçler
- (e) Adezyon molekülleri
- (f) Antijen işleme ve prezentasyonunu gösteren biyobelirteçler
- (g) Diğer aktivasyon belirteçleri

- (h) Hücre siklusu ve apoptoz ilişkili biyobelirteçler
  - (i) İmmün aracılı nöroproteksiyonu gösteren belirteçler
  - (j) Hücresele alt popülasyonlardaki değişim
  - (k) İmmünolojik reaktivitenin değerlendirilmesi için fonksiyonel analizler
- (ii) Kan beyin bariyeri (KBB) bozulmasını gösteren biyobelirteçler
  - (iii) Demiyelinizasyon biyobelirteçleri
  - (iv) Oksidatif stres ve eksitotoksisite biyobelirteçleri
  - (v) Aksonal/nöronal hasar biyobelirteçleri
  - (vi) Gliozis biyobelirteçleri
  - (vii) Remiyelinizasyon ve onarım biyobelirteçleri

### **2.2.1 Mevcut Biyobelirteçler**

Günümüzde tanı ve tedavi takibinde kullandığımız biyobelirteçler BOS'ta OKB varlığı ve IgG indeksi, MRG ve serum JCV antikor titresidir.

#### **2.2.1.1 BOS'ta oligoklonal bant ve IgG indeksi**

MS hastalarının beyin omurilik sıvılarında immünglobülinlerin varlığı ilk 1957'de gösterilmiştir [52]. MS hastalarında %90 sensitivitesi gösterilmiştir ve 1983 yılında tanı kriterlerine giren ilk diyagnostik biyobelirteçtir [43], [3]. Günümüzde MS tanısı için BOS'ta OKB ve IgG indeksi bakılması zorunlu değildir fakat ayırıcı tanıda yerini korumaktadır [48], [52].

#### **2.2.1.2 Manyetik rezonans görüntüleme**

MS tanısında 1988 yılından beri kullanılan MRG tanıda ve tedavi yanıtını takipte önemli bir yere sahiptir [49]. Yeni T2 hiperintens lezyon ve kontrast tutan lezyon varlığı aktif nöroinflamasyonu gösterirken, beyin ve spinal kord atrofi ise nörodejenerasyonu göstermektedir [28]. MS hastalarının takiplerinde rutin MRG kontrolü önerilmektedir [50]. MRG, PPMS ve SPMS tanısında da yardımcıdır. Yüksek teslali MR cihazları ve yeni MR teknikleri ile saptanabilen santral ven bulgusu, perilezyonal paramanyetik rim, kortikal plak varlığı, normal görünümlü ak ve gri madde değerlendirmeleri, volumetrik incelemeler MS araştırmalarında yer almaktadır. En az 4 adet paramanyetik rim gösteren lezyon ve subpial demiyelinizasyon özüllülük progresyonu tayini açısından önemli veriler vermektedir [123].

#### **2.2.1.3 John Cunningham virüs (JCV) antikor titres**

JCV polyomaviridae ailesinden nörotropik bir DNA virüsüdür. İmmünkompromize hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati tablosuna yol açmaktadır [124]. MS tedavisinde kullanılan natalizumab PML için risk faktörü olmakla birlikte fingolimod ve dimetil fumarat hastalarında da PML bildirilmiştir [74]. PML için bildirilen risk faktörleri JCV antikorlarının varlığı, 2 yıldan fazla natalizumab tedavisi ve daha önce immünsüpresan ajan kullanımınıdır. JCV antikor indeksi günümüzde PML risk değerlendirmesi için biyomarker olarak kullanılmaktadır [100].

**Tablo 2-12:** BOS'ta potansiyel biyo belirteçler ve patolojideki mekanizmayla ilişkisi [125]

MS patolojisindeki mekanizma	BOS'taki potansiyel biyomarkerlar
İnflamasyon, immün disfonksiyon	IL-2, IL-2R, IL-6 (+sIL-6R), IL-10, IL-12 (p70)/IL-23, IL-15, IFN-g, TNF-a, TNF-aR, TGF-b, Neopterin, soluble CD14, B hücre/monosit oranı, CXCL13, Osteopontin, İntratekal IgM OKB, sICAM-1 oranı, cICAM-3, sVCAM-1, sE-selektin, VLA-4, LFA-1, MMP-9
Demiyelinizasyon	MBP, MBP-LM, Anti-MBP, Anti-MOG, Anti-PL
Glial aktivasyon/disfonksiyon	S100b, GFAP
Aksonal hasar	Tau protein, NF (light and heavy), NSE, NAA, 14-3-3

Kısaltmalar: cICAM, cellular intersellüler hücre adezyon molekülü; CNTF, silier nörotropik faktör; GFAP, glial fibriler asidik protein; IL, interleukin; IFN, interferon; LFA, lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen; MBP, myelin basic protein; MBP-LM, MBP like materyal; MMP, matriksmetalloproteinaz; MOG, miyelin oligodendrosit glikoprotein; NAA, N-asetil aspartat; N-CAM, nöronal hücre adezyon molekülü; NF, nörofilamanlar; NSE, nöron-spesifik enolaz; PLP, proteolipid protein; sICAM, soluble intersellüler adezyon molekülü; sVCAM, soluble vascular hücre adezyon molekülü; TNF, tümör nekroz faktör; TGF, transforming growth faktör; VLA, very late activation antigen.

## 2.2.2 Potansiyel biyomarkerlar

Günümüzde nöroinflamasyon, demiyelinasyon, mikroglia aktivasyonu, aksonal hasar ve nörodejenerasyon için araştırılmakta olan potansiyel biyomarkerlar mevcuttur (Tablo2-12).

### 2.2.2.1 Nörofilament hafif zincir (NfL)

Nörofilamanlar nöronal aksonal iskeletin bir parçasıdır. Heteropolimerik yapıda ve yaklaşık 10 nm çapında olup intermediate filaman olarak sınıflandırılır. Nörofilamanların subunitleri ağırlıklarına göre 5 alt gruba ayrılmaktadır. Nörofilament ağır zincir 200 kDa, nörofilament orta zincir 150 kDa, nörofilament hafif zincir (NfL) 70 kDa,  $\alpha$ -interneksin 66 kDa ve periferin 57 kDa ağırlığa sahiptir. Nörofilamanların net fonksiyonu bilinmemekte fakat akson stabilitesi ve yüksek hızlı sinir iletisinden sorumlu oldukları düşünülmektedir [4].

Nöroaksonal hasar sonucu BOS ve kanda NfL düzeyi artmaktadır [126]. Farklı ölçüm yöntemleri mevcut olup BOS, serum ve plazma NfL düzeyleri immünblot, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), elektrokemilüminesans (ECL) ve SIMoA (single molecule array) yöntemleriyle ölçülebilmektedir [4].

NfL düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında RRMS, SPMS ve PPMS'te daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır [127]. Yüksek hastalık aktivitesi ve sık relapslar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Preseptomatik hastalarda yapılan çalışmalarda MS tanısı almadan önce de seviyeleri yüksek bulunmuştur [128]. Natalizumab ve fingolimod gibi immünmodülatör tedavi sonrası NfL düzeylerinde azalma görülmüştür [129], [130]. Ek olarak 1. basamak enjeksiyon tedavilerinden fingolimoda geçişte de NfL düzeylerinde düşme saptanmıştır [131].

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde uzun dönem özürülük progresyonu tayini ve hastalık aktivitesinin takibi açısından NfL değerli bir biyobelirteç adaydır. Mevcut çalışmalar sınırlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş olup daha büyük gruplara ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [132].

#### **2.2.2.2 Chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1)**

Chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1), diğer adıyla YKL-40 kitini bağlayan ama kitinaz aktivitesi olmayan glikosid hidrolaze 18 ailesinin bir üyesidir. Aktive makrofajlar, kondrositler, nötrofiller, vasküler düz kas hücreleri ve bazı tümör hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Bazı kanserlerde, romatoid artrit, osteoartrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve sarkoidoz gibi hastalıklarda düzeyi yüksek saptanabilmektedir ve bu yükseklik hastalık ciddiyetiyle korele bulunmuştur [133].

BOS'ta ELISA ile saptanan CHI3L1 düzeyleri astrosit ve özellikle mikroglia aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur [134], [135]. Yapılan çalışmalarda artmış CHI3L1 düzeyleri KİS hastalarında MS'e dönüşüm için prognostik biyomarker açısından değerli bulunmuştur. [133], [136]. Yapılan bir çalışmada CHI3L1 düzeylerinin optik nörit sonrası MS gelişimi ve uzun dönem kognitif bozukluk gelişimi ile korele olduğu görülmüştür [137]. CHI3L1 düzeyleri RRMS ve Progresif MS ayırımı amaçlı yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar mevcuttur [138].

### **2.3 Multipl Sklerozda Optik Koherens Tomografi**

Optik sinir 12 kranyal sinir çiftinden biridir. Diğer kranyal sinirlerin aksine embriyonik yaşamda direk diensefalonun uzantısından oluşur. Bu nedenle etrafını saran miyelin Schwann hücreleri yerine oligodendrotistler tarafından yapılmıştır ve meninkslerle sarıdır [139]. Optik sinir retinal gangliyon hücrelerinin aksonları ve glia hücrelerinden oluşur. Bu nedenle retina insan vücudunda direkt olarak görüntülenebilen tek SSS elemanıdır. Retinanın hücre anatomisi [140]:

- i. Fotoreseptör hücreler
  - Rod
  - Koni
  - Fotoreseptör retinal ganglion hücreleri (non-rod, non-cone)
- ii. Nöral hücreler
  - Bipolar hücreler
  - Ganglion hücreleri

- Horizontal hücreler
- Amakrin hücreler
- iii. Glial hücreler
  - Müller hücreleri
  - Astrositler
  - Mikroglia

Retinanın katmanları vitröz cisimden en yakından en uzağa doğru sıralaması [58]:

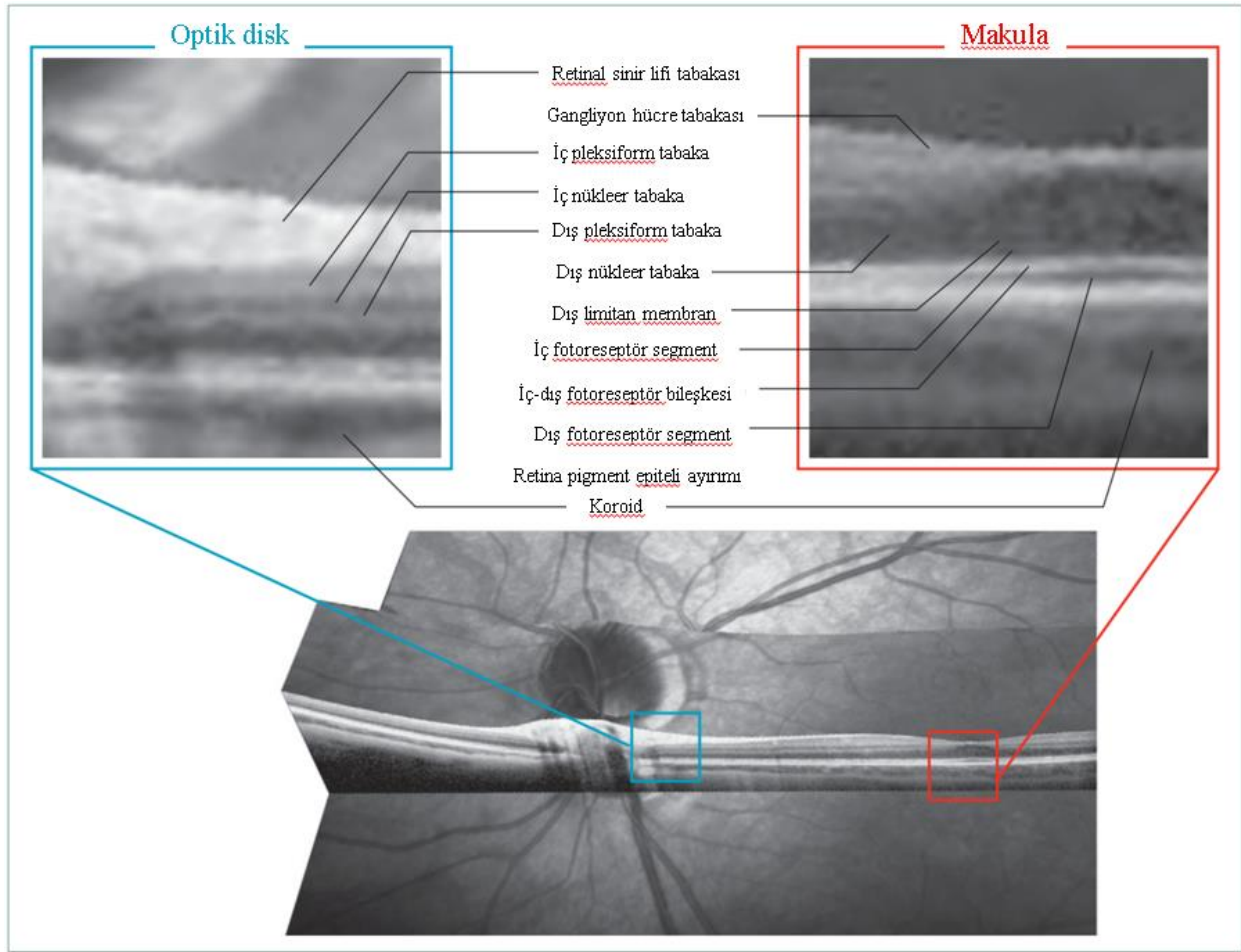
- i. İnternal limitan membran: Müller hücreleri tarafından oluşturulmuş bazal membran.
- ii. Sinir lifi tabakası: Ganglion hücre gövdelerinin aksonları bulunur.
- iii. Ganglion hücre tabakası: Aksonları optik sinir lifleri haline gelen ganglion hücrelerinin çekirdeklerini ve bazı amakrin hücrelerini içerir.
- iv. İç pleksiform tabaka: Bipolar hücre aksonları ile ganglion ve amakrin hücrelerinin dendritleri arasındaki sinapsı içerir.
- v. İç nükleer tabaka: Amakrin hücrelerinin, bipolar hücrelerin ve horizontal hücrelerin gövdeleri ve Müller hücreleri nükleuslarını içerir.
- vi. Dış pleksiform tabaka: Sırasıyla çubuk küre ve koni pedikülünde biten çubukların ve konilerin çıkıntıları. Bunlar, bipolar hücre dendritleri ve horizontal hücrelerle sinaps yapar.
- vii. Dış nükleer tabaka: Rod ve konilerin hücre gövdeleri.
- viii. Dış sınırlayıcı zar: fotoreseptörlerin iç segment kısımlarını hücre nükleuslarından ayıran tabaka.
- ix. İç segment / dış segment katmanı: Rod ve konilerin iç segmentleri ve dış segmentleri.
- x. Retina pigment epiteli: tek katmanlı küboidal epitel hücreleridir. Bu katman koroide en yakın olanıdır ve nöral retinanın beslenmesini ve desteklenmesini sağlar. Pigment tabakasındaki melanin, göz küresi boyunca ışığın yansımalarını engeller ve net görüş için önemlidir.

Bu katmanların görevi 4 ana işleme ayrılabilir; fotoresepsiyon, bipolar hücrelere transmisyon, fotoreseptörler ve gangliyon hücrelerine iletim, fotosensitif gangliyon hücreleri ve optik sinir boyunca iletim. Her sinaptik aşamada ayrıca yatay ve amakrin hücreler arasında lateral bağlantılar mevcuttur.

Optik koherens tomografi (OCT), retinanın hücresel düzeyde in vivo görüntülenmesine olanak veren bir yöntemdir. Retina aksonların direk görüntülenebildiği tek anatomik bölge olması nedeniyle MS’te tanıda ve takipte önemli bir yere sahiptir [141]. Günümüzde daha eski bir yöntem olan time-domain OCT yerini spectral-domain OCT (SD-OCT)’ye bırakmıştır. SD-OCT, <5µm olan çözünürlüğü ile retinal katmanların ayrımı, kalitatif ve kantitatif değerlendirmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 2.2). Bu katmanlar retinal sinir lifi tabakası (RNFL), gangliyon hücre tabakası (GCC), iç nükleer tabaka (INL) ve iç pleksiform tabaka (IPL). RNFL, alt tabakadaki gangliyon hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulan retinanın en iç tabakasıdır. Bu aksonlar optik diskte birleşerek optik siniri oluşturur ve lamina cribrosadan geçerek miyelinize olarak gözden ayrılır [142].

MS optik sinirleri hem klinik olarak optik nörit ile hem de subklinik olarak optik sinir aksonlarının retrograd aksonal dejenrasyonu ile etkiler ve OCT tarafından saptanabilen RNFL ve GCL atrofisine neden olur [142]. MS hastalarında yapılan çalışmalarda optik nörit (ON) geçiren hastalarda peripapiller RNFL (pRNFL) ve GCL'nin sağlıklı kontroller ve optik nörit geçirmeyen MS hastalarıyla karşılaştırıldığında daha ince olduğu görülmüştür [143]. ON geçirmeyen gözlerde de hastalık progresyonuyla korele pRNFL ve maküler GCC ve IPL tabaka kalınlıkları toplamı (GCIPL) kalınlığı özürülük düzeyi ile korele bulunmuştur [6], [144]. INL kalınlık artışı ise SSS nöroinflamasyonu ile ilişkili bulunmuş olup İMT sonrası normalize olduğu saptanmıştır [145].

**Şekil 2.2** Optik koherens tomografi ile görüntülenen normal gözdeki retina katmanları [141]



MS hastalarında tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olan OCT hastalık aktivasyonu ve progresyonu takibinde önemli veriler vermektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmamıza Şubat 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran, 2017 McDonald tanı kriterlerine göre KİS ve RRMS tanısı almış ve çalışmaya katılmak için onam veren ve steroid öncesi OCT çekimleri bulunan 37 hasta alındı, 4 hasta MS dışı tanı olasılığı, OCT çekimlerindeki uyumsuzluk ve ek nörolojik hastalıklar nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 33 hasta başvuru analize dahil edildi.

33 hastanın 22'sinde 6. Ay OCT takipleri mevcuttu, bu hastalar OCT longitudinal analizlerine dahil edildi

Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Ek nörolojik, otoimmün ve nörodejeneratif hastalığı olmamak
- Malignitesi olmaması, kronik enfeksiyöz hastalığı olmaması ve göz enfeksiyonu geçirmemesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Yapılandırılmış bir form aracılığı ile hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı, atak tipi (beyin sapı, duysal, piramidal, optik nörit, spinal, serebellar), varsa eşlik eden diğer hastalıklar, sigara öyküsü, hastalığına yönelik kullandığı ilaçlar, EDSS skorları, tanı zamanında olan D vitamin düzeyleri kaydedildi. Optik nörit geçiren hastalar akut veya kronik optik nörit olarak ayrıldı.

Tüm hastaların daha önce çekilmiş ve görüntüleme sisteminde kayıtlı bulunan kranial ve spinal görüntüleme bulguları iki ayrı hekim tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede T2 lezyon yükü, lezyon dağılımı (supratentorial, infratentorial, spinal), kontrastlanma paterni kaydedildi.

Başvuru zamanında gerçekleştirilmiş olan OCT çekimleri lomber ponksiyon ile aynı gün yapılan ve değerlendirme öncesi steroid uygulaması yapılmayan hastalar çalışmaya alındı.

Yapılmış olan beyin omurilik sıvısı incelemesinde BOS protein düzeyi, oligoklonal bant varlığı ve tipi, IgG indeksi kaydedildi. Beyin omurilik sıvısından nörofilament light chain ve IL-13 düzeyi tespiti için rutin olarak uygulanan lomber ponksiyon sırasında polipropiilen tüplere atravmatik olarak steril şartlar altında alınan örnekler kullanıldı. +4°C'de 10 dk süre ile 1200 G'de santrifüj edildi ve alikotlama yapılarak -80°C derecede çalışılana kadar saklandı. NfL ve IL-13 kitleriyle (Elab Science) direktiflere uygun olarak çalışıldı.

Her hastanın OCT incelemesi her iki göze de aynı spectral-domain OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; Heidelberg eye explorer software, version 6.16.6.0) ile pupil dilatasyonu yapılmadan karanlık bir odada çekildi. Optik sinir başını merkeze alan (automatic real-time ART 100) 3.4 mm çaplı tarama (12°) yapıldı. Görüntü işlenmesi semi-otomatize olarak gerçekleştirildi ve manuel düzeltmeler yapıldı. Makula OCT her hastaya posterior pole asimetri

analizindeki protokol kullanılarak çekildi ve cihazın mevcut yazılımıyla otomatik olarak segmente edildi (Eye Explorer version 6.16.2) ve manüel düzeltmeler yapıldı.

Geliş zamanı ve 6. Ay kontrol çekimi sistemimizde mevcut olan her hastanın peripapiller retinal sinir lifi tabakaları (pRNFL), global ortalama, nazal (nRNFL), temporal (tRNFL), superior (sRNFL) ve inferior (iRNFL) kadrantlar ayrı ayrı kaydedildi. Makula OCT’de santral maküler kalınlık (CMT), fovea centralis kalınlığını veren minimum santral maküler kalınlık (CMTmin), maküler sinir lifi tabakası volümü (tvNFL), ganglion hücre tabakası (tvGCC) ile iç pleksiform tabaka volüm (tvIPL) ile GCC ve IPL volüm toplamları (tvGCIPL) ve iç nükleer tabaka volümleri (tvINL) hesaplanarak kaydedildi. Tüm çekimler kalite açısından OSCAR-IB kriterleri baz alınarak değerlendirildi.

Multipl Skleroz hastalarında, atak tipi, atak sıklığı, EDSS skorları, D vitamini düzeyi, manyetik rezonans görüntüleme, optik koherens tomografi verileri ve BOS bulguları ile nörofilaman hafif zincir ve IL-13 düzeylerinin arasındaki ilişkinin varlığı değerlendirildi.

### **3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği**

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi 06.10.20 tarihli etik kurulundan 17/335 numaralı karar ile onay alındı. Çalışmaya katılacak her hastadan çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alındı. Merkezimizde onam alınarak depolanmış mevcut BOS örneklerinde biyobelirteç çalışması için Bilimsel Araştırma Proje Biriminden 20210218 numaralı onayla bütçe oluşturulmuştur.

## **4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Retrospektif olarak toplanan veriler, öncelikle Microsoft Excel programında toplanıp daha sonra IBM SPSS statistics 27.0 programı ile analiz edildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

## 5. BULGULAR

### 5.1 Demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Çalışmaya 33 hasta (25 kadın, 8 erkek) alındı. Hastaların 7'si klinik izole sendrom (%10,6), 25'i RRMS (%87,9) ve 1 hasta PPMS (%1,5) tanısı aldı. Hastaların yaş ortalaması  $30,8 \pm 8,9$  olarak saptandı.

**Tablo 5-1:** Hastaların demografik bilgileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss./n-%
Yaş	19.0 - 52.0	29.0	30.8 ± 8.9
Cinsiyet	Erkek		8 24.2%
	Kadın		25 75.8%
Ek Hastalık	Yok		28 91%
	Tiroid Hastalığı		5 7,5%
	Renk körü		1 1.5%
Tanı	KİS		7 10.6%
	RRMS		25 37.9%
	PPMS		1 1.5%
Semptom başlangıcı ile Lomber ponksiyon arasındaki gün	7.0 - 720.0	31.5	79.6 ± 134.8

**Tablo 5-2.1.7.2.32:** Hastaların kullandığı ilaçlar, lezyon dağılımı, atak tipi ve laboratuvar bulguları

	Min-Mak	Medyan	n	Ort.± ss.	%
OKB	Patern 1		7		21.9%
	Patern 2		25		78.1%
İlk Atak Bulguları	Duysal		9		27.3%
	Motor		1		3.0%
	Beyin Sapı		4		12.1%
	Miyelit		11		33.3%
LP Sonrası Steroid Tedavisi	Optik Nörit		7		21.2%
	Verilmedi		6		18.2%
	Verildi		27		81.8%
Tanı	Yok		10		30.3%
Sonrası	Glatiramer asetat		8		24.2%
Başlanan	İnterferon beta -1a		4		12.1%
Tedavi	Dimetil fumarat		10		30.3%

	Okrelizumab		1	3.0%
Tedavi	Yok		9	27.3%
Basamağı	1.Basamak		22	66.7%
	2.Basamak		1	3.0%
Supratentorial T2			29	43.9%
İnfratentorial T2			15	22.7%
Spinal T2			23	34.8%
Supratentorial Gd+			15	22.7%
İnfratentorial Gd+			4	6.1%
Spinal Gd+			11	16.7%
Yeni Supratentorial T2			7	10.6%
Yeni İnfratentorial T2			3	4.5%
Yeni Spinal T2			1	1.5%
Yeni Supratentorial Gd+			5	7.6%
Yeni Spinal Gd+			1	1.5%
Semptom başlangıcı ile Lomber ponksiyon arasındaki gün		7.0-720.0	31.5	79.6 ± 134.8
Takipte	Var		15	45.4%
Yeni Atak	Yok		18	54.6%

**Tablo 5-3:** Hastaların laboratuvar ve OCT bulguları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss.
IgG index	0.41 - 1.55	0.67	0.77 ± 0.32
Vizyon	0.15 - 1.00	1.00	0.92 ± 0.20
Geliş EDSS	1.00 - 7.00	2.50	2.63 ± 1.27
NfL (pg/ml)	17.48 - 62.85	22.67	26.59 ± 11.85
IL-13 (pg/ml)	1.66 - 222.16	24.15	50.59 ± 61.38
D-vit (ng/ml)	3.00 - 80.60	10.90	18.41 ± 16.58
CMT (µm)	206.0 - 306.0	254.5	258.0 ± 23.6
CMT min (µm)	182.0 - 263.0	211.0	212.3 ± 16.8
pRNFL(µm)	56.0 - 118.0	98.0	98.0 ± 11.9
nRNFL (µm)	36.0 - 108.0	71.5	74.0 ± 16.4
tRNFL (µm)	37.0 - 90.0	67.5	69.1 ± 11.1
sRNFL (µm)	88.0 - 158.0	123.5	122.4 ± 16.9
iRNFL (µm)	62.0 - 181.0	128.0	126.7 ± 18.5
tvINL (mm <sup>3</sup> )	0.84 - 1.12	1.01	1.00 ± 0.07
tvNFL (mm <sup>3</sup> )	0.57 - 1.16	0.87	0.86 ± 0.10
tvGCC (mm <sup>3</sup> )	0.70 - 1.29	1.12	1.10 ± 0.11
tvIPL (mm <sup>3</sup> )	0.61 - 1.04	0.92	0.90 ± 0.08
tvGCIPL (mm <sup>3</sup> )	1.10 - 2.33	2.03	1.94 ± 0.39

Semptom başlangıcı ile Lomber ponksiyon arasındaki gün ile NfL değerleri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon görülmüş olup IL-13 ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5-4).

**Tablo 5-4:** Lomber ponksiyon öncesi semptom süresi ve BOS NfL ve IL-13 düzeyleri arasındaki ilişki

	NfL pg/ml		IL-13 pg/ml	
	r	p	r	p
LP'den Önce Semptom Günü	-0.271	<b>0.031</b>	-0.186	0.141

Spearman Korelasyon

## 5.2 Longitudinal takip bulguları

3. ay EDSS değeri ilk ölçüme anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. 6. ay EDSS değeri ilk ölçüme anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir (Tablo 5-5).

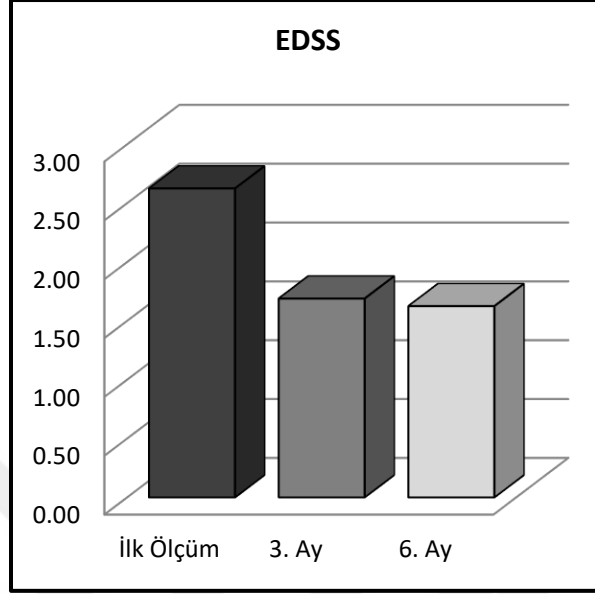
OCT değerlendirmelerinde 6. ay CMT değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. 6. ay CMT min değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir (Tablo 5-5).

**Tablo 5-5:** EDSS, santral maküler kalınlık (CMT) ve minimum santral maküler kalınlık (CMTmin) takipleri

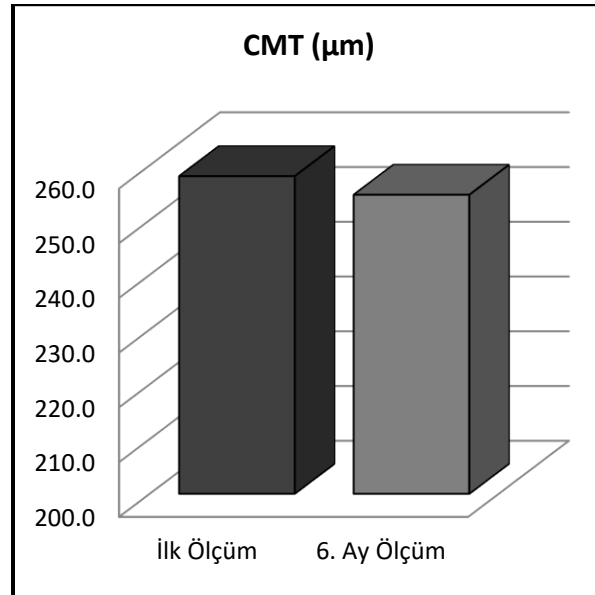
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p
<b>EDSS</b>				
İlk Ölçüm	1.00 - 7.00	2.50	2.63 ± 1.27	
İkinci Ölçüm	1.00 - 4.50	2.00	1.69 ± 0.75	<b>0.000</b> <sup>w</sup>
Üçüncü Ölçüm	1.00 - 4.50	1.50	1.63 ± 0.79	<b>0.000</b> <sup>w</sup>
<b>CMT (µm)</b>				
İlk Ölçüm	206.0 - 306.0	254.5	258.0 ± 23.6	
İkinci Ölçüm	205.0 - 308.0	251.0	254.6 ± 21.8	0.687 <sup>E</sup>
<b>CMT min (µm)</b>				
İlk Ölçüm	182.0 - 263.0	211.0	212.3 ± 16.8	
İkinci Ölçüm	182.0 - 264.0	214.5	212.7 ± 16.6	0.066 <sup>E</sup>

<sup>E</sup> Eşleştirilmiş örneklem t test / <sup>w</sup> Wilcoxon test

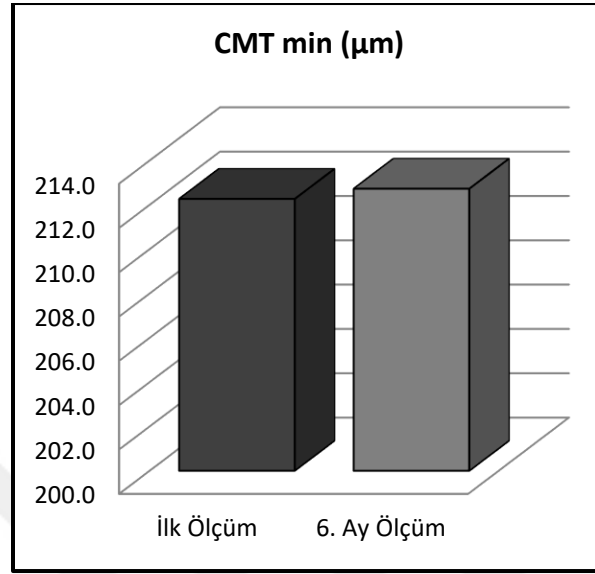
**Grafik 5-1: EDSS takipleri**



**Grafik 5-2: Santral maküler kalınlık (CMT) takipleri**



**Grafik 5-3:** Minimal santral maküler kalınlık takipleri



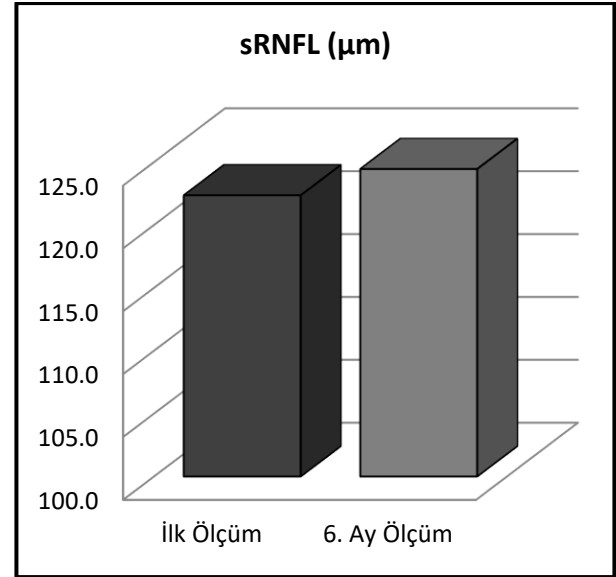
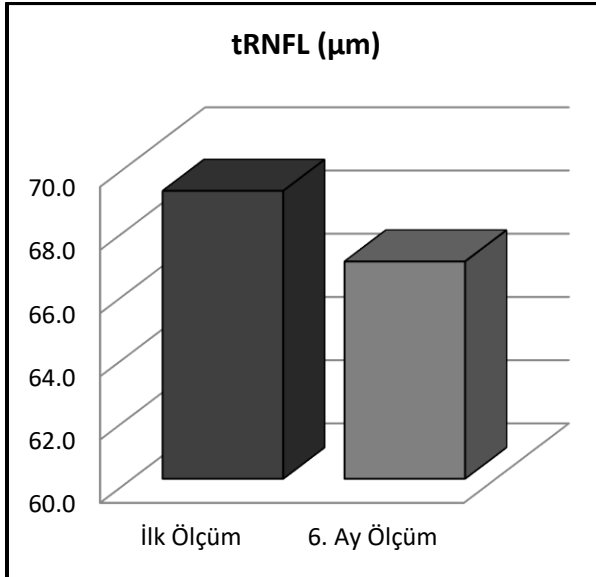
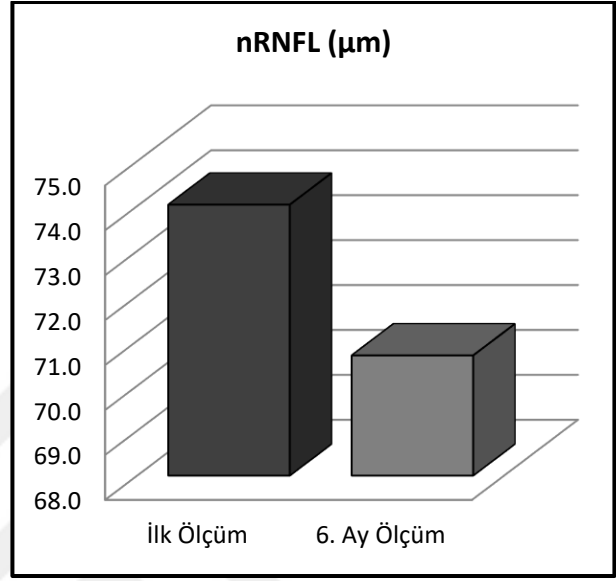
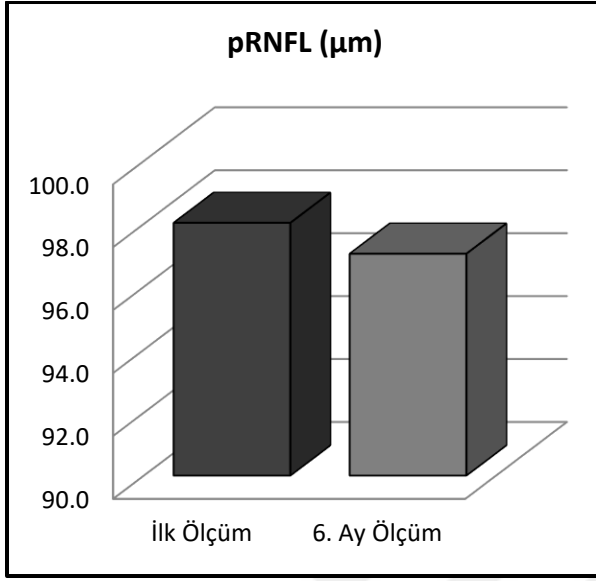
6. ay pRNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. 6. ay nRNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. 6. ay tRNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. 6. ay sRNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. 6. ay iRNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir (Tablo 5-6).

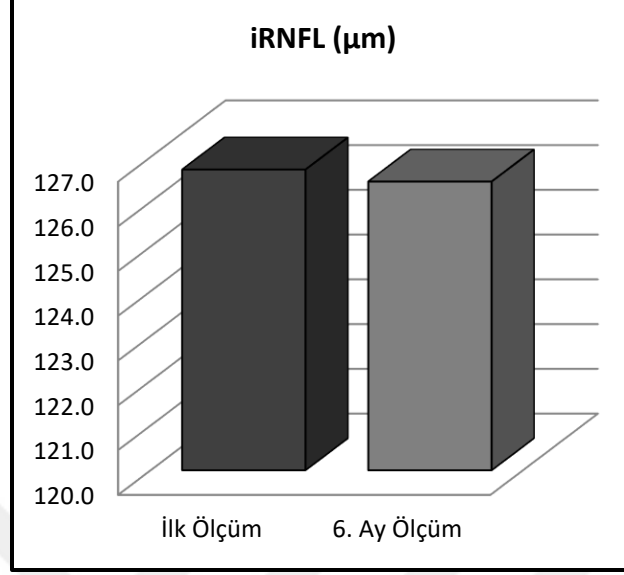
**Tablo 5-6:** Peripapiller, nazal, temporal, superior ve inferior retinal sinir lifi tabakası kalınlıkları takipleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p
<b><i>pRNFL (µm)</i></b>				
İlk Ölçüm	56.0 - 118.0	98.0	98.0 ± 11.9	0.213 <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	65.0 - 119.0	97.5	97.1 ± 11.5	
<b><i>nRNFL (µm)</i></b>				
İlk Ölçüm	36.0 - 108.0	71.5	74.0 ± 16.4	<b>0.042<sup>w</sup></b>
İkinci Ölçüm	39.0 - 104.0	65.5	70.7 ± 16.3	
<b><i>tRNFL (µm)</i></b>				
İlk Ölçüm	37.0 - 90.0	67.5	69.1 ± 11.1	0.101 <sup>w</sup>
İkinci Ölçüm	51.0 - 89.0	63.0	66.9 ± 10.7	
<b><i>sRNFL (µm)</i></b>				
İlk Ölçüm	88.0 - 158.0	123.5	122.4 ± 16.9	0.692 <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	90.0 - 162.0	124.0	124.5 ± 19.1	
<b><i>iRNFL (µm)</i></b>				
İlk Ölçüm	62.0 - 181.0	128.0	126.7 ± 18.5	0.105 <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	81.0 - 162.0	125.0	126.5 ± 15.8	

<sup>E</sup> Eşleştirilmiş örneklem t test / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Grafik 5-4:** Retinal sinir lifi tabakası kalınlık takipleri





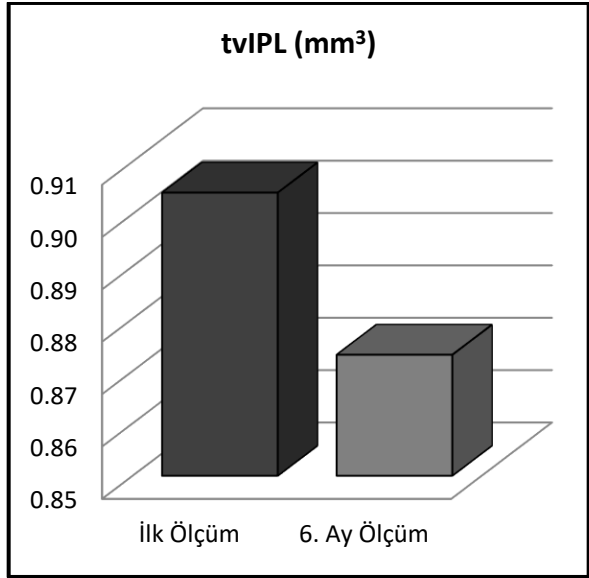
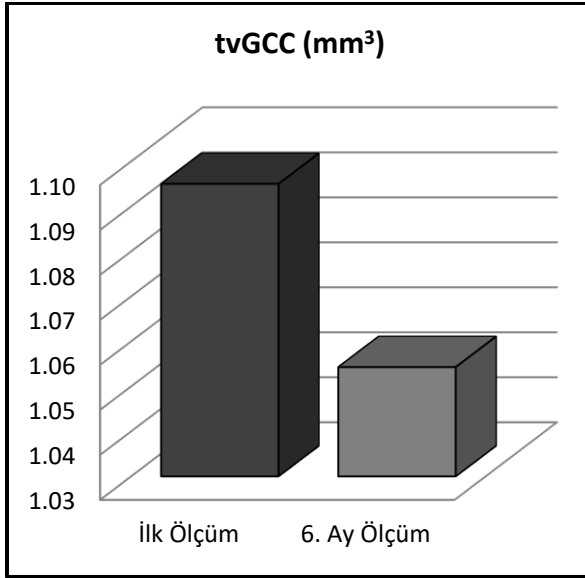
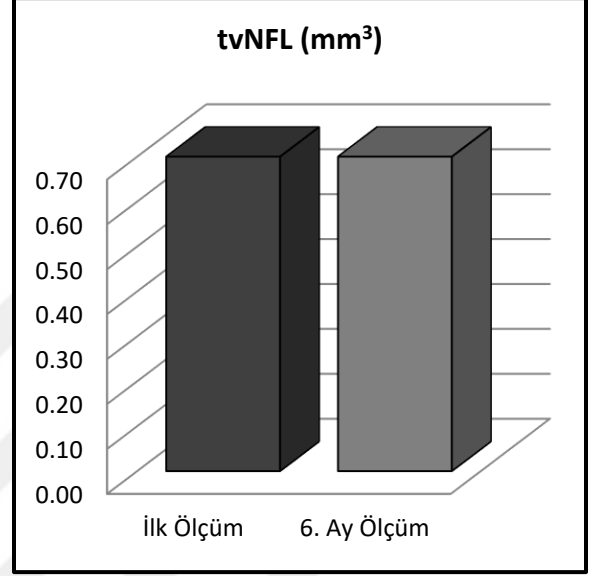
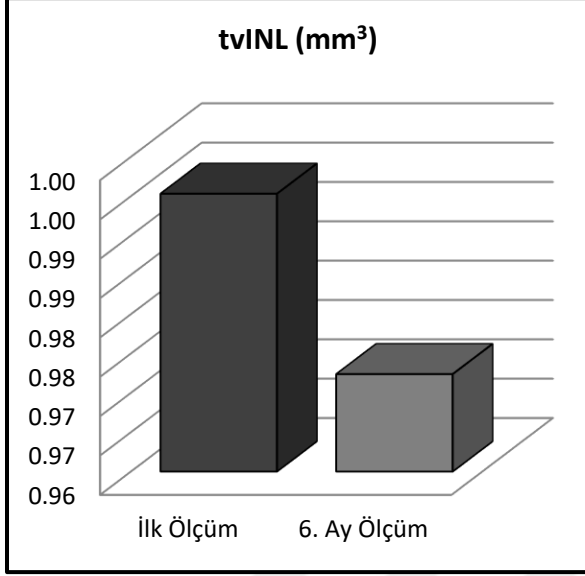
6. ay tvINL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. 6. ay tvNFL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. 6. ay tvGCC değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. 6. ay tvIPL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. 6. ay tvGCIPL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş gösterdiği saptanmıştır (Tablo 5-7).

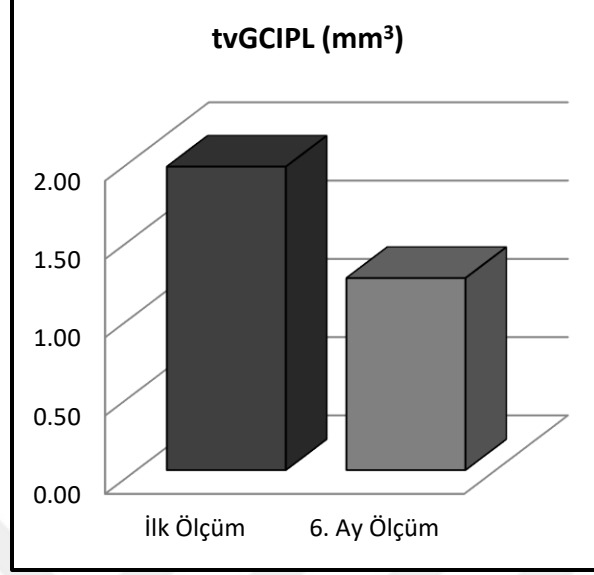
**Tablo 5-7: Maküler INL, NFL, GCL, IPL ve GCIPL volüm takipleri analizleri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	P
<b><i>tvINL (mm<sup>3</sup>)</i></b>				
İlk Ölçüm	0.84 - 1.12	1.01	1.00 ± 0.07	<b>0.008</b> <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	0.84 - 1.13	0.98	0.97 ± 0.07	
<b><i>tvNFL (mm<sup>3</sup>)</i></b>				
İlk Ölçüm	0.57 - 1.16	0.87	0.86 ± 0.10	0.759 <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	0.57 - 1.03	0.85	0.85 ± 0.11	
<b><i>tvGCC (mm<sup>3</sup>)</i></b>				
İlk Ölçüm	0.70 - 1.29	1.12	1.10 ± 0.11	<b>0.001</b> <sup>E</sup>
İkinci Ölçüm	0.72 - 1.24	1.06	1.05 ± 0.12	
<b><i>tvIPL (mm<sup>3</sup>)</i></b>				
İlk Ölçüm	0.61 - 1.04	0.92	0.90 ± 0.08	<b>0.000</b> <sup>w</sup>
İkinci Ölçüm	0.62 - 1.00	0.88	0.87 ± 0.09	
<b><i>tvGCIPL (mm<sup>3</sup>)</i></b>				
İlk Ölçüm	1.13 - 2.33	2.03	1.94 ± 0.39	<b>0.000</b> <sup>w</sup>
İkinci Ölçüm	1.10 - 2.22	1.79	1.23 ± 0.95	

<sup>E</sup> Eşleştirilmiş örneklem t test / <sup>w</sup> Wilcoxon test

**Grafik 5-5: Maküler INL, NFL, GCL, IPL ve GCIPL volüm takipleri**





Geliş EDSS ile CMT arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir. Geliş EDSS ile CMT min arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir. Geliş EDSS değeri ile pRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değerleri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 5-8)

NfL değeri ile tRNFL değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir. NfL değeri ile nRNFL değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. NFL değeri ile EDSS, CMT, CMT Min, pRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 5-8)

IL-13 değeri ile tRNFL ve tvNFL arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlendi. IL-13 değeri ile EDSS, CMT, CMT Min, pRNFL, nRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 5-8).

IgG indeksi ile EDSS, CMT, CMT Min, pRNFL, nRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo 5-8)

D vitamin değeri ile CMT değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon gözlendi. D vitamin değeri ile CMT min değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. D vitamin değeri ile tvNFL değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. D vitamin değeri ile EDSS, pRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 5-8)

**Tablo 5-8:** EDSS, NfL düzeyi, IL-13, IgG indeksi ve D vitamini ile OCT verileri korelasyon analizleri

		EDSS	NfL pg/ml	IL-13 pg/ml	IgG indeksi	D-vit ng/ml
EDSS	r		0.184	0.065	0.076	-0.209
	p		0.145	0.608	0.565	0.115
CMT ( $\mu\text{m}$ )	r	-0.336	0.134	0.203	0.191	0.339
	p	<b>0.008</b>	0.290	0.107	0.144	<b>0.011</b>
CMT min ( $\mu\text{m}$ )	r	-0.457	0.033	0.049	0.060	0.396
	p	<b>0.000</b>	0.798	0.700	0.647	<b>0.003</b>
pRNFL ( $\mu\text{m}$ )	r	-0.039	0.020	-0.172	0.114	0.010
	p	0.764	0.876	0.174	0.387	0.940
nRNFL ( $\mu\text{m}$ )	r	0.020	0.254	-0.065	-0.110	-0.100
	p	0.880	<b>0.043</b>	0.609	0.404	0.464
tRNFL ( $\mu\text{m}$ )	r	-0.147	-0.290	-0.454	0.012	0.125
	p	0.256	<b>0.020</b>	<b>0.000</b>	0.930	0.357
sRNFL ( $\mu\text{m}$ )	r	-0.057	0.107	-0.102	0.175	0.092
	p	0.662	0.401	0.424	0.181	0.500
iRNFL ( $\mu\text{m}$ )	r	0.011	-0.007	-0.067	0.155	0.021
	p	0.930	0.956	0.599	0.238	0.879
tvINL ( $\text{mm}^3$ )	r	-0.184	0.001	0.184	0.016	0.073
	p	0.152	0.992	0.146	0.905	0.591
tvNFL ( $\text{mm}^3$ )	r	-0.179	-0.138	-0.365	-0.025	0.344
	p	0.165	0.278	<b>0.003</b>	0.851	<b>0.009</b>
tvGCC ( $\text{mm}^3$ )	r	-0.066	0.139	-0.037	-0.027	0.238
	p	0.610	0.274	0.771	0.839	0.078
tvIPL ( $\text{mm}^3$ )	r	0.019	0.173	0.026	-0.027	0.172
	p	0.883	0.173	0.839	0.839	0.205
tvGCIPL ( $\text{mm}^3$ )	r	0.084	0.209	0.037	-0.083	0.220
	p	0.507	0.093	0.770	0.522	0.096

Spearman Korelasyon

ON (-) ve ON (+) olan gruplar arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, pRNFL nRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-9)

**Tablo 5-9: Optik nörit geçiren gözlere göre analizler**

	ON (-)		ON (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
EDSS	2.6 ± 1.3	2.5	2.8 ± 1.2	3.0	0.441 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	26.6 ± 11.7	22.4	26.8 ± 13.5	22.9	0.915 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	54.0 ± 64.4	24.1	31.7 ± 37.7	23.1	0.543 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	18.5 ± 17.6	10.1	17.9 ± 10.4	14.3	0.576 <sup>m</sup>
CMT (µm)	258.9 ± 22.6	255.5	253.5 ± 29.5	246.0	0.355 <sup>m</sup>
CMT min (µm)	212.9 ± 17.1	211.0	209.1 ± 15.7	212.0	0.732 <sup>m</sup>
pRNFL (µm)	98.5 ± 11.6	98.5	95.4 ± 13.8	95.0	0.442 <sup>m</sup>
nRNFL (µm)	74.8 ± 16.1	70.5	70.1 ± 17.9	72.5	0.482 <sup>m</sup>
tRNFL (µm)	69.2 ± 11.1	67.5	68.7 ± 11.6	70.0	0.970 <sup>m</sup>
sRNFL (µm)	123.6 ± 16.7	124.5	115.6 ± 17.0	112.5	0.116 <sup>m</sup>
iRNFL (µm)	126.7 ± 17.8	128.0	126.8 ± 22.8	126.5	0.875 <sup>m</sup>
tvINL (mm <sup>3</sup> )	0.99 ± 0.07	1.01	1.00 ± 0.07	1.01	0.941 <sup>m</sup>
tvNFL (mm <sup>3</sup> )	0.87 ± 0.10	0.88	0.81 ± 0.11	0.84	0.154 <sup>m</sup>
tvGCC (mm <sup>3</sup> )	1.10 ± 0.10	1.13	1.05 ± 0.16	1.08	0.222 <sup>m</sup>
tvIPL (mm <sup>3</sup> )	0.91 ± 0.07	0.92	0.87 ± 0.13	0.88	0.304 <sup>m</sup>
tvGCIPL (mm <sup>3</sup> )	1.94 ± 0.41	2.03	1.91 ± 0.29	1.96	0.410 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

Patern I ve patern II OKB olan hastalar arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, pRNFL, nRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-10)

**Tablo 5-10: Oligoklonal bant (OKB) tiplerine göre analizler**

	Patern I OKB		Patern II OKB		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
EDSS	2.6 ± 0.7	3.0	2.6 ± 1.4	2.3	0.585 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	23.3 ± 4.4	23.0	27.4 ± 13.3	22.1	0.974 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	88.6 ± 83.4	101.1	40.3 ± 51.3	19.7	0.229 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	16.1 ± 7.8	16.5	19.5 ± 18.5	11.1	0.873 <sup>m</sup>
CMT (µm)	258.4 ± 24.6	249.0	256.8 ± 23.4	256.0	0.637 <sup>m</sup>
CMT min (µm)	217.7 ± 19.1	211.0	210.4 ± 16.2	209.5	0.329 <sup>m</sup>
pRNFL (µm)	100.1 ± 8.9	98.5	97.8 ± 12.8	98.5	0.807 <sup>m</sup>
nRNFL (µm)	79.1 ± 11.9	77.5	72.7 ± 17.3	68.0	0.104 <sup>m</sup>
tRNFL (µm)	69.0 ± 8.6	67.0	69.5 ± 11.8	69.5	0.794 <sup>m</sup>
sRNFL (µm)	120.8 ± 8.2	120.5	123.1 ± 18.9	125.5	0.438 <sup>m</sup>
iRNFL (µm)	131.1 ± 16.6	128.0	125.9 ± 19.2	128.5	0.768 <sup>m</sup>

tvINL (mm <sup>3</sup> )	0.99 ± 0.05	0.98	0.99 ± 0.07	1.01	0.742 <sup>m</sup>
tvNFL (mm <sup>3</sup> )	0.89 ± 0.06	0.91	0.85 ± 0.11	0.87	0.180 <sup>m</sup>
tvGCC (mm <sup>3</sup> )	1.13 ± 0.07	1.14	1.08 ± 0.12	1.11	0.269 <sup>m</sup>
tvIPL (mm <sup>3</sup> )	0.92 ± 0.05	0.93	0.90 ± 0.09	0.90	0.308 <sup>m</sup>
tvGCIPL (mm <sup>3</sup> )	2.05 ± 0.12	2.07	1.90 ± 0.44	2.01	0.196 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

KİS ve RRMS grupları arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, pRNFL, nRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-11)

**Tablo 5-11:** Taniya göre analizler

	KİS		RRMS		P	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
EDSS	2.9 ± 0.6	3.0	2.5	1.4	2.0	0.055 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	21.9 ± 3.4	21.7	28.1	13.5	22.4	0.225 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	47.3 ± 63.2	9.6	52.4	63.3	25.2	0.252 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	20.6 ± 17.1	12.0	18.5	17.2	10.1	0.533 <sup>m</sup>
CMT (µm)	251.7 ± 24.1	249.5	261.7	21.4	259.0	0.154 <sup>m</sup>
CMT min (µm)	213.8 ± 20.3	208.5	212.5	15.0	214.0	0.720 <sup>m</sup>
pRNFL (µm)	97.4 ± 6.2	98.5	98.8	12.2	98.0	0.495 <sup>m</sup>
nRNFL (µm)	74.8 ± 12.7	72.5	73.9	16.8	70.5	0.773 <sup>m</sup>
tRNFL (µm)	70.8 ± 8.3	71.0	68.8	11.7	67.5	0.558 <sup>m</sup>
sRNFL (µm)	117.6 ± 9.8	119.0	124.5	17.3	125.0	0.088 <sup>m</sup>
iRNFL (µm)	126.9 ± 11.9	129.0	127.8	19.4	128.0	0.916 <sup>m</sup>
tvINL (mm <sup>3</sup> )	1.00 ± 0.07	0.98	1.00	0.06	1.01	0.895 <sup>m</sup>
tvNFL (mm <sup>3</sup> )	0.88 ± 0.06	0.87	0.86	0.11	0.88	0.540 <sup>m</sup>
tvGCC (mm <sup>3</sup> )	1.12 ± 0.08	1.13	1.10	0.11	1.12	0.624 <sup>m</sup>
tvIPL (mm <sup>3</sup> )	0.91 ± 0.06	0.93	0.91	0.08	0.91	0.944 <sup>m</sup>
tvGCIPL (mm <sup>3</sup> )	2.03 ± 0.13	2.04	1.92	0.44	2.01	0.539 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

Takipte yeni atak olan ve olmayan grup arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, nRNFL, gRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-12)

**Tablo 5-12:** Takipte yeni atak geçirmeye göre analizler

	Takipte Yeni Atak (-)		Takipte Yeni Atak (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
EDSS	2.5 ± 0.9	2.5	2.8 ± 1.6	2.5	0.891 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	26.2 ± 12.4	22.2	27.0 ± 11.4	23.1	0.354 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	41.4 ± 49.0	22.9	61.6 ± 72.9	24.1	0.440 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	23.4 ± 20.1	14.8	12.3 ± 7.3	9.6	0.029 <sup>m</sup>
CMT	259.9 ± 23.2	255.0	255.6 ± 24.3	253.0	0.574 <sup>m</sup>
CMT min	214.8 ± 18.1	211.0	209.0 ± 14.5	210.5	0.253 <sup>m</sup>
gRNFL	98.9 ± 7.5	98.5	96.9 ± 16.0	97.5	0.887 <sup>m</sup>
nRNFL	75.6 ± 15.5	73.0	72.0 ± 17.5	69.0	0.448 <sup>m</sup>
tRNFL	69.9 ± 9.7	68.5	68.1 ± 12.8	66.5	0.621 <sup>m</sup>
sRNFL	123.0 ± 13.1	122.5	121.5 ± 21.1	125.0	0.962 <sup>m</sup>
iRNFL	127.2 ± 12.2	129.0	126.1 ± 24.6	127.0	0.834 <sup>m</sup>
tvINL	1.00 ± 0.06	0.99	0.99 ± 0.08	1.02	0.865 <sup>m</sup>
tvNFL	0.87 ± 0.09	0.86	0.85 ± 0.12	0.89	0.919 <sup>m</sup>
tvGCC	1.11 ± 0.08	1.11	1.08 ± 0.14	1.14	0.995 <sup>m</sup>
tvIPL	0.91 ± 0.06	0.92	0.89 ± 0.10	0.92	0.957 <sup>m</sup>
tvGCIPL	2.02 ± 0.14	2.03	1.84 ± 0.55	2.04	0.671 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

Takipte 6. ay MRG’de yeni T2 lezyonu olan ve olmayan gruplar arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, nRNFL, gRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-13)

**Tablo 5-13:** 6. ay çekilen kranyal ve spinal MRG’de yeni T2 hiperintens lezyon bulunmasına göre analizler

	Yeni T2 (-)		Yeni T2 (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
EDSS	2.7 ± 0.9	2.5	2.8 ± 2.0	1.8	0.266 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	28.6 ± 15.1	21.7	24.1 ± 4.1	22.7	0.404 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	52.6 ± 52.5	32.2	63.5 ± 89.3	16.8	0.596 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	15.7 ± 12.4	10.9	20.2 ± 11.3	19.9	0.080 <sup>m</sup>
CMT	257.2 ± 26.2	252.5	259.2 ± 22.4	262.0	0.955 <sup>m</sup>
CMT min	210.8 ± 18.3	210.5	213.5 ± 16.5	210.5	0.544 <sup>m</sup>
gRNFL	95.7 ± 12.7	97.5	101.6 ± 10.8	98.0	0.218 <sup>m</sup>
nRNFL	70.2 ± 14.2	67.0	75.8 ± 19.0	70.0	0.454 <sup>m</sup>
tRNFL	68.0 ± 11.8	66.0	70.4 ± 12.0	68.0	0.460 <sup>m</sup>
sRNFL	119.3 ± 18.9	119.0	129.6 ± 12.4	127.0	0.037 <sup>m</sup>
iRNFL	125.4 ± 21.4	129.0	130.6 ± 15.0	127.0	0.719 <sup>m</sup>

tvINL	1.00 ± 0.07	1.01	0.98 ± 0.06	1.00	0.436 <sup>m</sup>
tvNFL	0.83 ± 0.10	0.85	0.88 ± 0.11	0.93	0.095 <sup>m</sup>
tvGCC	1.08 ± 0.13	1.11	1.11 ± 0.10	1.14	0.420 <sup>m</sup>
tvIPL	0.90 ± 0.09	0.90	0.92 ± 0.08	0.95	0.483 <sup>m</sup>
tvGCIPL	1.98 ± 0.22	2.01	2.03 ± 0.18	2.09	0.460 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

Takipte 6. ay MRG'de yeni kontrast tutan Gd(+) lezyon olan ve olmayan gruplar arasında EDSS, NFL, IL-13, D-Vitamin, nRNFL, gRNFL, tRNFL, sRNFL, iRNFL, tvINL, tvNFL, tvGCC, tvIPL, tvGCIPL değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5-14)

**Tablo 5-14:** 6. Ay çekilen kranyal ve spinal MRG'de yeni kontrast tutan (Gd+) ve tutmayan (Gd-) lezyon olmasına göre analizler

	Yeni Gd (+) lezyon yok		Yeni Gd (+) lezyon var		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
EDSS	2.5 ± 1.0	2.5	3.3 ± 2.3	2.0	0.787 <sup>m</sup>
NfL pg/ml	28.3 ± 14.0	22.9	22.8 ± 4.4	21.2	0.656 <sup>m</sup>
IL-13 pg/ml	48.0 ± 50.5	29.3	90.2 ± 104.9	24.1	0.859 <sup>m</sup>
D-vit ng/ml	16.0 ± 11.9	11.5	21.6 ± 12.9	24.0	0.174 <sup>m</sup>
CMT	258.6 ± 25.3	255.0	254.3 ± 23.9	256.0	0.562 <sup>m</sup>
CMT min	211.6 ± 17.5	211.0	211.8 ± 19.4	202.0	0.938 <sup>m</sup>
gRNFL	96.0 ± 12.5	98.0	103.8 ± 10.0	98.5	0.138 <sup>m</sup>
nRNFL	70.8 ± 15.0	67.0	76.4 ± 19.2	70.0	0.449 <sup>m</sup>
tRNFL	67.7 ± 11.6	66.0	73.3 ± 11.7	69.5	0.167 <sup>m</sup>
sRNFL	120.5 ± 18.3	123.0	130.3 ± 12.7	126.0	0.119 <sup>m</sup>
iRNFL	125.1 ± 20.1	127.5	135.1 ± 16.1	129.5	0.238 <sup>m</sup>
tvINL	1.00 ± 0.07	1.01	0.96 ± 0.07	0.97	0.088 <sup>m</sup>
tvNFL	0.84 ± 0.10	0.85	0.90 ± 0.11	0.95	0.023 <sup>m</sup>
tvGCC	1.09 ± 0.13	1.11	1.11 ± 0.08	1.14	0.696 <sup>m</sup>
tvIPL	0.90 ± 0.09	0.91	0.92 ± 0.07	0.93	0.772 <sup>m</sup>
tvGCIPL	1.98 ± 0.22	2.02	2.04 ± 0.15	2.07	0.764 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

## 6. TARTIŞMA

Multipl Skleroz, Santral Sinir Sisteminin otoimmün, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Patogenezinde B lenfositler, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, aktive edilmiş makrofajlar, ve mikrogliaların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmayla karakterize plaklar görülmektedir. Klinik ise mevcut lezyon yükü ve lezyonların yerleşimiyle karakterizedir. Hastalığın gelişimindeki bu çok basamaklı immün reaksiyon kaskatları hastalık tipi, şiddeti, plak patolojisi gibi birçok durumu belirleyen önemli bir faktör olarak yer almaktadır. Hastalığın patogenezini, risk faktörleri, tanısı ve tedavisi ile ilgili yapılmış olan çalışma sayısı çok fazla olsa ve her geçen gün artsa da erken dönem prognoz tayini ile ilgili çalışmalar günümüzde az sayıdadır [48],[64], [146], [147].

MS, gelişmiş ülkelerdeki genç erişkinlerde en sık kalıcı özürüllüğe yol açan nörolojik hastalıktır. Patogenezinde inflamasyonun da yanında inflamatuvar demiyelinizasyonun yanında immün aracılı nöronal ve aksonal hasarın da yer aldığı bilinmektedir ve yapılan çalışmalar sonucunda bu hasarın kalıcı nörolojik defisitlerden sorumlu olduğu düşünülmektedir [125]. Son yıllarda MS hastalığı ile ilgili hastalığa yatkınlık, tedavi yanıtını değerlendirebilecek ve özürüllük prognozunu ön görebilecek inflamatuvar ve nörodejenerasyona yönelik biyobelirteçler çalışılmıştır. Erken tanı, erken ve hastaya özel tedavi, daha az yan etki ile daha fazla hastalık kontrolü hedeflenmektedir. MS tedavisinde gün geçtikçe yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmaktadır ve bu ilaç çalışmalarında ortalama 6 ay – 1 yıl gibi bir sürede tedavi yanıtını öngörebilen biyobelirteçlere ihtiyaç oluşturmaktadır. İdeal bir biyobelirteç hızlı, tekrarlanabilen, güvenilir, çok merkezli uygulanabilen ve düşük maliyetli olmalıdır [3], [122], [125].

Bu biyobelirteçlerden birisi de nörofilament hafif zincirdir (NfL). Nörofilamentler, çapları aktin (6 nm) ve miyozin (15 nm) filamentlerinin arasında yer alan orta boyutta filamentlerdir. Nörofilamentler; hafif (70–86 kDa), orta (145–160 kDa) ve ağır (200–220 kDa) zincir olarak 3'e ayrılır. Nörofilamentlerin net görevi kesin olarak anlaşılamamış olup aksonların radyal büyümesi ve stabilitesine görev aldığı ve bu sayede efektif ve yüksek hızlı sinir iletiminde görev aldığı düşünülmektedir [4]. Nörofilamentler MS dışında demans, inme, travmatik beyin hasarı, amyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve bipolar bozukluk gibi birçok hastalıkta araştırılmış olup birçoğunda tanısız, prognostik ve tedavi yanıtı açısından değerli bulunmuştur [4].

Yapılan çalışmalarda MS hastalarında preasemptomatik evrede NfL düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 6 yıl öncesine kadar görülebileceği saptanmıştır [128]. Bu nedenle asemptomatik hastalarda MS gelişimi açısından gelecekte tarama testi olarak kullanılabilirliği olasıdır. Tedavi alan hastalarda yapılan çalışmalarda da birçok hastalığı modifiye edici tedavide BOS NfL düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir [129], [130]. Bu sayede tedaviye yanıt değerlendirilebilmektedir.

Kuhle ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), elektrokemilüminesans (ECL) ve SIMoA (single molecule array) yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu üç yöntem ile hastaların hem BOS hem kandan alınan örnekler değerlendirilmiştir. NFL ölçümünde Simoa yönteminin ELISA'ya göre 126, ECL'ye göre ise 25 kat daha sensitif olduğunu

bulmuşlardır. BOS ölçümlerinde ELISA ve SIMoA ölçümleri yüksek oranda pozitif korelasyon saptanmıştır [148]. Simoa daha yeni bir yöntem olması, yaygın olmaması ve maliyeti yüksek olması nedeni, biz çalışmamızda NFL ölçümünü ulaşılabilir, kolay ve daha ucuz olması bakımından ELISA yöntemini tercih ettik.

Multipl skleroz patogenezi her geçen gün daha da aydınlanmakla beraber yanında birçok soru işareti de getirmiştir. IL-13 multipl sklerozda son zamanlarda araştırılmaya başlanan bir sitokindir. Tipik olarak anti-enflamatuar tepkilerde yer alan T yardımcı tip 2 hücreleri (Th2) CD4+ T lenfositlerden, Natural killer (NKT) hücrelerden, grup 2 innate lenfoid hücrelerden (ILC) ve mast hücrelerinden salınır. Önemli görevleri arasında B hücrelerinde IgE salınımını artırması, epitelyal hücrelerden mukus salınımını artırması ve makrofajları alternatif yoldan aktive etmesi bulunur [149].

Daha çok alerji ve hipersensitivite reaksiyonlarında görev aldığı bilinen IL-13'ün yüksekliği otoimmüniteye yakınlık oluşturabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda MS hastalarında IL-13 düşüklüğünün hastalık riskini ve relapsları artırabileceği düşünülmektedir [5], [150].

Gelişmekte olan bir diğer biyobelirteç de optik koherens tomografidir (OCT). Retinal katmanların ve optik sinir başının in vivo değerlendirilmesine olanak sağlayan hızlı, güvenilir, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir [58]. Retina insan vücudunda aksonlardan oluşan ve görüntülenebilen tek yapı olması nedeni son yıllarda nörodejenerasyonun takibi için yüksek sensitivite gösteren bir yöntem olarak yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda optik nörit geçiren ve geçirmeyen hastaların RNFL ve maküler GCIPL tabakalarında anlamlı incelmeye görülmüş olup INL tabakasında kalınlık artışı da inflamatuvar hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur [60].

Bu çalışmamızda son yıllarda önem kazanan NfL ve IL-13'ün tanı anındaki değerlerinin prognozla ilgisi ve OCT takipleri ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Knier ve ark. tedavi almayan, 1. Basamak ve 2. Basamak tedavileri alan hastaların 12 ay takiplerinde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında iç nükleer tabaka kalınlığının paraklinik hastalık aktivitesi ile ilişkili görülmüştür. Longitudinal takipte iç nükleer tabakanın incelmeye azalmış inflamatuvar aktivite ile ilişkilendirilmiştir [145]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların takiplerinde steroid ve İMT sonrası hastalarda EDSS'de düşüş ve INL'de anlamlı incelmeye görülmüştür.

Petzold ve ark. yaptıkları meta-analizde MS hastaları ve kontrollerin OCT parametrelerindeki en büyük fark peripapiller RNFL ve makular GCIPL tabakalarında bulunmuştur. İnflamatuvar hastalık aktivitesi INL kalınlığı ile korele olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte peripapiller RNFL ve GCIPL takiplerinin tanı, takip ve çalışmalarda kullanılması önerilmektedir [60]. Bizim çalışmamızda da optik nöritten bağımsız olarak özellikle GCIPL tabakasında anlamlı incelmeye saptanmıştır.

Bsteh ve ark. çalışmasında yıllık serum NfL ve OCT takipleri yapılmış olup yıllık pRNFL incelmeye ile NfL değişimi arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda yüksek serum NfL düzeyleri yıllık pRNFL incelmeye ile korele bulunmuş olup NfL'nin nöroaksonal hasar

biyobelirteçi olarak değerini göstermiştir [151]. Bizim çalışmamızda ise BOS NfL düzeyleri tRNFL ile negatif korelasyon göstermiştir. Özellikle tRNFL ile korele olması temporal kısmın papillomacular bundle'ı yansıtması nedeni olabileceğini düşündük.

Calabresi ve ark.'nın çalışmasında peginterferon beta-1a ve plasebo alan hastaların takiplerindeki serum NfL düzeyleri ve klinik gidişatları izlenmiştir. Başlangıç serum NfL düzeylerinin 4 yıllık beyin atrofisi ve yeni T2 lezyon gelişimini predikte ettiği görülmüştür. Tedavi sonrasındaki 12. ayda hastaların sNfL düzeylerinin normalize olduğu saptanmıştır [152]. Bizim çalışmamızda benzer bir korelasyon bulunmamıştır. Nedeni takip süresinin kısa olmasına bağlanmıştır. Ek olarak hastalarımızın semptom başlangıcından itibaren BOS alınma süreleri heterojen olması nedeni olduğu düşünülmüştür. Bununla ilgili Bridel ve ark. çalışmasında MS tanılı ve sağlıklı kontrollerden yapılan ardısıra örneklemelerde MS hastalarında serum NfL düzeylerinde dalgalanma saptanmıştır [127]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın bir kısmının semptom başlangıcından uzun sürede başvurması nedeni de NfL değerlerinin normalize olabileceği düşünülmüştür.

Guglielmetti ve ark. MS'in farelerle yaptıkları hayvan modelinde IL-13 seviyelerinin artırılmasının SSS'de lezyon sayısı ve miyelin kaybını etkili bir şekilde sınırladığını bulmuşlardır. Artan kanıtlar, birden fazla hayvan nöroinflamasyon modelinde IL-13 için nöroprotektif bir rol olduğunu göstermiştir [153].

Hoornaert ve ark.'nın sağlıklı donör ve MS hastalarından akım sitometrisi aracıyla alınan immün sistem hücreleri ile insan beyin endotel hücreleri (hBECs) ve insan meningeal endotel hücreleriyle (hMECs) oluşturulan hücre kültürü çalışmasında in vitro ortamda Th17 farklılaşması CD4+ T lenfositlerin alt grubunda IL-13R ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Ayrıca IL-13 uygulaması ile VCAM-1 (vasküler endotelial hücre adhezyon molekülü-1) ekspresyonunun önemli oranda attığını ve bariyer fonksiyonlarının arttığını bulmuşlardır. IL-13'ün hem immün sistem hücreleri üzerinde hem de kan beyi bariyeri üzerindeki immün hücre akışı üzerindeki etkileri nedeni olası terapötik bir yol olabileceğini düşünmektedirler [154]. Bizim çalışmamızda ise takiplerinde atak geçiren hastalarda, yeni T2 hiperintens lezyon ve/veya yeni kontrast tutan lezyonu olan hastalarda geliş BOS IL-13 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Mevcut hasta ve takip süresinin azlığından olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının azlığı ve tek merkezli olmasıdır. Hastaların takip süresinin yetersiz olması ve az sayıda olay gelişmiş olması nedeniyle verilerin olgunlaşması için daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların sonuçlanması halinde NfL ve OCT parametrelerinin takibi tedavi kararı ve prognozu öngörmede yol gösterici olabilir. IL-13'ün MS ile ilişkisini saptamak amaçlı prospektif, geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda literatürde mevcut olan verileri destekler nitelikte maküler INL volümü inflamasyonla, GCIPL incelmeleri de MS progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek BOS NfL düzeyi temporal RNFL’de incelmeye uyumlu bulunmuştur. Bütün bu bulgular ışığında prospektif, uzun süreli, çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle ilaç çalışmalarında biyobelirteçlerin yer alması halinde mevcut ve gelişmekte olan tedavi yöntemlerinin biyobelirteçlere etkileri de görülebilecek ve bu sayede klinik pratikteki yerlerini de netleştireceği kanaatindeyiz.



## 8. KAYNAKLAR

1. Hakansson, I., et al., *Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis*. J Neuroinflammation, 2018. **15**(1): p. 209.
2. Bielekova, B. and R. Martin, *Development of biomarkers in multiple sclerosis*. Brain, 2004. **127**(Pt 7): p. 1463-78.
3. Tumani, H., et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis*. Neurobiol Dis, 2009. **35**(2): p. 117-27.
4. Khalil, M., et al., *Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders*. Nat Rev Neurol, 2018. **14**(10): p. 577-589.
5. Rossi, S., et al., *Potential role of IL-13 in neuroprotection and cortical excitability regulation in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2011. **17**(11): p. 1301-12.
6. Bsteh, G., et al., *Retinal layer thinning is reflecting disability progression independent of relapse activity in multiple sclerosis*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2020. **6**(4): p. 2055217320966344.
7. Reich, D.S., C.F. Lucchinetti, and P.A. Calabresi, *Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(2): p. 169-180.
8. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 707-17.
9. Broła, W. and B. Steinborn, *Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment*. Neurol Neurochir Pol, 2020. **54**(6): p. 508-517.
10. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sorensen, *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. Lancet Neurol, 2010. **9**(5): p. 520-32.
11. Rotstein, D.L., et al., *Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population*. Neurology, 2018. **90**(16): p. e1435-e1441.
12. Yan, K., et al., *Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **44**: p. 102260.
13. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(1): p. 25-36.
14. Bistrom, M., et al., *Epstein-Barr virus infection after adolescence and human herpesvirus 6A as risk factors for multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2020.
15. Patsopoulos, N.A., *Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(7).
16. Baranzini, S.E. and J.R. Oksenberg, *The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years*. Trends Genet, 2017. **33**(12): p. 960-970.
17. Gilmore, C.P., et al., *Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(2): p. 182-7.
18. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, *Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 942-55.
19. Ortiz, G.G., et al., *Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis*. Arch Med Res, 2014. **45**(8): p. 687-97.
20. Minagar, A. and J.S. Alexander, *Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2003. **9**(6): p. 540-9.
21. Li, R., K.R. Patterson, and A. Bar-Or, *Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis*. Nat Immunol, 2018. **19**(7): p. 696-707.
22. Dendrou, C.A., L. Fugger, and M.A. Friese, *Immunopathology of multiple sclerosis*. Nat Rev Immunol, 2015. **15**(9): p. 545-58.

23. Faissner, S., et al., *Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies*. Nat Rev Drug Discov, 2019. **18**(12): p. 905-922.
24. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.
25. Toosy, A.T., D.F. Mason, and D.H. Miller, *Optic neuritis*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 83-99.
26. Petzold, A., *Neuroprotection and visual function after optic neuritis*. Curr Opin Neurol, 2017. **30**(1): p. 67-73.
27. Rae-Grant, A.D., et al., *Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity*. Mult Scler, 1999. **5**(3): p. 179-83.
28. Filippi, M., et al., *Multiple sclerosis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 43.
29. Noseworthy, J.H., et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 938-52.
30. Feinstein, A., *Multiple sclerosis and depression*. Mult Scler, 2011. **17**(11): p. 1276-81.
31. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
32. Okuda, D.T., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-5.
33. Okuda, D.T., et al., *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90509.
34. Barboza, A.G., et al., *Radiologically isolated syndrome: from biological bases to practical management*. Neurol Sci, 2021.
35. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.
36. Optic Neuritis Study, G., *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
37. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
38. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
39. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2007. **6**(10): p. 903-12.
40. Weinshenker, B.G., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability*. Brain, 1989. **112** ( Pt 1): p. 133-46.
41. Omerhoca, S., S.Y. Akkas, and N.K. Icen, *Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis*. Noro Psikiyatrs Ars, 2018. **55**(Suppl 1): p. S1-S9.
42. Schumacher, G.A., et al., *Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **122**: p. 552-68.
43. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
44. Beer, S., K.M. Rosler, and C.W. Hess, *Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **59**(2): p. 152-9.
45. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.
46. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. **58**(6): p. 840-6.
47. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.

48. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(2): p. 162-173.
49. Paty, D.W., *Trial measures in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials*. *Neurology*, 1988. **38**(7 Suppl 2): p. 82-3.
50. Filippi, M., et al., *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(3): p. 292-303.
51. Freedman, M.S., et al., *Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement*. *Arch Neurol*, 2005. **62**(6): p. 865-70.
52. Stangel, M., et al., *The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis*. *Nat Rev Neurol*, 2013. **9**(5): p. 267-76.
53. Dobson, R., et al., *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*, 2013. **84**(8): p. 909-14.
54. Reiber, H. and K. Felgenhauer, *Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system*. *Clin Chim Acta*, 1987. **163**(3): p. 319-28.
55. Jarius, S., et al., *The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature*. *J Neurol*, 2017. **264**(3): p. 453-466.
56. üyeleri, İ.ü.i.t.f.n.a.d.ö., *Nöroloji*. 2015: p. 144-153.
57. Leocani, L., S. Guerrieri, and G. Comi, *Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis*. *J Neuroophthalmol*, 2018. **38**(3): p. 350-357.
58. Staurengi, G., et al., *Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\*OCT consensus*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(8): p. 1572-8.
59. Britze, J. and J.L. Frederiksen, *Optical coherence tomography in multiple sclerosis*. *Eye (Lond)*, 2018. **32**(5): p. 884-888.
60. Petzold, A., et al., *Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(10): p. 797-812.
61. Kaufhold, F., et al., *Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis*. *PLoS One*, 2013. **8**(8): p. e71145.
62. Siva, A., *Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis*. *Neurol Clin*, 2018. **36**(1): p. 69-117.
63. Galea, I., N. Ward-Abel, and C. Heesen, *Relapse in multiple sclerosis*. *BMJ*, 2015. **350**: p. h1765.
64. Leary, S.M., B. Porter, and A.J. Thompson, *Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses*. *Postgrad Med J*, 2005. **81**(955): p. 302-8.
65. Frohman, E.M., et al., *Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations*. *Neurotherapeutics*, 2007. **4**(4): p. 618-26.
66. Goodin, D.S., et al., *Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*. *Neurology*, 2002. **58**(2): p. 169-78.
67. Comi, G. and M. Radaelli, *Oral corticosteroids for multiple sclerosis relapse*. *Lancet*, 2015. **386**(9997): p. 937-9.
68. Arnason, B.G., et al., *Mechanisms of action of adrenocorticotrophic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2013. **19**(2): p. 130-6.
69. Cortese, I., et al., *Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2011. **76**(3): p. 294-300.

70. Faissner, S., et al., *Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses*. J Neurol, 2016. **263**(6): p. 1092-8.
71. Sorensen, P.S., et al., *IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS*. Neurology, 2004. **63**(11): p. 2028-33.
72. Montalban, X., et al., *ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2018. **25**(2): p. 215-237.
73. Dhib-Jalbut, S. and S. Marks, *Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **74 Suppl 1**: p. S17-24.
74. Wingerchuk, D.M. and B.G. Weinshenker, *Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis*. BMJ, 2016. **354**: p. i3518.
75. Calabresi, P.A., et al., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*. Lancet Neurol, 2014. **13**(7): p. 657-65.
76. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 655-61.
77. Jacobs, L.D., et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*. Ann Neurol, 1996. **39**(3): p. 285-94.
78. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. Lancet, 1998. **352**(9139): p. 1498-504.
79. Torkildsen, O., K.M. Myhr, and L. Bo, *Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications*. Eur J Neurol, 2016. **23 Suppl 1**: p. 18-27.
80. Johnson, K.P., et al., *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1268-76.
81. Wolinsky, J.S., et al., *GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2015. **4**(4): p. 370-6.
82. Cohen, J.A., et al., *Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS*. Neurology, 2007. **68**(12): p. 939-44.
83. Bornstein, M.B., et al., *A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis*. Neurology, 1991. **41**(4): p. 533-9.
84. Comi, G., et al., *Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9700): p. 1503-11.
85. Marco-Martin, G., et al., *Immediate reactions with glatiramer acetate: Diagnosis of allergy and desensitization protocols*. Neurol Clin Pract, 2020. **10**(2): p. 170-177.
86. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
87. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(3): p. 247-56.
88. Scott, L.J., *Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Drugs, 2019. **79**(8): p. 875-886.
89. Linker, R.A., et al., *Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway*. Brain, 2011. **134**(Pt 3): p. 678-92.

90. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2012. **367**(12): p. 1098-107.
91. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2012. **367**(12): p. 1087-97.
92. Mehling, M., L. Kappos, and T. Derfuss, *Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(5): p. 492-7.
93. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
94. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
95. Calabresi, P.A., et al., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(6): p. 545-56.
96. Lublin, F., et al., *Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1075-1084.
97. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
98. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 911-23.
99. Hoepner, R., et al., *Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis*. J Cent Nerv Syst Dis, 2014. **6**: p. 41-9.
100. Cortese, I., D.S. Reich, and A. Nath, *Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease*. Nat Rev Neurol, 2021. **17**(1): p. 37-51.
101. Gelfand, J.M., B.A.C. Cree, and S.L. Hauser, *Ocrelizumab and Other CD20(+) B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics, 2017. **14**(4): p. 835-841.
102. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 221-234.
103. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 209-220.
104. Reddy, K.R., et al., *American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy*. Gastroenterology, 2015. **148**(1): p. 215-9; quiz e16-7.
105. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1819-28.
106. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1829-39.
107. Havrdova, E., et al., *Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy*. Neurology, 2017. **89**(11): p. 1107-1116.
108. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings*. Neurology, 2017. **89**(11): p. 1117-1126.
109. Giovannoni, G., et al., *Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study*. Mult Scler, 2018. **24**(12): p. 1594-1604.
110. Giovannoni, G., et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 416-26.

111. Leist, T.P., et al., *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(3): p. 257-67.
112. Sipe, J.C., et al., *Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis*. *Lancet*, 1994. **344**(8914): p. 9-13.
113. Rice, G.P., M. Filippi, and G. Comi, *Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial*. *Cladribine MRI Study Group*. *Neurology*, 2000. **54**(5): p. 1145-55.
114. Marriott, J.J., et al., *Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2010. **74**(18): p. 1463-70.
115. Hartung, H.P., et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9350): p. 2018-25.
116. Fassas, A., et al., *Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study*. *Bone Marrow Transplant*, 1997. **20**(8): p. 631-8.
117. Burt, R.K., et al., *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2019. **321**(2): p. 165-174.
118. Zhukovsky, C., et al., *Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. **92**(2): p. 189-194.
119. Thompson, A.J., A.T. Toosy, and O. Ciccarelli, *Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(12): p. 1182-1199.
120. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. *Lancet*, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
121. Biomarkers Definitions Working, G., *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther*, 2001. **69**(3): p. 89-95.
122. El Ayoubi, N.K. and S.J. Khoury, *Blood Biomarkers as Outcome Measures in Inflammatory Neurologic Diseases*. *Neurotherapeutics*, 2017. **14**(1): p. 135-147.
123. Filippi, M., et al., *Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective: A Review*. *JAMA Neurol*, 2020.
124. Tan, C.S. and I.J. Koralnik, *Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(4): p. 425-37.
125. Ziemann, U., et al., *Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder*. *Prog Neurobiol*, 2011. **95**(4): p. 670-85.
126. Zetterberg, H., *Neurofilament light in blood - What more is needed for clinical implementation in multiple sclerosis?* *EBioMedicine*, 2020. **57**: p. 102826.
127. Bridel, C., et al., *Variations in consecutive serum neurofilament light levels in healthy controls and multiple sclerosis patients*. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. **47**: p. 102666.
128. Bjornevik, K., et al., *Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2020. **77**(1): p. 58-64.
129. Gunnarsson, M., et al., *Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(1): p. 83-9.
130. Kuhle, J., et al., *Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Neurology*, 2015. **84**(16): p. 1639-43.
131. Piehl, F., et al., *Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod*. *Mult Scler*, 2018. **24**(8): p. 1046-1054.

132. Canto, E., et al., *Association Between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course Among Patients With Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years*. JAMA Neurol, 2019.
133. Comabella, M., et al., *Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis*. Brain, 2010. **133**(Pt 4): p. 1082-93.
134. Gil-Perotin, S., et al., *Combined Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Chain Protein and Chitinase-3 Like-1 Levels in Defining Disease Course and Prognosis in Multiple Sclerosis*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 1008.
135. Hinsinger, G., et al., *Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis*. Mult Scler, 2015. **21**(10): p. 1251-61.
136. Canto, E., et al., *Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes*. Brain, 2015. **138**(Pt 4): p. 918-31.
137. Modvig, S., et al., *Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis*. Mult Scler, 2015. **21**(14): p. 1761-70.
138. Huss, A., et al., *A Score Based on NfL and Glial Markers May Differentiate Between Relapsing-Remitting and Progressive MS Course*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 608.
139. Benowitz, L.I. and Y. Yin, *Optic nerve regeneration*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**(8): p. 1059-64.
140. Sterling, P., *Deciphering the retina's wiring diagram*. Nat Neurosci, 1999. **2**(10): p. 851-3.
141. Petzold, A., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2010. **9**(9): p. 921-32.
142. Saidha, S., et al., *Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study*. Lancet Neurol, 2012. **11**(11): p. 963-72.
143. Britze, J., G. Pihl-Jensen, and J.L. Frederiksen, *Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol, 2017. **264**(9): p. 1837-1853.
144. Bsteh, G., et al., *Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis*. Mult Scler, 2021. **27**(5): p. 684-694.
145. Knier, B., et al., *Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis*. Brain, 2016. **139**(11): p. 2855-2863.
146. Beck, R.W., et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 581-8.
147. Rae-Grant, A., et al., *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2018. **90**(17): p. 777-788.
148. Kuhle, J., 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, 2016. **54**(10): p. 1655-61.
149. Abbas, A.K., Lichtman A.H, Pillai, S, *Cellular and Molecular Immunology*. 9 ed. 2018.
150. de Vries, J.E. and G. Zurawski, *Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease*. Int Arch Allergy Immunol, 1995. **106**(3): p. 175-9.
151. Bsteh, G., et al., *Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2020. **26**(13): p. 1682-1690.
152. Calabresi, P.A., et al., *Temporal profile of serum neurofilament light in multiple sclerosis: Implications for patient monitoring*. Mult Scler, 2020: p. 1352458520972573.

153. Guglielmetti, C., et al., *Interleukin-13 immune gene therapy prevents CNS inflammation and demyelination via alternative activation of microglia and macrophages*. *Glia*, 2016. **64**(12): p. 2181-2200.
154. Hoornaert, C.J.L., M; Peelen, E; Lahav, B; Bourbonnière, L; Prat, A, *Modulatory Potential Of The TH2 Cytokine Interleukin-13 On The Blood-Brain Barrier And On Immune Cells In Multiple Sclerosis*, in *ACTRIMS*. 2020: West Palm Beach, FL.

